

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA NÖROPATİ
KOMPLİKASYONU İLE SERUM HSP27, LİPRİN ALFA 1, NGF,
BDNF, NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru YENİHAL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ

ELAZIĞ

2024

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri mesleki olarak yetişmem için bana tüm bilgi ve tecrübelerini aktaran, tezimin her aşamasında çok emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, her zaman ailemden biri olarak gördüğüm çok değerli danışman hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde bilgi, tecrübe ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen; Anabilim Dalımızın öğretim üyeleri değerli hocalarım, Prof. Dr. Ferit GÜRSU'ya, Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na, Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, Prof. Dr. Necip İLHAN'a, Prof. Dr. Nevin İLHAN'a, Prof. Dr. Dilara KAMAN'a ve Doç. Dr. Selda TELO'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlama sürecinde bana yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Ahmet KARATAŞ'a ve Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ferhat BALGETİR'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanma sürecinde emeği geçen Romatoloji bölümünde görevli yandal araştırma görevlilerine, hemşirelerimize, sekreter arkadaşlarıma; ayrıca Nöroloji EMG bölümünde görevli Nilgün ŞEKER'e ve Furkan AYDIN'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında çok emeği geçen, benden hiçbir zaman yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Hakan BİÇEN'e ve Dr. Nurullah SEÇİLMİŞ'e çok teşekkür ederim. Birlikte huzur içinde çalıştığımız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı personeline, ayrıca desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Koray KARAKULAK'a, Fatma TEDİK'e, Buket BERK'e, Solmaz SUSAM'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her daim yanımda olan, tezimin hazırlanmasında çok emek veren, bana her zaman kardeş değil abla olan, hakkını asla ödeyemeyeceğim sevgili kardeşim Uzm. Dr. Esra YENİHAL'e çok teşekkür ederim. Bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip olan, bu süreçte en büyük fedakarlığı gösteren, her zaman yanımda olan, anneme, babama, Beyza'ya sabırları ve asla bitmeyen sevgileri için çok teşekkür ederim.

ÖZET

Romatoid artrit (RA) kronik seyirli, otoimmün, başlıca eklem tutulumu ile seyreden toplumda sık görülen bir hastalıktır. Romatoid artrit eklem dışı belirtileri, hastalığın başlangıcında veya seyri sırasında ortaya çıkabilir, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Periferik nöropatinin edinsel nedenlerinden biri de RA'dır. Bu çalışmada, nöropati gelişen romatoid artrit hastalarında serum HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF, NO düzeylerinde normal popülasyona ve nöropati gelişmeyen romatoid artrit hastalarına göre farklılık olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmaya, romatoid artrit nöropati komplikasyonu olmayan 30 hasta, romatoid artrit nöropati komplikasyonu olan 30 hasta ve sağlıklı 30 kontrol birey olmak üzere toplam 90 olgu dahil edilmiştir.

ELİSA yöntemiyle bireylerin serum HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF, NO düzeyleri ölçüldü; romatoid artrit hastaları için DAS28 aktivite skoru hesaplanmıştır.

Serum HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF düzeyleri RA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı daha düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$). Aynı zamanda nöropati pozitif hastalarda diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Serum NO düzeyleri kontrol grubunda, hasta grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$); ancak hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Nöropati olan grupta, nöropati olmayan gruba göre DAS28 skoru anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmazken; yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Nöropati olan grupta yaş ortalaması anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF moleküllerinin hastalık aktivitesiyle, nöropatiyle ilişkili olabileceği; biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid nöropati, HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUROPATHY COMPLICATION AND SERUM HSP27, LIPRIN ALPHA 1, NGF, BDNF, NITRIC OXIDE LEVELS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Rheumatoid arthritis is a chronic, autoimmune disease that is frequently seen in the community with mainly joint involvement. Extra-articular manifestations of RA may occur at the onset or during the course of the disease and are associated with increased morbidity and mortality. One of the acquired causes of peripheral neuropathy is RA. In this study, it was aimed to determine whether there is a difference in serum HSP27, liprin alpha1, NGF, BDNF, NO levels in rheumatoid arthritis patients with neuropathy compared to the normal population and rheumatoid arthritis patients without neuropathy.

A total of 90 cases, including 30 patients without rheumatoid arthritis neuropathy complications, 30 patients with rheumatoid arthritis neuropathy complications, and 30 healthy controls, were included in the study.

Serum HSP27, liprin alpha 1, NGF, BDNF, NO levels of individuals were measured by ELISA method; DAS28 activity score was calculated for RA patients.

Serum HSP27, liprin alpha 1, NGF, BDNF levels were found to be significantly lower in RA patients compared to healthy controls ($p < 0.001$). It was also found to be significantly lower in neuropathy positive patients than the other two groups. Serum NO levels were found to be significantly higher in the control group than in the patient group ($p < 0.001$); however, no significant difference was found between the patient groups. The DAS28 score was found to be significantly higher in the group with neuropathy than in the group without neuropathy ($p < 0.001$). While there was no significant difference between the groups in terms of gender; a significant difference was found in terms of mean age. The mean age was found to be significantly higher in the neuropathy group ($p < 0.001$).

HSP27, liprin alpha 1, NGF, BDNF molecules may be associated with disease activity and neuropathy; it was concluded that it can be used as a biomarker.

Keywords: Rheumatoid neuropathy, HSP27, liprin alpha 1, NGF, BDNF

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Romatoid Artrit.....	2
1.1.1.1. Romatoid Artritin Tanımı	2
1.1.1.2. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi.....	3
1.1.1.3. Romatoid Artrit Etiyolojisi.....	3
1.1.1.3.1. Genetik risk faktörleri.....	3
1.1.1.3.2. Çevresel risk faktörleri	4
1.1.1.4. Romatoid Artrit Patogenezi.....	6
1.1.1.5. Klinik Bulgular	8
1.1.1.5.1. Eklem tutulumu	9
1.1.1.5.2. Ekstraartiküler tutulum.....	11
1.1.1.5.3. Cilt tutulumu.....	12
1.1.1.5.4. Göz tutulumu	12
1.1.1.5.5. Hematolojik tutulum.....	13
1.1.1.5.6. Gastrointestinal sistem tutulumu	13
1.1.1.5.7. Pulmoner tutulum	14
1.1.1.5.8. Renal tutulum	14
1.1.1.5.9. Kardiyovasküler tutulum	15
1.1.1.5.10. Romatoid vaskülit.....	15
1.1.1.5.11. Nörolojik tutulum	16
1.1.1.5.12. Komorbiditeler	18

1.1.1.6. Romatoid Artritin Tanısı.....	18
1.1.1.7. Ayırıcı Tanı	20
1.1.1.8. Laboratuvar Bulguları	20
1.1.1.8.1. Akut faz reaktanları	20
1.1.1.8.2. Hematolojik parametreler.....	21
1.1.1.8.3. Seroloji	21
1.1.1.9. Görüntüleme Yöntemleri.....	22
1.1.1.10. Hastalık Aktivite Ölçütleri	22
1.1.1.11. RA Tedavisi	23
1.1.2. Periferik Nöropati	24
1.1.2.1. Periferik Nöropati Tanısı.....	27
1.1.2.1.1. Laboratuvar testleri.....	27
1.1.2.1.2. Elektrodyagnostik Değerlendirme.....	27
1.1.2.1.3. Sinir biyopsisi.....	28
1.1.3. HSP27	28
1.1.4. Liprin alfa 1	32
1.1.5. Sinir Büyüme Faktörü (NGF).....	34
1.1.6. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)	38
1.1.7. Nitrik Oksit (NO).....	45
2. GEREÇ VE YÖNTEM	55
2.1. Klinik Değerlendirme	55
2.2. Biyokimyasal Analiz	56
2.3. Yöntem	56
2.3.1. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	56
2.3.2. Genel Test Prosedürü.....	58
2.3.2.1. Standart Çözeltilerin Hazırlanması	58
2.3.2.2. Örneklerin ekimi	59
2.3.2.3. Yıkama çözeltisinin hazırlanması	59
2.3.2.4. Yıkama işlemi	59
2.3.2.5. Renk gelişimi	59
2.3.2.6. Reaksiyonun durdurulması	59
2.3.2.7. Absorbans ve konsantrasyonların tayini	59

2.3.2.8. HSP27 düzeylerinin değ�erlendirilmesi	60
2.3.2.9. Liprin alfa 1 düzeylerinin değ�erlendirilmesi.....	60
2.3.2.10. NGF düzeylerinin değ�erlendirilmesi.....	60
2.3.2.11. BDNF düzeylerinin değ�erlendirilmesi	60
2.3.2.12. NO düzeylerinin değ�erlendirilmesi	61
2.4. İstatistiksel Analiz	61
3. BULGULAR	62
3.1. Analiz Bulguları	65
3.2. Korelasyon Analizi.....	71
3.3. ROC Analizi	72
4. TARTIŞMA	76
4.1. HSP27.....	79
4.2. Liprin alfa 1	82
4.3. NGF	83
4.4. BDNF	88
4.5. NO	92
5. SONUÇLAR	97
6. KAYNAKLAR	98
7. EK.....	135

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Romatoid Artritte Ekstraartiküler Tutulumlar.....	11
Tablo 2.	1987 ACR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri.....	19
Tablo 3.	2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri	19
Tablo 4.	Romatoid Artrit ile Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar	20
Tablo 5.	DAS-28 Skoruna Göre Romatoid Artrit Hastalığının Evreleri	23
Tablo 6.	Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	24
Tablo 7.	Periferik Nöropati Hereditör Nedenleri.....	24
Tablo 8.	Periferik Nöropati Edinsel Nedenleri.....	25
Tablo 9.	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yaşlarına Göre Dağılımı.....	62
Tablo 10.	Grup Değişkenine Göre Cinsiyetlerin Tanımlayıcı İstatistikleri ve P Değerleri.....	63
Tablo 11.	Gruplar Arasında DAS-28 Skorlarının Karşılaştırılması	63
Tablo 12.	Grupların DAS-28 Kategorisine Göre Dağılımı	65
Tablo 13.	Grupların HSP27 Düzeyine Göre Karşılaştırılması	66
Tablo 14.	Grupların Liprin alfa 1 Düzeyine Göre Karşılaştırılması.....	67
Tablo 15.	Grupların NGF Düzeyine Göre Karşılaştırılması.....	68
Tablo 16.	Grupların BDNF Düzeyine Göre Karşılaştırılması.....	69
Tablo 17.	Grupların NO Düzeyine Göre Karşılaştırılması.....	70
Tablo 18.	Kontrol Grubunda Çalışılan Parametrelerin Birbiri ile Korelasyonu.....	71
Tablo 19.	Nöropati (-) Hasta Grubunda Çalışılan Parametrelerin Birbiri ile Korelasyonu	72
Tablo 20.	Nöropati (+) Hasta Grubunda Çalışılan Parametrelerin Birbiri ile Korelasyonu	72
Tablo 21.	Çalışılan Parametrelerin ROC Analiz Sonuçları.....	75

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	RA Komplikasyonları ve inflamasyon ilişkisi	9
Şekil 2.	HSP27'nin vücuttaki etki mekanizmaları	30
Şekil 3.	Nörojenik inflamasyonda ve RA patofizyolojisinde HSP27'nin moleküler mekanizmaları	32
Şekil 4.	NGF'nin proinflamatuvar sitokinler ve immün sistem hücreleri üzerindeki etkileri.....	36
Şekil 5.	BDNF'nin sinir sistemindeki etki mekanizmaları.....	39
Şekil 6.	NO sentez kontrol mekanizmaları	45
Şekil 7.	NO'nun vasküler sistem üzerindeki etki mekanizmaları	47
Şekil 8.	ELISA yönteminin çeşitleri	57
Şekil 9.	Standart dilüsyon çözeltilerinin hazırlanması	58
Şekil 10.	Hasta gruplarında DAS-28 kategorilerinin dağılımı	64
Şekil 11.	Grupların HSP27 düzeyine göre karşılaştırılması.....	66
Şekil 12.	Grupların Liprin alfa 1 düzeyine göre karşılaştırılması	67
Şekil 13.	Grupların NGF düzeyine göre karşılaştırılması	68
Şekil 14.	Grupların BDNF düzeyine göre karşılaştırılması.....	69
Şekil 15.	Grupların NO düzeyine göre karşılaştırılması	70
Şekil 16.	HSP27 ROC eğrisi	73
Şekil 17.	Liprin alfa 1 ROC eğrisi.....	73
Şekil 18.	NGF ROC eğrisi.....	74
Şekil 19.	BDNF ROC eğrisi	74

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
Anti-CCP	: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti siklik sitrüllenmiş peptid)
Anti-TNF	: Anti-Tümör Nekrozis Faktör
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor (Beynin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
BFC	: Bazal ön beyin kompleksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCP	: Cyclic Citrullinated Peptide
CDAI	: Clinical Disease Activity Index (Klinik Hastalık Aktivite İndeksi)
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP	: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit
CRP	: C-reaktif protein
CTLA	: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein (Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen)
DAS28	: Disease Activity Score (Hastalık Aktivite Skoru)
DC	: Dendritic Cell (Dendritik Hücre)
DİF	: Distal interfalangeal eklem
DM	: Diyabetes Mellitus
DMARD	: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
DN4	: Douleur Neuropathique 4 Questions
DPN	: Diyabetik Periferik Nöropati
DSP	: Distal Simetrik Polinöropati
ELISA	: Enzyme Linked-immunosorbent assay
EMG	: Elektromiyografi
eNOS	: Endotelial NO sentaz
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
HES	: Hassas Eklem Sayısı
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

HRP	: Horseradish Peroksidaz
HSP	: Heat Shock Protein (Isı Şok Proteini)
IFN-γ	: İnterferon gama
IgG	: İmmüoglobulin G
IgM	: İmmüoglobulin M
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir NO sentaz
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
LTP	: Uzun dönemli güçlendirme
MAPK	: Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz
MDA	: Malondialdehit
MHC	: Major histocompatibility complex (Ana Doku Uyum Kompleksi)
MKF	: Metakarpofalangeal eklem
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MTF	: Metatarsofalangeal eklem
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NGF	: Nerve growth factor (Sinir Büyüme Faktörü)
nNOS	: Nöronal NO sentaz
NO	: Nitric Oxide (Nitrik Oksit)
NOS	: NO sentaz
NO_x	: Nitrat
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
PADI4	: Peptidyl Arginine Deiminase 4
PİF	: Proksimal interfalangeal eklem
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
P75NTR	: p75 Nörotrofin Reseptörü
PTPN22	: Protein Tirozin Fosfataz

RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B Ligand
RF	: Romatoid Faktör
RGC	: Retina Ganglion Hücreleri
rhNGF	: Rekombinant İnsan Siniri Büyüme Faktörü
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşlem Karakteristikleri)
SDAI	: Simplified Disease Activity Index (Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru)
SE	: Shared epitope (Paylaşılan epitop)
sHsps	: Küçük Isı Şok Proteinleri
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SpA	: Spondiloartrit
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ŞES	: Şiş Eklem Sayısı
Th1	: T helper 1 (Yardımcı T hücresi 1)
Th2	: T helper 2 (Yardımcı T hücresi 2)
Th-17	: T helper 17 (Yardımcı T hücresi 17)
TME	: Temporomandibular eklem
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TNF-β	: Tümör Nekrozis Faktör Beta
Treg	: Düzenleyici T hücresi
Trk A	: Tirozin kinaz reseptörü A
Trk B	: Tirozin kinaz reseptörü B
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA); temelde sinovyal eklemleri tutan, toplumda sık görülen romatolojik hastalıklardan biri olup, vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilmektedir (1). Hastalık sonucunda meydana gelen kıkırdak ve kemik deformasyonları, eklemlerde şişlik, sertlik, ağrı gibi sık karşılaşılan yakınmalara yol açabilmektedir. Bunun yanında halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar da görülebilmektedir (2,3).

Romatoid artritli hastalarda periferik sinirlerin hasarlanması sonucu tipik olarak ellerde ve ayaklarda güçsüzlük, uyuşma meydana gelmesi durumuna romatoid nöropati denilmektedir. Mortalitenin bir belirteci olmasa da meydana gelen nöropati inflamasyonun yayıldığını göstermekte, bireyde sakatlıklara yol açabilmektedir (4). Sinir kompresyonu, vaskülitte bağlı iskemi, tedavi için kullanılan ilaçlar romatoid nöropatinin başlıca nedenleri arasındadır (5).

Isı şoku proteinleri (Heat Shock Protein-HSP) protein katlanması ve olgunlaşmasında yer alan proteinlerdir. Isı şoku, hücresel hasar ve hipoksi dahil diğer stres etkenleri HSP salınımını indüklemektedir (6). Aksotomi ile duyu nöronlarında upregüle edilen HSP ailesinin tek üyesi HSP27'dir (7). Çoğu HSP, farklı stres türleri tarafından indüklenen güçlü sitoprotektif etkiler sağlar (8,9). Ek olarak, bazı çalışmalarda kanda azalmış HSP27 seviyesi, bozulmuş sinir fonksiyonu ve nöropati varlığı ile ilişkilendirilmiştir (10,11).

Sinaptik yapı iskelet proteinlerinden olan liprin alfa 1 (liprin- α 1), nörotransmitter salınımı için aktif bölgeler oluşturmak üzere presinaptik terminallerdeki iyon kanallarını, reseptörleri ve enzimleri düzenler (12).

Sinir büyüme faktörü (NGF), fizyolojik ve patolojik durumlarda farklı hücre tipleri üzerinde etkili olan pleiotropik bir moleküldür (13). Sinir büyüme faktörünün sinir gelişimi sırasında miyelinizasyonda, periferik ve merkezi sinir sistemindeki sinir hasarı sonrası tamirde rol oynadığı varsayılmaktadır (14).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), beyin ve omurilik boyunca nöronlardan ve glial hücrelerden yaygın olarak salınır (15). Nöronal sağkalımı iyileştirir ve miyelinli schwann hücrelerinin gelişmesinde rol oynar (16).

Vücutta çok sayıda sistem üzerinde etkisi olan nitrik oksit (NO) molekülü, sinir sisteminde glutamaterjik iletimin yanı sıra nörovasküler regülasyonda ve dolayısıyla serebral dokulara oksijen sağlanmasında önemli role sahiptir. NO, fizyolojik koşullarda süper oksit radikallerinin üretimini de kontrol eder (17).

Biz bu çalışmada nöropati gelişen romatoid artrit hastalarında HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF, NO biyokimyasal belirteç düzeylerinde normal popülasyona ve nöropati gelişmeyen romatoid artrit hastalarına göre farklılık olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Bu belirteçlerin romatoid nöropatinin aktivite belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını tespit ederek romatoid artrit tedavi ve takip sürecine katkı sağlamayı planladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Romatoid Artrit

1.1.1.1. Romatoid Artritin Tanımı

Romatoid artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen, öncelikle eklemleri etkileyen, ardından eklem dışı belirtiler ortaya çıkarabilen otoimmün bir hastalıktır (18).

Romatoid artritin eklem tutulumu küçük eklemleri özellikle el ve ayak eklemlerini tutan simetrik poliartrit şeklinde seyretmektedir (19). Eklem sinoviyumunun iltihaplanması ve şişmesi, ardından eklem yapılarının tahrip olması ile karakterize edilir (20).

Romatoid artrit eklem tutulumu dışında kalp, böbrek, akciğer, sindirim sistemi, göz, deri ve sinir sistemi dahil olmak üzere birçok sistemi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (21,22).

Etkin tedavi edilmediği durumlarda ileri deformiteler ve işlev kayıpları oluşturarak ağır sosyoekonomik yüklerle sebep olmaktadır. Bu nedenle önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (23–25).

1.1.1.2. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi

Romatoid artrit en sık görülen kronik inflamatuvar romatizmal hastalıktır (26). Romatoid artrit prevalansı, birçok popülasyonda nispeten sabittir (%0,5-1,0) (27). Kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazla görülür. Farklı araştırmalar, erkeklerde sıklığının %0,09 ile %0,16 arasında olduğunu, kadınlarda ise %1,54'e ulaşabileceğini bildirmiştir (28–30). Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen ileri yaşta görülme sıklığı artar. Hastalık 5-6. dekatlarda pik yapar (19).

Yaygınlığı farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda olduğu gibi aynı popülasyonda farklı zamanlarda da değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülmektedir. Son yapılan çalışmalarda Türkiye'deki prevalans %0,36 olarak bildirilmiştir (31, 32).

1.1.1.3. Romatoid Artrit Etiyolojisi

Romatoid artrit kronik, inflamatuvar, sistemik, otoimmün bir hastalıktır ve nedeni tam olarak bilinmemektedir (33). Hem genetik hem de çevresel risk faktörleri RA gelişimine katkıda bulunur. Genetik ve çevresel faktörler, otoimmüniteyi başlatmak, otoimmüniteyi yaymak, klinik olarak belirgin doku hasarına ve RA olarak sınıflandırılabilen inflamatuvar artrite yol açmak için etkileşime girer (34). En önemli risk faktörleri, kadın cinsiyet, genetik faktörler, ailede RA öyküsü, infeksiyöz ajanlar, hormonlar, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar, sigaradır. RA, genetik olarak duyarlı bireylerin yaşadığı çevresel bir uyarana yanıt olarak ortaya çıkar (35).

1.1.1.3.1. Genetik risk faktörleri

Genetik yatkınlık, RA gelişiminde önemli bir rol oynar. Ailede romatoid artrit öyküsünün, RA'nın önemli bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Romatoid artrit hastalarının %7-22'sinde pozitif aile öyküsü olduğu bulunmuştur (36). Yapılan çeşitli çalışmalarda RA hastalarının birinci derece akrabaları için 3-5 kat artan RA riski bildirilmiştir (37–39).

Romatoid artrit kalıtım derecesi, seropozitif romatoid artrit için yaklaşık %40-65 ve seronegatif romatoid artrit için %20'dir (40). Romatoid artrit hastaları ile

yapılan başka bir araştırmada ise, monozigot ikizlerde hastalık görülme oranı %30-50 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %2-5 olarak bildirilmiştir (20).

Genetik risk faktörlerinin en önemlisi, İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen-HLA) peptit bağlama oluğundaki yapısal benzerlikleri öngören amino asit dizilerini kodlayan ve toplu olarak "paylaşılan epitop (Shared epitope-SE)" olarak adlandırılan Ana Doku Uyum Kompleksi (Major histocompatibility complex-MHC) içindeki bir dizi alleldir (41,42). Romatoid artrit ile ilişkili 100'den fazla lokus bulunmuştur (43). En alakalı alleller, HLA-DRB1 lokusunda paylaşılan epitop ve protein tirozin fosfatazdır (PTPN22) (44). HLA-DRB1, sitrülünlenmiş proteinlere karşı yüksek afiniteye sahip bir peptit bağlama oluğuna sahip bir hücre yüzeyi molekülünü kodlar (45,46). Romatoid artrit de diğer önemli genetik faktörler sırasıyla bağışıklık sistemi düzenlemesinde ve argininin sitrülün kalıntılarına translasyon sonrası dönüşümünde yer alan CTLA4 ve PADI4'tür (47). Bazı çalışmalar SE allellerinin, RA'nın genetik riskine katkısının %40 kadar olabileceğini göstermiştir (48).

Paylaşılan epitop içeren birçok allel vardır ve bu allellerin çoğu HLA-DRB1 bölgesindedir, burada çoğu risk, 70 ve 71 pozisyonlarındaki amino asitlerle ilişkilidir (49,50).

1.1.1.3.2. Çevresel risk faktörleri

Çeşitli çevresel faktörler RA gelişimine katkı sağlar. Sigara içimi, hava kirliliği, toz, diyet ve enfeksiyonlar gibi faktörler, semptomların başlamasından yıllar önce sistemik otoimmünite ve otoantikorların ortaya çıkmasına katkıda bulunur (51,52).

Bunlardan etkisi en belirgin olanı sigaradır (53,54). Sigara, RA gelişimi riskini artırır. Özellikle sigara kullanımı en güçlü şekilde siklik sitrülünlenmiş peptid (CCP) pozitif RA ile ve özellikle de SE ortamında CCP pozitif RA ile ilişkilidir (55). Sigara içmek, bilhassa RA'ya genetik olarak duyarlı bireyler arasında sitrülüne proteinlere karşı RA'ya özgü immün reaksiyonları tetikleyebilir (56).

Sigara dışında, silika ve tekstil tozu gibi diğer hava yolunu irrite eden maddeler RA riskini artırır (57,58).

Hava kirliliği, otoimmün hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür ve doğrudan enflamatuvar yanıtı uyarabilir. Dolaylı olarak da mikrobiyomu değiştirebildiği gösterilmiştir (59,60).

Yüksek miktarda kırmızı et, doymuş ve trans yağ alımı, fazla rafine karbonhidrat tüketimi, düşük miktarda omega-3 yağ asidi alımı ile karakterize edilen batı diyetinin RA riskini arttırdığı gösterilmiştir (61). Diyetle yüksek sodyum (tuz) alımı, artan RA riski ile ilişkilendirilmiştir (62). Omega-3 yağ asitleriyle zengin beslenmenin RA için koruyucu olduğu belirtilmiştir (63).

Egzersiz eksikliği, stres ve dengesiz beslenme, RA gelişme riskini artırmaya katkıda bulunur (64). Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ölçülü alkol tüketimi RA riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Romatoid artrit hastalarında yapılan bir başka çalışmada alkol alanlarda anti-CCP pozitif RA gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (65).

Yapılan bir çalışmada serum D vitamini düzeylerinin RA hastalarında düşük olduğu ve D vitamini eksikliği görülme sıklığının RA hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmektedir (66).

Ekzojen hormonlar, RA gelişme riskini etkileyebilir. Birkaç çalışma, oral kontraseptif ilaçların, kadınlarda RA riskini azalttığını göstermiştir (67).

Östrojen ve prolaktin proinflatuar hormonlardır ve kadınlarda RA riskinin erkeklerden yüksek olmasının nedenlerindendir (68). Testosteron düzeyleri RA'lı erkeklerde sağlıklı popülasyona göre daha düşüktür. Buna karşılık, kadın seks hormonlarının seviyeleri RA hastaları ve sağlıklı bireyler arasında önemli ölçüde farklılık göstermemektedir (67).

Romatoid artrit gebelik sırasında sıklıkla remisyona girmektedir. Bazı çalışmalarda doğum sonrasında, özellikle ilk gebelikten sonra, hastalık gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar artan riskin emzirme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Emzirme, gebelik ve RA arasındaki ilişkinin ya artmış prolaktin düzeyleriyle ya da prolaktine karşı anormal, proinflatuar bir yanıtla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (67,69).

Obezite, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve yüksek bel çevresi RA riskini arttıran faktörlerdir (70). Hatta son zamanlarda yapılan bir çalışmada yüksek bel çevresinin, VKİ azaltıldıktan sonra bile RA gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (71).

Romatoid artrit hastalarında, bağırsak mikrobiyotasında önemli değişiklikler meydana gelir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve/veya işlevi üzerindeki değişiklikler olarak ifade edilen bağırsak disbiyozu, erken ve ileri RA hastalarında birçok çalışmada gösterilmiştir (72–75). Romatoid artrit hastalarında Actinobacteria, Collinsella, Eggerthella ve Faecalibacterium türleri bağırsak mukozasında artmıştır. Bu durumun bağırsak mukozal geçirgenliğini değiştirdiği ve hastalığın şiddetinin arttırdığı gösterilmiştir (76).

1.1.1.4. Romatoid Artrit Patogenezi

Romatoid artrit mikrobiyotanın kökenli bir antijene karşı T hücre yanıtıyla başladığı düşünülmektedir. Antijen sunucu hücre yüzeyindeki HLA molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid, T hücre reseptörü tarafından tanınır ve bir kompleks oluşturur. Oluşan bu kompleks T hücrelerini uyararak inflamasyon kaskadını başlatır (33).

Ana Doku Uygunluk Kompleksi moleküllerinin görevi, antijene özgü T hücrelerinin tanınması için işlenmiş peptitleri sunmaktır. Bu tür T hücreleri, sıkı bir şekilde kontrol edilmediklerinde sağlıklı dokulara zarar verebilmektedir. Otoimmün hastalıkları tetikleyen kesin mekanizmalar bilinmemektedir, ancak hedef organlarda proinflamatuvar T hücrelerinin varlığı ve MHC lokusları ile güçlü bağ, bunların gelişiminde adaptif immün yanıtların önemli rolünü göstermektedir. En çok kabul gören hipotez, otoimmün hastalığın başlaması için, genetik olarak duyarlı bireylerde, proinflamatuvar özelliklere sahip bir bağışıklık tepkisinin spesifik doku antijenlerine karşı yönlendirilmesi gerektiğidir. Romatoid artrit, otoantijenlere karşı anormal bağışıklık tepkilerine yol açan kendi kendine toleranstaki bir bozulmanın neticesinde meydana gelmektedir. Romatoid artrit otoimmün doku yıkımı sinovit, sinovyal membran, sinovyal sıvı ve ilgili kemiklerden oluşan eklem kapsülünün enflamasyonu olarak görülür. Bu eklem iltihabı, farklı dendritik hücre (DC) alt tipleri, T hücreleri, B

hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar ve osteoklastlar arasındaki karmaşık bir etkileşim tarafından başlatılır ve devam ettirilir (77).

Romatoid artritte sinovyumdaki hücrelerin %50 veya daha fazlasını T hücreleri, özellikle de CD4+T lenfositler oluşturur. Dokudaki inflamatuvar süreç CD4+T lenfositlerin aktivasyonu ile başlar. CD4+T hücreler, T helper 1 (Th1) ya da T helper 2 (Th2) olarak adlandırılan hücre gruplarına farklılaşmaktadır. Romatoid artritte bu farklılaşma Th1 yönünde olmaktadır. T helper 1 hücreleri, IL-2, IFN- γ ve TNF- β salgılamaları yoluyla, diğer bağışıklık hücrelerine güçlü bir şekilde uyarır, bu da makrofajların ve B lenfositlerin aktivasyonuna yol açar. B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşür, immünoglobülin ve romatoid faktör (RF) salgırlar. Salgılanan immünoglobülinler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdığındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. Oluşan immün kompleksler kompleman sistemini aktive eder ve bunun sonucunda kemotaktik madde salınımı artar (78).

Proinflamatuvar T hücreleri, sitokinler ve immün kompleksler, makrofajları ve fibroblast benzeri sinoviyositleri, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinler üretmesi için indükler. TNF- α ve IL-1 artışı kemotaksise ve damar permeabilitesinde artışa, anjiogenezise, matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumuna sebebiyet verir. Matriks metalloproteinazları doğrudan kıkırdak yıkımına ve kronik sinoviyal inflamasyona yol açabilir. Kartilaj ve kemiğin birleştiği bölgedeki sinoviyumun hiperplazisi ve anjiogenez ile karakterize olan bu sinoviyum dokusuna “pannus” adı verilir (78).

Th1 ve Th17 hücreleri, sinoviyal dokuda bulunan baskın hücre tipleridir. T hücreleri Th-17 hücrelerini uyarır, bu hücreler IL-17, IL-21 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin güçlü üreticileri olduğundan, sinovitin oluşmasında büyük rol oynarlar (79).

TNF süper ailesinin bir üyesi olan reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL), kemik rejenerasyonu ve yeniden yapılanmasının önemli bir düzenleyicisidir. RANKL, RANK'a bağlanır ve osteoklastogenezi indükler. Normal fizyolojik koşullar altında, RANKL esas olarak osteoblastlar tarafından üretilir. Romatoid artrit hastalarında RANKL, osteoklastların anormal aktivasyonunu

indükleyerek kemik yıkımına neden olur. Aktive edilmiş fibroblastlar, T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar, RANKL ekspresyonunu düzenleyerek kemik yıkımına yol açabilir (80).

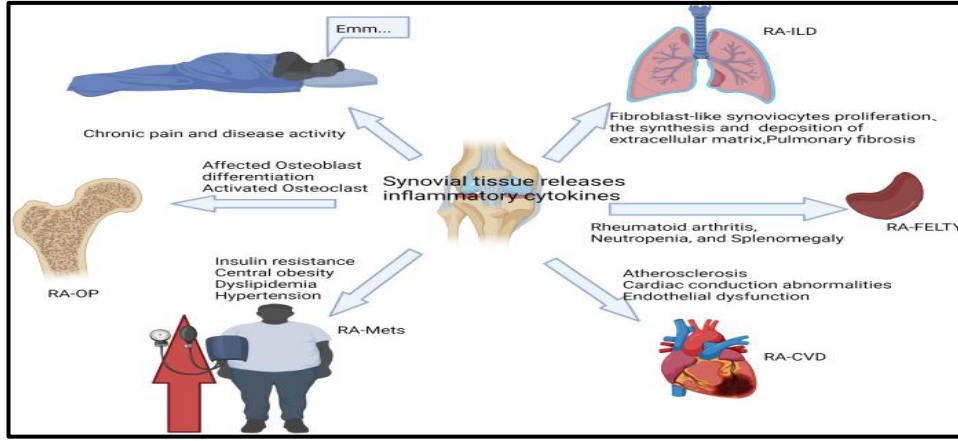
Salınan TNF- α , IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler kıkırdak yıkıcı enzimleri artırarak, kıkırdak yıkımına katkıda bulunur (79).

1.1.1.5. Klinik Bulgular

Romatoid artrit başlangıç şekli ve kliniği hastadan hastaya farklılık gösterir ancak hastalık sıklıkla sinsi bir biçimde (%55-70) başlar. Sabah tutukluğu, hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik gibi nonspesifik şikayetler bulunabilir. Küçük eklemlerde hafif ağrı, sabah tutukluğu ve şişlik tipiktir. Bu hastalar genellikle simetrik poliartrit şeklinde başvursalar da bazen asimetrik oligoartrit ve nadiren de monoartrit şeklinde başvurabilir. Romatoid artrit başlangıcı, hastaların yaklaşık %25'inde akut veya subakuttur. Bu başlangıç şekli genelde ileri yaşta görülür. Özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı ve sabah tutukluğu şeklinde görülen polimiyaljik başlangıçlı tip daha çok yaşlı hastalarda görülür (81).

Romatoid artrit sinoviyal eklemlerin yanı sıra diğer doku ve organları da tutabilen sistemik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Eklem yıkımına, deformiteye, sakatlığa ve hatta ölüme yol açabilir. Romatoid artritte en sık etkilenen periferik eklemler el, el bileği, ayak bileği, ayak, diz, dirsek ve omuz eklemleridir, tutulum genelde simetrik poliartrit şeklindedir. Romatoid artrit kas dışı yapılar olan tendonları, bağları ve fasyayı da etkileyebilmektedir (82). Eklemler dışında kalp, böbrekler, akciğerler, sindirim sistemi, gözler, deri ve sinir sistemi gibi diğer doku ve organlarda da hasara sebep olabilir (Şekil 1) (83,84).

Romatoid artrit hastalarının yaklaşık %40'ında komplikasyonlar hastalıklarının başlangıcında veya seyri sırasında görülebilir ve ciddi komplikasyon insidansı %8,3'tür (85). Hastalığın komplikasyonları genellikle prognozla yakından alakalıdır, erken tanı ve aktif müdahale gerektirir. Tedavide amaç hastalık aktivitesini azaltmak ve RA'nın eklem dışı hasarını kontrol altına almaktır (86).



Şekil 1. RA Komplikasyonları ve inflamasyon ilişkisi (84)

1.1.1.5.1. Eklem tutulumu

Romatoid artrit herhangi bir eklemi etkileyebilir. Genellikle metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) ve metatarsofalangeal eklemleri tutar, bunun yanı sıra bilek ve dizde bulunur. Eklemdede şişme ve palpasyonda hassasiyet, ağrı, sabah tutukluğu ve ilgili eklemlerde şiddetli hareket bozukluğunu gibi belirtiler görülür (81). Romatoid artrit karakteristik olarak simetrik eroziv bir hastalıktır.

Proksimal interfalangeal eklemlerde simetrik şişlik ve MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulumudur. Distal interfalangeal eklemlerin (DİF) tutulumu hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir (87).

Hastaların muayenesinde, etkilenen eklem üzerine basınç uygulandığında hasta ağrı duyar. Eklemdede kızarıklık ve ısı artışı genellikle yoktur. Çoklu eklem tutulumu varsa hastaların kavrama gücü sıklıkla azalır. İlerlemiş kronik hastalıkta ulnar deviasyon, metakarpofalangeal eklem subluksasyonu, kuğu boynu deformitesi, yaka çiçeği deformitesi ve "yayı" belirtisi gibi klasik bulgular görülür. Fleksiyon ve ekstansiyonda zorlanma hissi olarak karşımıza çıkan fleksör tenosinovit tetik parmak olarak isimlendirilir, sık görülen deformitelerdendir. Fleksör tendondaki tenosinovit nedeniyle median sinir sıkışabilir ve karpal tünel sendromu (KTS) gelişebilir (88).

Elin küçük eklemlerinden sonra sıklıkla üst ekstremiteler tutulur. Hastalığın erken döneminde ekstansiyon kısıtlılığı vardır. Eroziv hasara bağlı gelişen geç

değişiklikler volar subluksasyona ve radial kaymaya yol açarak lateral deviasyonun artmasına neden olur (89).

Romatoid artrit hastalarında dirsek tutulumu %20–65 olarak bildirilmiştir. Hastalık ilerledikçe fleksiyon kontraktürüne bağlı ekstansiyon kısıtlılığı gelişebilmektedir. Subkutan romatoid nodüller en sık dirsek bölgesinde görülür. Ayrıca ulnar sinirin humerusun medial epikondili bölgesinde sıkışmasına bağlı ulnar tuzak nöropati tespit edilebilir. Omuz tutulumu RA hastalarında sıktır. Omuz ekleminde hastalığın ilerleyen dönemlerinde rotator manşet tendonlarında rüptür meydana gelebilir, bu durum ekleminde hareket kısıtlılığına yol açar. Romatoid artrit hastalarında kalça tutulumuna nadiren rastlanır. Hastanın yürüyüşü kalça eklem tutulumuna bağlı olarak etkilenebilir. Uzun süreli steroid tedavisi alan RA hastalarında femur başı avasküler nekrozu görülebilir (83).

Dizde efüzyon ve fleksiyon kısıtlılığına rastlanabilir. Femoral kondillerin ve tibial platonun erozyonu, genu varus ve genu valgus gibi deformitelere sebep olabilir. Popliteal fossada Baker kistleri tespit edilebilir ve kistin rüptürü söz konusu olabilir (90).

Romatoid artrit hastalarında ayakta en sık metatarsofalangeal (MTF), tibiotalar, subtalar, talonaviküler eklemler tutulur. Ayak bileğinde progresif hasar sonucu pes planus deformitesi görülebilir. Hallus valgus, hallus rigidus deformitelerine de RA hastalarında sık rastlanır. Bu hastalarda ayak ağrısının bir başka sebebi de tarsal tünel sendromudur (81).

Romatoid artritte vertebral kolon tutulumu sıklıkla servikal bölgeye sınırlıdır. Servikal vertebranın en sık tutulumu ise atlantoaksiyal subluksasyon şeklindedir ve bu tutulum genellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip kişilerde, erkeklerde gözlenmektedir (91).

Temporomandibular eklem (TME) hastalığın erken döneminde etkilenebilir ve TME tutulumu olan RA hastalarında preauriküler bölgede iki taraflı ağrı, hassasiyet ve şişlik ve ayrıca mandibular hareket kısıtlılığı vardır (92).

1.1.1.5.2. Ekstraartiküler tutulum

Romatoid artrit eklem dışı belirtileri, hastaların yaklaşık %40'ında, hastalıklarının başlangıcında veya seyri sırasında ortaya çıkabilir, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (93). Bu yüzden eklem dışı belirtileri olan romatoid artrit hastaları erken tanınmalı ve müdahale edilmelidir (94).

Hastaların az bir kısmı hastalıktan, servikal instabilite veya ilaç yan etkileri gibi spesifik komplikasyonlardan ölmesine rağmen, mortaliteye neden olan başlıca faktörler, beraberinde kalp ve akciğer hastalığı, malignite ve demansın varlığıdır (95). Romatoid artrit ekstraartiküler bulguları sıklıkla vaskülit ile ilişkilidir, uzun süreli inflamasyonun bir sonucudur, neticede birçok organ tutulabilir (96).

Kemoterapötik ilaç kullanımı, uzun süreli alkol öyküsü, kortikosteroidlerin kullanımı, komorbid hastalıkların varlığı da mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir (95).

Romatoid artritte görülen ekstraartiküler tutulumlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Romatoid Artritte Ekstraartiküler Tutulumlar

Hematolojik	Anemi, Trombositoz, Lökopeni, Lenfadenopati, Felty sendromu, Lenfoma
Kas	Atrofi, Nodüler miyozit
Göz	Keratokonjonktivitis sikka, Sklerit, Episklerit
Cilt	Romatoid nodül, Raynoud fenomeni, Piyoderma gangrenozum, Kutanöz ülser, Romatoid vaskülit, Livedo retikularis
Akciğer	Romatoid akciğer nodülleri, Plevral efüzyon, İnterstisyel akciğer hastalığı, Pulmoner hipertansiyon, Bronşiolitis obliterans
Karaciğer	Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, Hepatomegali
Kardiyak	Perikardit, Miyokardit, Endokardit, Koroner arter hastalığı, Kardiyak aritmiler
Vasküler	Sistemik vaskülit, Tırnak yatağı değişiklikleri
Nörolojik	Servikal myelopati, Tuzak noropati, Sensorimotor nöropati, Santral sinir sistemi vaskülit, Mononoritis múltipleks, Depresyon, Anksiyete
Böbrek	Amiloidoz, Glomerülonefrit

1.1.1.5.3. Cilt tutulumu

Romatoid nodüller, RA'nın en sık görülen eklem dışı belirtileridir, aynı zamanda en sık (%20) cilt bulgusudur. Genellikle olekranon gibi basınç noktalarında bulunurlar ancak el ve ayak eklemleri, patella ve aşıl tendonları üzerinde de oluşabilirler (97). Romatoid artrit ile ilişkili Felty sendromu olanlarda çok daha yüksek bir insidans (%75) görülmektedir (98,99).

Nodüllerin yapısı, ortasında santral nekroz alanı olan lenfosit ve histiositlerden oluşan granülom şeklindedir. Nodüller akciğerler, plevra, perikard, tendonlar, sinovyum, kemikler, ses telleri, periton, dura, sklera, burun, kulaklar ve kalpte görülebilir (97).

Romatoid artrit hastalarında cilt atrofik hale gelir, kırılganlık ve kolay morarma görülebilir. Parmakların üzerindeki deri soluklaşıp, yarı saydam görünüm alabilir. Romatoid vasküler değişiklikler palmar eriteme ve parmak uçlarında Raynaud benzeri mavimsi renk değişikliğine yol açabilir. Romatoid vaskülit nadir görülen bir komplikasyondur, ileri yaşta ve erkeklerde daha sık gözlenir (100).

Vaskülitin sonucu olarak kutanöz ülserler, peteşi veya purpura, periungual enfarktüs (Bywater lezyonları), livedo reticularis, mononöritis multipleks, derin bacak ülserleri görülebilir (101,102).

Granülomatöz dermatit, nötrofilik dermatoz, piyoderma gangrenozum gibi diğer cilt bulguları görülebilir (103–105).

1.1.1.5.4. Göz tutulumu

Uzun süredir devam eden RA'lı hastalarda farklı oküler belirti ve semptomlar ortaya çıkabilir. En sık görülen oküler semptomlar yanma ve batma hissi, kuruluk, kızarıklık, ağrı ve görme bozukluklarıdır (106). Romatoid artrit hastalarında, keratokonjonktivitis sicca, episklerit, sklerit, periferik ülseratif keratit, ön üveit görülebilir ve gözün ön segmenti daha sık tutulur (107).

Romatoid artrit hastalarında göz, tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle etkilenebilir (108). Tedavide sıklıkla kullanılan anti-TNF'ler, tüm oküler yapıları etkileyebilecek çeşitli oküler yan etkiler yapabilir. Bunlar ön optik nörit,

retrobulbar optik nörit, demiyelinizan optik nöropati, kiazmopati ve okülomotor felç, ciddi enfeksiyonlar, retinal ven tıkanıklığı ve oküler malignitedir (109–111).

1.1.1.5.5. Hematolojik tutulum

Romatoid artritte en sık görülen hematolojik tutulum şekli anemidir. Romatoid artritte tüm kronik inflamatuvar patolojilerde görülebilen kronik hastalık anemisi vardır ve bu anemi normokromik ve normositiktir. Proinflamatuvar uyaranlar (TNF-alfa, IL-1, IL-6) eritropoezi inhibe eder ve hemoglobin sentezi için mevcut olan demiri azaltır. İltihaba bağlı olarak artan hepsidin seviyeleri, bağırsak demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını azaltır (112,113).

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar da anemiye sebep olabilir. Metotreksat kullanımına bağlı gelişen folik asit eksikliği, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybı, immünosüpressif ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanması da diğer anemi nedenleri arasındadır (114,115).

Reaktif trombositoz görülebilir, bu durum tromboza yatkınlık yaratmaz ve tedavi gerektirmez (116). Trombositopeni nadiren görülür, Felty sendromu veya immünosüpresif ilaç kullanımına bağlı gelişebilir. Hastalık aktivitesine veya steroid kullanımına bağlı lökositoz görülebilir. Hastalarda nadiren eozinofili görülebilir, sıklıkla tedavi gerektirmez. Aktif RA hastalarında bazen lenfadenopati gözlenebilir, sıklıkla biyopside iyi huylu foliküler hiperplazi olarak ortaya çıkar (117).

Felty sendromu, sıklıkla klinik olarak splenomegali ve nötropeni ile kendini gösteren ciddi bir RA formunu ifade eder. Şiddetli nötropeni sebepli bakteriyel enfeksiyonlara sık rastlanır. Tedavi sonucunda uzun süreli remisyona girmeyen hastalarda ise lenfoma riskinin arttığı saptanmıştır (118).

1.1.1.5.6. Gastrointestinal sistem tutulumu

Romatoid artrit hastalarında çoğunlukla karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar olabilir, bu durum sıklıkla asemptomatiktir. Hastalığın gastrointestinal sistem komplikasyonları çoğunlukla iyatrojeniktir ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişir. Tedavide kullanılan leflunomid, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ),

sülfasalazin, metotreksat enzim seviyelerinin yükselmesine yol açar. Enzim seviyelerindeki bozulma ilacın bırakılmasıyla sıklıkla düzelir. Felty sendromu olan olgularda hepatomegali hastaların %65'inden fazlasında görülebilir (118).

1.1.1.5.7. Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum RA hastalarında sıklıkla gözlenir ve pulmoner komplikasyonların görülme oranı yaklaşık %60-80'dir. Klinik belirtiler arasında interstisyel akciğer hastalığı, küçük hava yolu hastalığı, romatoid nodüller, plevral efüzyon, pulmoner vaskülit, pulmoner fibroz, bronşiolitis obliterans yer alır (119). İnterstisyel akciğer hastalığı, RA'nın ciddi bir komplikasyonudur, %10-20 mortalite ile sonuçlanır (120,121).

Nadiren RA tedavisinde kullanılan metotreksat ve anti-TNF gibi ilaçlar da pulmoner hasara neden olabilir, pulmoner emboli görülme riski de artar (122). Plörezi ve plevral efüzyon, RA hastalarında gözlenen en yaygın plevral belirtilerdir, sıklıkla asemptomatiktir, hastaların sadece %3-5'inde öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve ateş gibi klinik semptomlar görülür (123).

Parankimal pulmoner nodüller görülebilir, genellikle asemptomatiktir ve başka yerlerde nodülleri olan RF pozitif hastalarda bulunur. Nodüller kavitasyona uğrayarak plevral efüzyonlara neden olabilirler (124). Kaplan sendromu, kömür madeninde çalışan RA hastalarında görülür, pnömokonyoz ve pulmoner nodüllerin birlikteliğidir, obliteratif granülomatöz fibrozise neden olur. Yaygın interstisyel pulmoner fibroz, uzun süredir devam eden nodüler hastalığı olan RF pozitif erkek hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Hastalığın kendisi veya tedavide kullanılan ilaçlar immün sistemi baskılayabilir, bu durum pulmoner enfeksiyonlara eğilimi artırır. Pnömoni, apse, bronşit, bronşektazi, ampiyem, fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir (125).

1.1.1.5.8. Renal tutulum

Romatoid artrit hastalarında kronik enflamasyon ve tedavide verilen ilaçların nefrotoksisitesine bağlı olarak çeşitli böbrek bozuklukları görülebilir. Böbrek biyopsisi yapılmış RA hastalarında en sık gözlenen böbrek hastalıkları mezengiyal proliferatif glomerülonefrit, membranöz nefropati, IgA nefropatisi, minimal değişiklik

hastalığı, pauci-immün glomerülonefrit, analjezik nefropati, interstisyel nefrit ve AA amiloidozudur (126,127). Tedavide kullanılan siklosporin, etanersept, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), metotreksat böbrek hasarına neden olmaktadır (128–130).

1.1.1.5.9. Kardiyovasküler tutulum

Romatoid artrit hastalarında ölümlerinin ana nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (131). Perikardit, RA'nın yaygın kardiyak belirtilerinden biridir. Erken RA'lı birçok hasta perikardit ile komplike hale gelebilir veya RA'dan önce perikardit geliştirebilir (132).

Miyokardit, miyokarddaki kalıcı inflamasyonun sonucudur, nodüler granümatöz lezyonlar oluşturabilen hücresel infiltrasyon sonucu gelişir (133). İnflatuar sitokinler miyokardiyal ve vasküler disfonksiyonu indükleyebilir. Neticede sol ventrikülde fibrozisin gelişmesine yol açabilir (134).

Endokard tutulumu ile mitral kapak yetmezliği, aort kapağında granümatöz nodüller, bu nedenle aort yetmezliği görülebilir. İskemi, romatoid nodüller ve amiloidoz nedeniyle aritmi, iletim bloğu ve nadiren ani ölümlere yol açabilir (135).

Romatoid artrit hastalarında kalp yetmezliği prevalansı sağlıklı bireylere göre iki kat daha yüksektir. Kadınlarda insidans erkeklerden daha fazladır (136).

1.1.1.5.10. Romatoid vaskülit

Vaskülit, enflatuar hücre infiltrasyonunun bir sonucu olarak kan damarı duvarının yıkımını veya kesintiye uğramasını gösteren patolojik bir terimdir. Romatoid vaskülit, RA'nın nadir (%2-5) fakat ciddi bir komplikasyonudur. Romatoid artriti olan erkeklerde vaskülit gelişme olasılığı RA'lı kadınlara göre 2-4 kat daha fazladır. Romatoid vaskülit nadiren romatoid artritin ilk belirtisi olabilir ve RA'nın geç bir komplikasyonu olmasına rağmen, hastalık sürecinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (137)

Eşlik eden periferik vasküler hastalık, sigara, uzun süredir devam eden RA, serebrovasküler hastalık, romatoid nodüller romatoid vaskülit için risk faktörleridir (138).

Küçük ile orta büyüklükteki damarları etkileyen inflamatuvar bir süreç ile karakterizedir ve vücudun herhangi bir organını tutabilir (137). Kutanöz vaskülit ve vaskülitik nöropati, romatoid vaskülitin en yaygın klinik belirtileridir (138).

Romatoid vaskülitin cilt belirtileri palpabl purpura, nodüller, ülserler, tırnak kıvrımı ihlalleri, dijital nekroz, livedo retikularis ve ürtikeryal vaskülitir (137). Nekrotizan vaskülit, mononöritis multipleks, distal simetrik duysal veya sensorimotor nöropati gibi tablolara neden olabilir (139,140).

Glomerülonefrit, serebral vaskülit, pulmoner vaskülit, koroner vaskülit gibi sistemik belirtiler çok nadir olmasına rağmen, morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir (141).

1.1.1.5.11. Nörolojik tutulum

Romatoid artrit, periferik veya santral sinir sistemini etkileyerek farklı nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Bu durum hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. En sık görülen nörolojik komplikasyon tuzak nöropatilerdir. Diğer periferik sinir komplikasyonları mononöritis multipleks, distal duysal nöropati ve sensorimotor nöropatidir. Tüm bu bozukluklarda nörolojik tutulum, sinir damarlarının vasküler iskemiye, aksonal dejenerasyona ve nöronal demiyelinizasyona yol açan vaskülitinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Romatoid artritnin nörolojik komplikasyonları, nöral dokuların kompresyonunun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Romatoid sinovit ve pannus, bitişik yapıları (omurilik ve periferik sinirler dahil) sıkıştırabilir veya miyelopati, radikülopati ve tuzak nöropatlere neden olabilir (142).

Lokal sinovit nedeniyle gelişen tuzak nöropatilerde en sık tutulan sinirler median, ulnar, radial sinirin posterior interosseöz dalı ve tibialis posteriordur. En sık olarak da median sinirin tuzaklanması olarak bilinen karpal tünel sendromuna rastlanır.

Periferik nöropati, RA'lı hastalarda yüksek bir insidans göstermiştir ve nöropatik ağrı, düşme korkusu, tendon reflekslerinin yokluğu, ayakların kutanöz hassasiyetinde değişiklik ve denge değişikliği ile ilişkilendirilmiştir (143). Periferik nöropatinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda, RA'lı hastalarda periferik nöropatinin olası nedenleri olarak sinir sıkışması, ilaç toksisitesi, vaskülit, amiloidoz ve otoimmünite gösterilmiştir (144–146).

Yapılan birçok çalışmada, RA süresi ve DAS28 (Disease Activity Score) (Hastalık Aktivite Skoru) yüksek hastalarda polinöropati sıklığının arttığı gösterilmiştir. İleri yaşta, şiddetli semptomları olan RA hastalarında periferik nöropati sıklığı artmıştır (147, 148). Yapılan bir çalışmada erkek cinsiyetin periferik nöropati ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (149). Ancak yapılan diğer birçok çalışma da cinsiyetin periferik nöropati ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (150, 151).

Subklinik periferik sinir tutulumu RA'da sıktır. Sadece klinik muayene nöropatiyi saptamada yetersiz kalabilir. Asemptomatik olan sistemik vaskülitli hastalarda nöropatinin erken tanısında elektrofizyolojik testler ilk seçenektir (152).

Romatoid artrit hastalarında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadiren görülür. SSS tutulumuna bağlı olarak en sık servikal miyelopati görülmektedir. Ayrıca vaskülit, SSS'de romatoid nodüller, menenjit ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML), geçici iskemik atak, inme, serebral kanama görülebilir. Sinovit ve pannus oluşumuna bağlı servikal spinal stenoz, atlantoaksiyel, atlantoaksipital veya subaksiyal seviye tutulumu olan hastalarda daha sıktır. Uzun süreli ve şiddetli RA hastalarında atlantoaksiyal subluksasyon veya pannus oluşumunun neden olduğu servikal miyelopati sıklığı artmıştır. Üst servikal veya oksipitoservikal tutulumu olan hastalarda medüller basıya bağlı ani ölüme rastlanabilir. Servikal miyelopati, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (153).

Romatoid artritin nadir görülen bir belirtisi olan aseptik menenjit, ciddi nörolojik bozukluklara neden olabilmektedir. Aktif hastalık yokluğunda dahi ortaya çıkabilmektedir. Serebral vaskülitin eşlik ettiği vakalarda, değişen mental durum, baş ağrısı, nöbetler gibi klinik semptomlara neden olabilmektedir (154).

Romatoid artrit, otonomik disfonksiyon ile ilişkili olduğu bilinen en yaygın inflamatuvar artrit (155). Otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak terleme bozuklukları, yemek sonrası doyumluk hissi, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar, mesane disfonksiyonu, düzensiz solunum kontrolü veya erektil disfonksiyon görülebilir (156, 157).

Nöropsikolojik hasar sıklıkla RA ile ilişkili olmasa da, RA'lı hastalarda günlük yaşamın değişmesinden kaynaklı bir takım bilişsel değişiklikler olabilir. Romatoid artrit hastalarının %40'ından fazlasında bilişsel işlev, bellek, sözel işlev bozuklukları ve dikkat değişiklikleri görülebilir. Ayrıca yaşam kalitesindeki düşmeyle ilişkili olarak anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar RA hastalarında tespit edilebilir. Hastalardaki bilişsel bozulma, sürekli ağrı, kronik yorgunluk ve uyku bozukluklarıyla veya anksiyete, depresyon gibi durumlarla bağlantılı olabilir. Yapılan çalışmalarda eğitim düzeyi düşüklüğü, gelir düzeyi azlığı, glukokortikoidlerin tedavide kullanımı ve kardiyovasküler tutulumun RA hastalarında bilişsel bozukluk görülme sıklığı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (158).

1.1.1.5.12. Komorbiditeler

Romatoid artrit hastalarına komorbiditelerin eşlik etmesi, yaşam kalitesinin düşmesine, daha yüksek tedavi maliyetlerine, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (159). En sık rastlanan komorbid hastalıklar hipertansiyon, peptik ülser, kronik pulmoner hastalık, diabetes mellitus ve osteoporozdur (160).

Eşlik eden diğer komorbiditeler metabolik sendrom, depresyon, tiroid hastalığı, astım, sarkopenik kas kaybı, koroner arter hastalığı, karaciğer hastalıkları, maligniteler, kronik enfeksiyonlar, kronik böbrek rahatsızlıkları, uyku bozukluklarıdır. Kardiyovasküler hastalıklar RA'da genel popülasyona göre daha sıktır ve en önemli mortalite nedenidir (161–163).

1.1.1.6. Romatoid Artritin Tanısı

Romatoid artriti tanımlamanın standart ve kabul edilen yolu, sınıflandırma kriterlerinin kullanılmasıdır. Yaygın olarak uluslararası kullanımda olan sınıflandırma kriterleri seti, 1987 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR; eski adı Amerikan Romatizma

Derneği) kriterleridir (Tablo 2) (164). Ancak bu kriterler erken etkili müdahaleden fayda görecektir hastaların belirlenmesi bakımından yetersiz kalmıştır. Bu nedenle 2010 Amerikan Romatoloji Derneği ve Avrupa Romatizma Birliği (ACR/EULAR) klasifikasyon kriterleri geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 3). Romatoid artrit tanısı için en az bir eklemden sinoviyal inflamasyon varlığı, sinoviyal inflamasyonu daha iyi açıklayan alternatif bir tanının bulunmaması gerekir ve dört alanda toplam puan en az 6 olmalıdır (165).

Tablo 2. 1987 ACR romatoid artrit klasifikasyon kriterleri (164)

1. Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. 3 veya daha fazla eklem bölgesinde artrit gözlenmesi
3. Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal veya el bileği eklemlerinde artrit
4. Simetrik artrit
5. Deri altı nodüller
6. Romatoid faktör pozitifliği
7. Radyolojik değişiklikler
İlk 4 kriter en az 6 haftadır olmalı, 7 kriterin en az 4 tanesi bulunmalı.

Tablo 3. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit klasifikasyon kriterleri (165)

1. Eklem Tutulumu:	Skor
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
2. Seroloji:	
Negatif RF & negatif Anti-CCP	0
Düşük RF & düşük Anti-CCP pozitifliği	2
Yüksek RF & yüksek Anti-CCP pozitifliği	3
3. Akut Faz Reaktanları:	
Normal CRP & normal ESR	0
Anormal CRP & anormal ESR	1
4. Semptom süresi:	
<6 hafta	0
>6 hafta	1
Skor ≥ 6 Romatoid artrit için anlamlıdır.	

1.1.1.7. Ayırıcı Tanı

Romatoid artrit ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar Tablo 4'te gösterilmiştir (166).

Tablo 4. Romatoid artrit ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar (166)

• Sistemik Lupus Eritematozus • Poliarteritis Nodosa • Dermatomyozit/Polimiyozit • Skleroderma • Akut Romatizmal Ateş • Gut, yalancı gut • İnfeksiyöz artrit • Tüberküloz artrit • Psoriatik artrit • Reiter sendromu • Enteropatik artritler • Ankilozan spondilit • Osteoartrit • Algodistrofi	• Hipertrofik osteoartropati • Nöroartropati • Alkaptonüri • Sarkoidoz • Multipl myeloma • Lösemi, lenfoma ve malign hastalıklar • Behçet hastalığı • Ailevi Akdeniz ateşi • Polimiyalji romatika • Viral nedenlere bağlı poliartritler (Rubella enfeksiyonu, parvovirüs B19 enfeksiyonu, hepatit B enfeksiyonu) • Fibromiyalji ve hipermobilité sendromu
--	---

1.1.1.8. Laboratuvar Bulguları

Erken tanı ve uygun tedavi RA'nın prognozunda belirleyici rol oynar. Hastalığın tanısı koymada hastanın klinik öyküsü, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri yol göstericidir. Romatoid artrit tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur.

1.1.1.8.1. Akut faz reaktanları

Romatoid artrit inflamatuvar bir eklem hastalığı olduğu için, akut faz reaktanları hastalık aktivite sürecinde yüksek seyreder. Romatoid artrit hastalarında akut faz reaktanlarından olan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen, serum amiloid protein ve haptoglobulin düzeyinde yükselmeler olabilir ancak RA için spesifik değildir. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı, RA

sınıflandırma kriterlerinin bir parçasıdır, aynı zamanda hastalık aktivitesini ve ilaca yanıtı takip etmek için kullanılabilir (167). Bunlar sistemik akut inflamatuvar yanıtın belirteçleridir ancak CRP seviyeleri, ESR seviyeleri ile karşılaştırıldığında RA için daha spesifiktir. CRP seviyesi, IL -6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle daha iyi koreledir. Eritrosit sedimentasyon hızı CRP'ye göre daha geç sürede yükselip daha geç normale döner (168).

1.1.1.8.2. Hematolojik parametreler

Romatoid artrit hastalarında anemi sık rastlanan bir bulgudur, kronik hastalık anemisine bağlı normokrom veya hipokrom normositer anemi görülebilir. Serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşüklük olabilir (167). Hastalarda sıklıkla trombositoz görülür ancak Felty sendromu varsa nötropeni olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeler görülebilir. Enfeksiyon eşlik etmesi durumunda lökositoz tespit edilebilir (169).

1.1.1.8.3. Seroloji

Romatoid artrit sınıflama kriterleri arasında bulunan otoantikorlar olan Romatoid faktör ve anti siklik sitrillenmiş peptid (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide anti-CCP) oldukça önemlidir. Romatoid faktör, anti-CCP veya her ikisinin birlikte olduğu RA'lı hastalar, seropozitif RA olarak tanımlanır ve RA hastalarının yaklaşık %10'u seronegatifdir.

Romatoid faktör (RF): IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş antikorlardır ve IgM yapısındadır. Romatoid faktör yüksekliği RA hastalarının %75 inde saptanır. Romatoid faktörün varlığı romatoid artrit için tanısal değildir, özgüllüğü düşüktür. Sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, skleroderma gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında bulunabilir. Kronik enfeksiyonlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde de düşük seviyelerde de olsa RF bulunabilir (170).

Anti siklik sitrillenmiş peptid (Anti-CCP): sitrillenilmiş peptitlere karşı geliştirilmiş IgG tipindeki antikorlardır. Hastalığın erken evrelerinde kullanılabilir çünkü RA kliniği gelişmeden dahi yüksek değerlere çıkabilir (171). Sensitivitesi RF ile

benzerdir ancak spesifitesi RF'den yüksektir. Hastalığın ilerlemesi ile iyi korelasyon gösterme eğilimindedir (170,172).

Anti-CCP, RF gibi pek çok hastalıkta hatta nadiren de olsa sağlıklı bireylerde pozitif bulunabilir ve RF gibi daha şiddetli hastalık ve kötü prognoz ile alakalıdır (173).

1.1.1.9. Görüntüleme Yöntemleri

Romatoid artrit tanısı, prognozu, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Konvansiyonel radyografi ilk ve en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleriyle hastalık başlangıcında oluşan lezyonları yakalamak mümkün olmaktadır.

1.1.1.10. Hastalık Aktivite Ölçütleri

Hastaların takibinde kullanmak, tedavi yaklaşımlarını belirlemek ve düzenlemek, hastalık aktivitesini belirlemek için bazı ölçekler kullanılmaktadır. En sık kullanılan ölçekler: hastalık aktivite indeksi (Disease Activity Score-DAS28), klinik hastalık aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index-CDAI), basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru (Simplified Disease Activity Index- SDAI) dur (174).

Değerlendirmede şiş eklem sayısı (ŞES) ve hassas eklem sayısı (HES), Visual Analog Skala (VAS), CRP veya ESR kullanılır. Değerlendirmeye bilateral MKF, PİF, el bilek, dirsek, omuz ve diz eklemleri dahil edilir. Hastanın muayenesinde hassas ve şiş eklem sayısı (28 eklem) belirlenir, hastadan kendi genel sağlığına görsel ağrı skalasında 0-10 arasında bir puan vermesi istenir, ESR ya da CRP de dahil edilerek hesaplama yapılır (175). DAS-28 skoruna göre remisyon, düşük şiddetli, orta şiddetli ve çok şiddetli olacak şekilde hastalığın aktivitesi belirlenir (Tablo 5) (176).

Tablo 5. DAS-28 skoruna göre romatoid artrit hastalığının evreleri (176)

Hastalığın Aktivitesi	DAS-28 Skoru
Remisyon	$\leq 2,6$
Düşük Şiddetli Hastalık	$> 2,6 - \leq 3,2$
Orta Şiddetli Hastalık	$> 3,2 - \leq 5,1$
Çok Şiddetli Hastalık	$> 5,1$

1.1.1.11. RA Tedavisi

Tedavinin ana hedefi, uzun vadeli klinik remisyon sağlamak, inflamatuvar hastalık aktivitesi ile ilişkili belirti ve semptomları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmaktır. Eklemlerde geri dönüşümsüz hasarı önlemek için erken teşhis edilmeli ve erken tedaviye başlanmalıdır.

Birinci basamak tedavinin genel amacı, ağrıyı gidermek ve iltihabı azaltmaktır. Hızlı etkili olduğu düşünülen ilaçlar olan NSAİİ'ler kullanılır (177). Kortikosteroidler, NSAİİ'lerden daha güçlü anti-inflamatuvar ilaçlardır, ancak daha büyük yan etkilere sahiptirler. Bu nedenle, RA alevlenmeleri sırasında düşük dozlarda sadece kısa bir süre için endikedirler. Lokal inflamasyon semptomları için eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları kullanılabilir (178).

İkinci basamak tedavinin genel amacı, eklem yıkımı ve deformitenin ilerlemesini yavaşlatarak veya durdurarak remisyonu desteklemektir. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) bu amaçla kullanılmaktadır (179).

Biyolojik DMARD'lar olarak da bilinen biyolojik ajanlar, RA'nın neden olduğu eklem hasarının ilerlemesini geciktirmede hızla etkilidir. Daha "doğrudan, tanımlanmış ve hedeflenmiş" bir tedavidir. Tedavide kullanılan ajanlar Tablo 6'da gösterilmiştir (180).

Tablo 6. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar (180)

-
- NSAİİ:** Etodolak, naproksen, ibuprofen, indometazin, diklofenak, nimesulid, meloksikam
- Düşük doz kortikosteroid:** Glukokortikoidler
- Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD’LAR):** Metotreksat, lenflunomid, sülfasalazin, siklospirin, azotiopürin,
- Biyolojik ajanlar:** TNF- α blokerleri, anakinra, abatasept, rituksimab, tosilizumab, jakinib
-

1.1.2. Periferik Nöropati

Periferik sinir sistemi, sinir sisteminin beyin ve omurilik dışındaki kısmıdır. İşlevsel olarak, periferik sinirler motor, duyuşal ve otonom sinirler olarak sınıflandırılır. Periferik nöropati, periferik sinirlerin çeşitli nedenlerle yaygın şekilde hasarlanması ile ortaya çıkar; duyuşal, motor ve otonomik periferik sinir liflerini etkileyen geniş bir klinik hastalık yelpazesini kapsar (181).

Genel popülasyonda periferik nöropati prevalansı %1-7 arasında değişmekte olup, sıklıkla 50 yaşından sonra rastlanmaktadır (182).

Periferik nöropati, kompresyon, toksik, genetik, enfeksiyöz hastalıklar, metabolik ve bağ dokusu hastalıkları dahil olmak üzere değişken nedenlerle ortaya çıkabilir (Tablo 7, 8) (183–185).

Tablo 7. Periferik nöropati herediter nedenleri (183)

Herediter Nedenler
• Herediter motor-duyuşal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı) • Herediter basınca duyarlılık nöropatisi • Ailesel brakial pleksopati • Ailesel amiloidoz • Porfiri • Diğer nadir periferik nöropatiler (fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, refsum hastalığı)

Tablo 8. Periferik nöropati edinsel nedenleri (184,185)

İmmün bozukluk	Guillain-Barré sendromu Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve varyantları Vaskülit (Dev hücreli arterit, Poliarteritis nodosa, Mikroskobik polianjit, Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozu) Paraproteinemi Pleksitler (servikal ve lumbosakral), Multifokal motor nöropati
Metabolik bozukluklar	Diyabetes mellitus, Hipotiroidizm, Üremi, Kronik Karaciğer hastalığı, Vitamin eksiklikleri (B1, B6, B12, E vitamini)
İnfeksiyonlar	Herpes zoster, Lepra, Lyme, HIV, Difteri, EBV, CMV, VZV, HTLV-1, HBV, HCV, Sarkoidoz
Kanser ve lenfoproliferatif hastalıklar	Lenfoma, Multiple miyelom, Paraneoplastik subakut duyusal nöronopati, Primer amiloidoz
İlaçlar/toksinler	Kemoterapötikler (vinka alkaloidleri, platin, bortezomib, talidomid, taksanlar) Antibiyotikler (izoniazid, ethambutol, metronidazol, kloroamfenikol, linezolid) İmmüsupresifler (adalimumab, infliximab ve etanersept, interferonlar, leflunomid) Ağır metaller ve endüstriyel toksinler (kurşun, arsenik, talyum, civa, akrilamid) Diğer ilaçlar (disülfiram, amiodaron, prokainamid, kolşisin) Alkol
Mekanik/kompresif	Radikülopati, Mononöropati
Bağ dokusu hastalıkları/ Otoimmün Hastalıklar	SLE, Romatoid artrit, Dermatomyozit, Sjögren sendromu, Çölyak hastalığı, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Primer biliyer siroz, Hipereozinofilik sendrom, Behçet hastalığı
Etyolojisi bilinmeyen	Kriptojenik duyusal-motor nöropati Amiyotrofik lateral skleroz

Gelişmiş ülkelerde, periferik nöropatinin erişkinlerdeki en sık sebebi diyabet ve alkolizm olarak gösterilmiştir. Lepra tedavi edilebilir nöropatinin en sık sebebidir. Periferik nöropatinin %13-22'si idiyopatiktir, hastalık nedeni bulunamamıştır (186).

Tek bir periferik sinir tutulumu ile ortaya çıkıyorsa “mononöropati”, birden fazla periferik sinir etkileniyorsa “polinöropati” olarak adlandırılır. Çoğu periferik nöropati, bir dereceye kadar tüm lif tiplerini etkiler. Bununla birlikte, bazı

bozukluklarda tek bir lif tipi ağırlıklı olarak veya özel olarak etkilenebilir. Distal simetrik polinöropati (DSP), mononöropati ve lomber/servikal radikülopati en sık görülen periferik nöropatilerdir (187).

Karpal tünel sendromu en yaygın mononöropatidir ve median sinirin el bileğinde sıkışmasından kaynaklanır. Diğer yaygın tuzak nöropatiler arasında dirsekte ulnar nöropati (kübital tünel sendromu), spiral olukta radyal nöropati ve fibula başında peroneal nöropatidir. Metabolik hastalıkla ilişkili nöropatiler tipik olarak simetrik sensorimotor polinöropati ile kendini gösterir. Distal simetrik sensorimotor polinöropati, diyabetik nöropatinin en yaygın şeklidir (188). Akut simetrik periferik nöropati nadirdir ancak önemlidir. Çünkü en yaygın nedeni ölümcül olabilen Guillain-Barré sendromudur (186).

Çoklu mononöropatilerin en yaygın nedeni vaskülitik nöropatidir (mononöritis multipleks). Sistemik vaskülitik nöropati genellikle mikroskobik polianjiit, wegener granülomatozisi, poliarteritis nodosa, churg-strauss sendromu, kriyoglobulinemi, sjögren sendromu, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik hastalıklarda ortaya çıkar (189).

Poliradikülopati, disk herniasyonu ve spondiloz, neoplazm veya osteomiyelit gibi sıkıştırıcı lezyonlara bağlı gelişebilir. Enfeksiyöz nedenler (sitomegalovirüs, varisella zoster virüsü, lyme, tüberküloz), inflamatuvar ve neoplastik nedenler, radyasyon poliradikülopati sebebi olabilir (190).

Erken periferik nöropati, ekstremitelerin "çorap ve eldiven" dağılımında duyu kaybı, uyuşma, ağrı veya yanma hissi dahil olmak üzere genellikle ilerleyici duysal değişiklikler olarak ortaya çıkabilir. Daha sonraki aşamalarda proksimal uyuşma, distal güçsüzlük veya atrofi olabilir. Periferik nöropatili hastalarda nöropatik ağrı görülebilir. Diğer semptomlar bıçak saplanma veya elektrik çarpması hissi, allodini, hiperaljezi ve hiperestezidir. Hastalarda ortostatik intolerans, gastroparezi, barsak ve mesane fonksiyonunda değişiklikler, erektil disfonksiyon ve bulanık görme gibi otonomik semptomlar görülebilir. Göz, ağız, cilt kuruluğu, gözde yanma batma hissi gibi vazomotor semptomlar tespit edilebilir (182).

1.1.2.1. Periferik Nöropati Tanısı

1.1.2.1.1. Laboratuvar testleri

Periferik nöropatili bir hastanın değerlendirilmesine tam kan sayımı ile başlanmalıdır. Kapsamlı metabolik profil, eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, B12 vitamini, tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir (184).

Klinik olarak endike ise ek testler istenebilir. Malignite şüphesi varsa paraneoplastik panel çalışılabilir. Sensorimotor nöropatileri değerlendirmek için antimiyelelinle ilişkili glikoprotein antikorları, anti-gangliosit antikorları, kriyoglobulinler; kronik enflamatuvar miyelinsizleştirici nöropatiyi değerlendirmek için beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi; otoimmün polinöropatiyi değerlendirmek için anti-sülfatid antikorları istenebilir. Kalıtsal periferik nöropatiden şüpheleniliyorsa genetik testler yapılabilir (184). BOS analizi, Guillain-Barré sendromu ve kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatinin teşhisinde yardımcıdır (191).

1.1.2.1.2. Elektrodyagnostik Değerlendirme

Periferik nöropatili olan bir hastanın değerlendirilmesinde genellikle en yararlı testler elektromiyografi (EMG) ve sinir iletim çalışmalarıdır. Öykü ve fizik muayenede nöropatik bulgular ortaya çıkarsa, periferik nöropati olasıdır. Tanı, sinir iletim testleri ve EMG dahil olmak üzere elektrodyagnostik çalışmalarla doğrulanabilir (182).

Bu testler kullanılarak dahil olan liflerin tipi (motor, duyuşsal veya her ikisi), patofizyolojisi (miyelin kaybı karşısında aksonal kayıp) ve tutulum tipi (simetrik veya asimetrik veya multifokal) hakkında bilgi sahibi olunabilir (183).

Sinir iletim çalışmaları, test edilen sinir üzerinden iletilen bir elektrik sinyalinin şeklini, genliğini, gecikmesini ve iletim hızını değerlendirir. Aksonal kayıp, daha düşük genliklere yol açar ve demiyelinizasyon, uzamış gecikme süresine, iletim hızının yavaşlamasına neden olur. Elektromiyografi, nöro-düzenlemenin (denervasyon) yokluğundan kaynaklanan istirahat halindeki spontan kas lifi aktivitesinin varlığının kanıtladığı gibi aktif aksonal hasarı tespit edebilir. İstemli kas kasılması üzerindeki motor ünite aksiyon potansiyeli de değerlendirilir (184).

Sinir iletim çalışmaları, sinir hasarının spesifik bölgesini göstermeyebilir; nromları saptayamaz veya adeziv (perinöral fibrozis) ve kompresif kitle lezyonlarını ayırt edemez (192).

Bulguların normal olması, periferik nöropati olasılığını önemli lde azaltır. Bu testlerin potansiyel bir sınırlaması, yalnızca büyük, miyelinli sinir liflerini test etmeleridir. Kk sinir liflerinin nropatilerini saptamadaki hassasiyetleri düşüktür. Bu durumlarda, otonomik fonksiyonlara yönelik özel testler ve diğerk elektrodiagnostik olmayan testler tanı koymada yardımcıdır (184).

Otonomik testler, solunum ile kalp atış hızı değışiminin belirlenmesini, ayakta durmaya/eğilmeye kalp atış hızı tepkisini, sürekli el kavramaya kan basıncı tepkisini ve sempatik cilt tepkisini saptanarak yapılabilir. Bu testlerin sonuçları, otonomik yetmezliğın ve kk lif fonksiyonunun belirlenmesinde yardımcıdır (183).

1.1.2.1.3. Sinir biyopsisi

Agresif tedavilere başlamadan önce veya uygun tetkiklere rağmen kesin tanı konulamadıysa, genellikle sinir biyopsisi tanıyı doğrulamak için kullanılabilir. Biyopsi için sural ve yüzeyel peroneal sinirler tercih edilebilir. En sık seçilen sinir sural sinirdir. Sinir biyopsileri vaskülit, cüzzam, amiloidoz, lökodistrofi, sarkoidoz ve bazı kronik enflamatuar demiyelinizan nöropatilerin tanısını koymada kullanılabilir (183).

1.1.3. HSP27

Bağışıklık tepkisine katılan ısı şoku proteinleri, yüksek sıcaklıklara maruz kalan hücreler tarafından salgılanan moleküler bir şaperon ailesidir. Salınımları toksinler, oksidanlar ve stresörler ile indüklenebilir (193).

Isı şoku proteinleri tüm hücrelerde, hücre kompartımanlarında, dokularda, hücre dışı boşlukta, dolaşımda ve salgılarda lokalize olabilirler. Mikroglia, astrositler ve endotel hücrelerinde eksprese edilen HSP'ler birçok nörolojik bozukluk için çok önemlidir ve sinir hücrelerinin yaralanmaya karşı korunmasında önemli bir rol üstlenirler. Isı şoku proteinleri hem normal hem de hasarlı proteinlerin doğru

katlanmasında rol oynarlar, hücrel proteinleri stres kaynaklı hasardan korurlar, protein homeostazının korunmasını sağlarlar (194).

Bir mikrobiyal HSP tarafından indüklenen T hücreleri ve/veya antikorlar, karşılık gelen memeli HSP'si ile çapraz reaksiyona girebilir (moleküler taklit), otoimmün yanıtı tetikleyerek doku hasarına neden olabilir. Isı şoku proteinleri, romatoid artrit, ateroskleroz ve tip 1 diyabet dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda otoimmünitenin indüklenmesi ve yayılmasında rol oynamıştır. Aynı zamanda immün düzenleyici rolleri de vardır. Düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) indüksiyonu yoluyla birçok deneysel otoimmün hastalık modelinde hastalığı baskılayıcı aktiviteler göstermiştir (195).

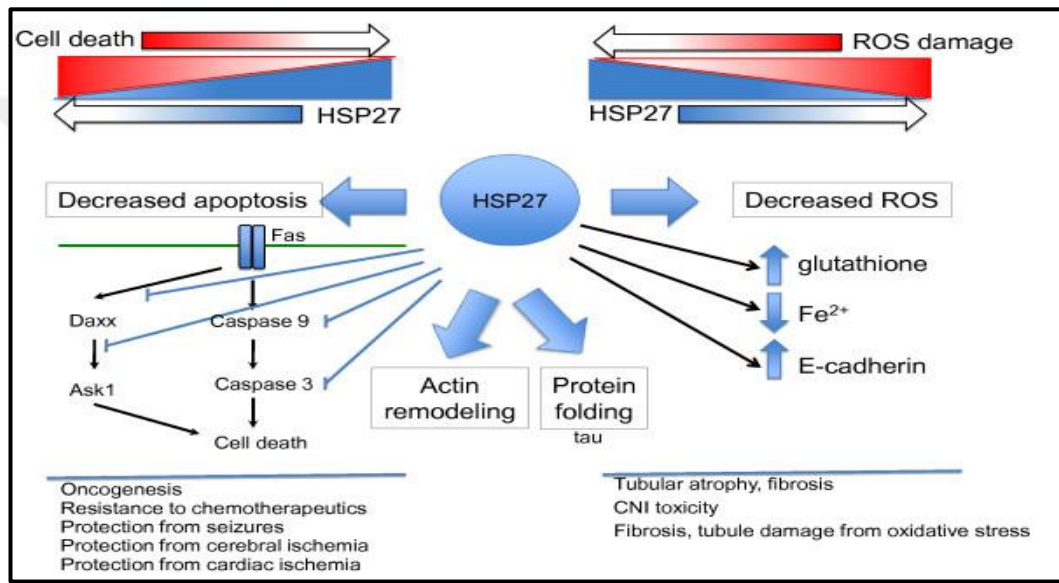
Romatoid artrit hastalarında özellikle HSP27, 60, 70 ve 90 'nın immün regülatör olduğu gösterilmiştir. Enflamasyonu ve hastalığın şiddetini azaltmada ve hastalığın başlangıcını geciktirmede rol oynarlar. Anti-enflamatuar bir sitokin olan IL-10 salınımını arttırırlar, inflamasyonda ana rol oynayan T hücresinin üretimini azaltırlar (196).

Isı şoku proteini beta-1 (HSPB1) olarak da bilinen ısı şoku proteini 27 (HSP27), küçük moleküler ağırlığı (12-43 kDa) ile karakterize edilen HSP ailesine aittir. Küçük ısı şok proteinleri (sHsps) C-terminal bölgelerinde "α-kristalin alanı" olarak adlandırılan, yüksek oranda korunmuş 80-100 amino asitlik bir bölgeye sahiptirler (197).

ATP'den bağımsız şaperonlar olan sHsps, hedef proteinlerin yeniden katlanmasına veya bozulmasına yardımcı olur. HSP27 çeşitli dokularda bulunur, ancak kalpte, çizgili ve düz kaslarda yüksek seviyelere ulaşır. Bu protein, kanser, RA gibi nörodejeneratif, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarda çok önemli role sahiptir (198). Hücre iskeletinin stabilizasyonu, anti-apoptotik, antiinflamatuvar, antioksidan özellikler gösterir (197). Aynı zamanda kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkileri vardır (199). Ateroprotektiftir; çöpçü reseptör-A'yı bağlar, makrofajlarda kolesterol alımını azaltır ve vasküler inflamasyonun aracılarını zayıflatır. Bu molekülün plazma düzeylerinin aterosklerotik hastalarda sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında azalmış olduğu bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıkta, HSP27 aşırı ekspresyonu, iskemik hasara karşı koruma sağlar (200).

Oksidatif stres sırasında HSP27, hücre içi glutatyon seviyelerini yükselterek ve hücre içi demir seviyelerini düşürerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini düşüren bir antioksidan görevi görür (Şekil 2). Hem mitokondriyal bağımlı hem de bağımsız apoptoz yolları ile etkileşime girerek kimyasal stres koşulları altında bir anti-apoptotik ajan olarak işlev görür (201).

Son çalışmalar HSP70 ve HSP90'ın nöronal hücreleri termal stresten koruduğunu ancak apoptozdan koruyamadığını göstermiştir. HSP27 ise NGF'nin geri çekilmesini takiben apoptozdan koruduğu gösterilmiştir (202).



Şekil 2. HSP27'nin vücuttaki etki mekanizmaları (201)

HSP27 'nin aşırı ekspresyonu, habis hücreleri apoptoza girmekten koruyarak kanserde daha kötü sonuçlara neden olabilir. Isı şoku proteinleri, özellikle HSP27, mide, karaciğer ve prostat kanserinde, osteosarkoma, rektum, akciğer ve meme kanseri dahil birçok kanser türünde kötü prognoz ve tedavi ile ilişkilidir. HSP27 aynı zamanda meme kanseri ve lösemide kemoterapi direnciyle de ilişkilidir, ilaca dirençli fenotiplerin kazanılmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (203–205).

Tip 2 Diyabet de yüksek HSP27 düzeyleri, normal glukoz seviyeleri, daha iyi sinir fonksiyonu daha az nöropatik belirti ile ilişkilendirilmiştir (206).

HSP27 seviyesinin polikistik over sendromlu kadınlardan elde edilen yumurtalık dokusunda azaldığı tespit edilmiştir (207). Multipl skleroz, akut koroner sendrom, hepatoselüler karsinom ve pankreas kanserinde HSP27 seviyeleri yüksek tespit edilmiştir (208,209). Bu molekülün salınımının artması nöronal hücreleri iskekiye karşı korumaktadır. Akut iskemik inmeyi takiben serumdaki HSP27 seviyesinde geçici bir artış olduğu gösterilmiştir (210).

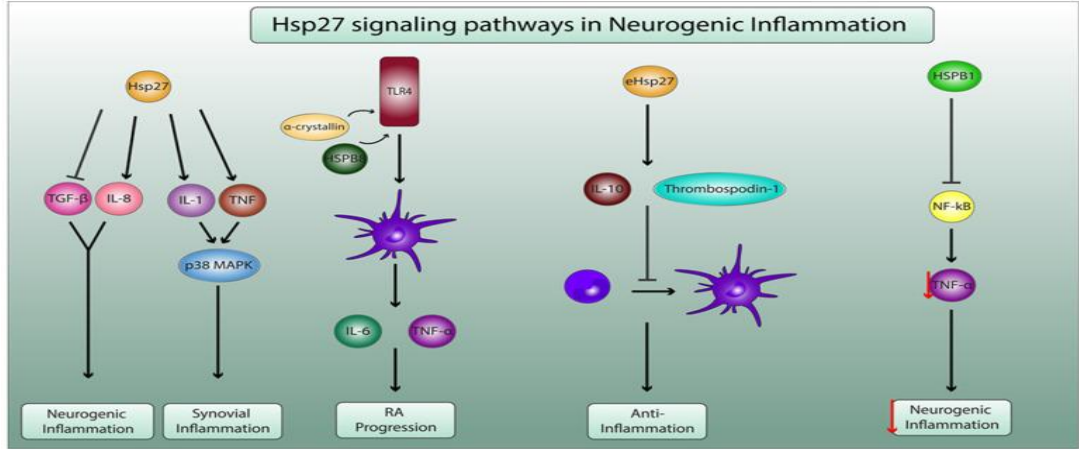
İnsan sHsp'lerindeki mutasyonlar miyopatiler, nöropatiler ve katarakt ile sonuçlanır. Isı şoku proteini 27 gen mutasyonlarının kalıtsal polinöropati formlarıyla ilişkili olduğu, HSP'lerin periferik nöronlara yapısal koruma sağladığı gösterilmiştir. HSP27 salınımı, aksonal yaralanmadan sonra yetişkin duyuşal ve motor nöronlarının hayatta kalmasını teşvik eder (211).

HSP27'nin önemli bir işlevi, ara filamentlerle etkileşime girmek ve hücrelerde ara filament ağlarının bütünlüğünü korumaktır. HSP27, aktine bağlanma ve bunu stabilize etme yeteneğine sahiptir, denatüre aktin ile çözünür kompleksler oluşturarak F-aktinin ısı kaynaklı toplanmasını önler. Bu yolla hücre iskeletini ve tüm hücreyi ısı şoku koşullarında büyük çözünmez kümelerin birikmesinin neden olduğu hasardan korumaktadır (212).

HSP27, proinflamatuvar IL-8 üretimini artırır ve anti-inflamatuvar dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ 'in (TGF- $\beta 1$) salgılanmasını azaltarak nörojenik inflamasyona yol açar. Ek olarak, HSP27 p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktive ederek sinovyal enflamasyona yol açan IL-1 ve TNF'nin salgılanmasını artırır.

Eksojen HSP27, inhibitör mediatörler trombospodin-1 ve IL10'un üretimini artırarak monositlerin dendritik hücelere farklılaşmasında azalmaya neden olur böylece anti-inflamatuvar etki gösterir (Şekil 3) (213).

Ayrıca başka bir çalışma HSP27'nin, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolunun aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bununla birlikte TNF-a seviyeleri azalır, bu da nörojenik enflamasyonun azalmasıyla sonuçlanır (199).



Şekil 3. Nörojenik inflamasyonda ve RA patofizyolojisinde HSP27'nin moleküler mekanizmaları (213)

1.1.4. Liprin alfa 1

Beyinde nöronlar, sinaps adı verilen oldukça özel hücreler arası bağlantı noktaları aracılığıyla birbirlerine bağlanır ve iletişim kurar. Kimyasal sinapslar, iyon kanalları, reseptörler, enzimler ve iskelet proteinleri dahil olmak üzere çok sayıda proteinle zenginleştirilmiştir (214,215).

Sinapstaki kesin sinyal tepkisi ve iletimi, presinaptik aktif bölge ve postsinaptik yoğunluğun uygun düzeneklerine bağlıdır; burada birçok yapı iskelesi proteini, protein-protein etkileşimleri yoluyla bu düzenekleri düzenlemek için temel roller oynar (216,217).

Liprin- α ailesi proteinleri, çekirdek sinaptik iskelelerdir ve sinapsların birleştirilmesi ve olgunlaşması için önemlidir. Liprin- α 'lar, çeşitli sinaptik proteinlerle etkileşerek, aktif bölge montajı, nörotransmitter salınımı ve sinaptik kargo taşımacılığı dahil olmak üzere hem presinaptik hem de postsinaptik fonksiyonlara katılır (218). Memelilerde, liprin- α 1 her yerde ifade edilirken, liprin- α 2/3 esas olarak beyinde ifade edilir ve liprin- α 4 hem beyinde hem de testislerde bulunur (219,220).

Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, liprin- α 'ların işlev bozukluğu veya tükenmesi, aktif bölgenin anormal ince yapısına ve bozulmuş sinaptik aktarıma yol açtığı gösterilmiştir (221).

Nöronal olmayan hücrelerde, liprin- α proteinleri hücre yapışması, sinyal iletimi ve hücre iskeletinin organizasyonu ile ilgili çeşitli işlevlere sahiptir (222,223)

Liprin alfa 1'in glial hücrelerde baskın liprin- α izoformu olduğu gösterilmiştir, liprin- α 1 ayrıca glial-nöron etkileşimleri yoluyla sinaps gelişimine katkıda bulunabilir (224).

Büyüme inhibitörü 4, gen regülasyonu, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz ve anjiyogenezde rol oynar, bir tümör baskılayıcıdır. Büyüme inhibitörü 4, liprin- α 1 ile etkileşime girerek hücre yayılmasını ve hücre göçünü baskılar (225).

Progranülin, tümör hücresi motilitesini ve invazyonunu teşvik ederek mesane kanserinde kritik rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Yapılan çalışmalarda liprin- α 1'in, ürotelyal kanserde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir. Bu nedenlerle mesane tümörü ilerlemesi için yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (226). Liprin- α 1, hücre iskeletine bağlı yapışkan zar alanlarında transmembran protein CD82'yi düzenleyerek meme kanseri hücresi sinyalini modüle eder (227).

Liprin- α 1, ekstraselüler matriks proteinlerinin bir alt kümesinin bazolateral yüzeye ayrılmasını kontrol eder. Liprin- α 1, endotel hücrelerin bazolateral yüzüne bir çözünür fibronektin ve aktive edilmiş integrin α 5 β 1 kompleksinin ayrılmasına aracılık eder (228).

Yapılan bir çalışmada liprin- α 1 kaybının, distroglikan, lizil oksidaz, multimerin-2, fosfolipaz transfer proteini ve fibronektinin normal sekresyon polaritesinde önemli bir bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (229).

Liprin- α 1, aktive edilmiş integrinlerin dağılımını etkileyerek hücre dışı matriks üzerinde hücre yayılmasını destekler (223). Yapılan bir çalışmanın sonuçları liprin- α 1'in vimentin ara filament ağını düzenlemek için farklı adezyon ve hücre iskeleti yapılarında lokalize olduğunu göstermiştir. Liprin- α 1 kanser hücrelerinin istila ve büyüme özelliklerini değiştirmektedir. Liprin- α 1, aktif olarak çoğalan veya hareketli hücrelerde diferansiyel onkojenik özelliklere sahip tümör hücresi ara filamentlerinin yeni bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır (230).

Yapılan bir çalışmada liprin- α 1'in meme ve serviks kanseri hücrelerinin invazyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Liprin- α 1, invazyonla ilgili iki yapı olan

lamellipodia ve invadopodia'nın organizasyonunu düzenleyerek hücre göçünü ve istilasını etkiler. Bu protein, insan meme kanseri hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir (231). Bir başka çalışmada ise, liprin- $\alpha 1$ 'in ekspresyonunun azalmasının baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hücrelerinin invazyonunu arttırdığını göstermiştir (232).

1.1.5. Sinir Büyüme Faktörü (NGF)

Nörotrofinler olarak bilinen sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4), nöronal hücrelerin gelişimi, çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalması için gerekli olan bir büyüme faktörleri ailesini oluşturur.

NGF, etkilerini iki membran reseptörü aracılığıyla gösterir: tirozin kinaz reseptörü TrkA ve tüm nörotrofinler için ortak bir reseptör olan p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR).

NGF, sinir sisteminin uyarılara yanıt olarak yapısını ve işlevlerini değiştirmesine izin veren nöronal plastisiteyi etkiler. NGF, innervasyon yoğunluğu, hücre gövdesi boyutu, aksonal terminal filizlenmesi, dendrit dallanması, nöropeptit ve nörotransmitterlerin salınması, enzimlerin indüksiyonu veya inhibisyonu gibi periferik sinir sistemi nöronlarının aktivitelerinde önemli rol oynar.

Dorsal kök ganglionunda, Substance P ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) gibi nöropeptitlerin birincil duyuşal nöronlar tarafından ekspresyonu NGF kontrolündedir (233).

Santral sinir sisteminde, NGF en fazla korteks, hipokampus ve hipofiz bezinde üretilir, ancak önemli seviyelerde bazal ganglionlar, talamus, omurilik ve retina dahil olmak üzere diğer alanlarda da üretilir (234).

NGF, bazal ön beyin kompleksinin (BFC) kolinerjik nöronlarının hayatta kalmasında ve işlevinde çok önemlidir. BFC nöronları Alzheimer hastalığında oldukça etkilendiğinden, NGF'nin bu nöronlarla ilişkili nörodejeneratif bozukluklarda önemli koruyucu ve iyileştirici roller üstlendiği gösterilmiştir (235).

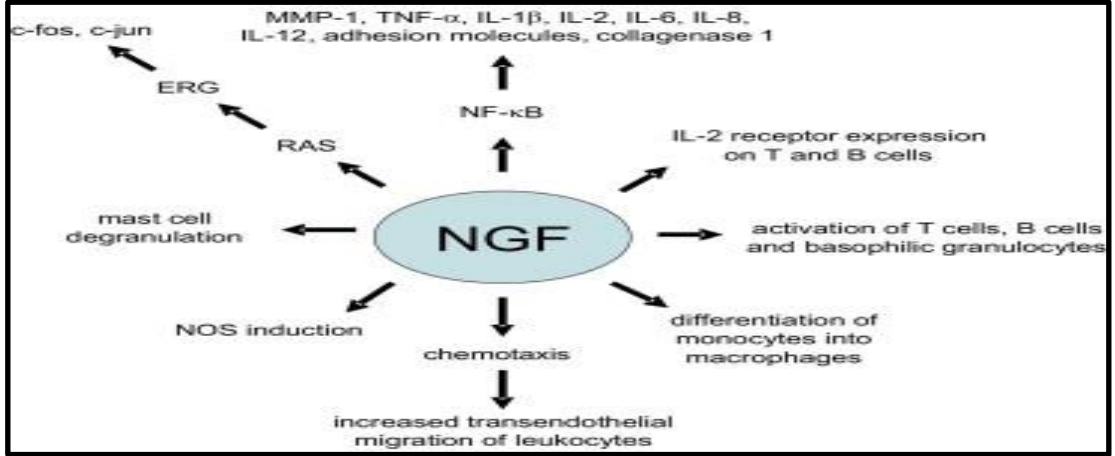
NGF'nin, sempatik ve duysal nronların apoptozunda yer aldığı düşünölmektedir. NGF'nin reseptör p75 yoluyla glial hücrelere, yani oligodendrositler ve schwann hücrelerine bağlanması, proapoptotik etkilere neden olur. Ancak bu etkiler, NGF bağlanma yoğunluğuna ve Trk reseptör etkileşimlerine bağlıdır (236).

Reseptör p75, TrkA'nın aktivitesini ve hücre içi sinyal kaskadı modöle etmektedir. Bu reseptörler sadece sinir hücrelerinde değıl, aynı zamanda makrofajlar, lenfositler ve mast hücreleri gibi immün sistem hücrelerinde de bulunur. Bu hücreler NGF'yi sentezler, depolar ve salgılar, bu nedenle NGF'nin inflamatuvar, enfeksiyöz ve otoimmün süreçler sırasında immün yanıtların düzenlenmesinde olası bir rol oynadığı düşünölmektedir (237).

NGF, gelişme ve olgunluk sırasında immün ve sinir hücrelerinin yanı sıra keratinositler, melanositler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve schwann hücreleri gibi periferik efektör hücreler tarafından endojen olarak üretilir. Ayrıca gonadlar, tiroid, paratiroid ve ekzokrin bezleri gibi diğör organlarda da sentezlenir (238,239).

NGF, hematopoetik kök hücrelerin, granölositlerin, T ve B lenfositlerin ve monositlerin hayatta kalmasını, farklılaşmasını etkiler. Böylece bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynar (240,241).

Dokulardaki NGF konsantrasyonları inflamasyon sırasında değışir. Salınan inflamatuvar mediyatörler, çeşitli hücre tiplerinde NGF sentezini uyarır. Enflamatuvar ve otoimmün patolojileri olan hastaların inflamasyonlu dokularında NGF üretimi artmıştır (Şekil 4) (242).



Şekil 4. NGF'nin proinflamatuvar sitokinler ve immün sistem hücreleri üzerindeki etkileri (242)

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve tiroid hastalarında anti-NGF antikor düzeyleri artmıştır. Bu durumun gözlenen bağışıklık disfonksiyonuna ve sinir hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (243).

NGF yaranın yeniden epitelizasyonunu, granülasyon dokusunun oluşumunu, kollajen üretimini ve hızlandırılmış fibroblast göçünü destekleyerek yara iyileşmesini hızlandırır (244).

Kanser hücreleri tarafından salgılanan NGF'nin tümör anjiyogenezini uyarabildiğini gösterilmiştir. NGF, endotel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü, invazyonunu ve tübül oluşumunu uyarmakla kalmaz, aynı zamanda endotel hücre tabakasının geçirgenliğini de artırır (245). NGF medüller tiroid karsinomu, akciğer, pankreas, prostat, meme, over karsinomu gibi nöronal olmayan kanserlerin ilerlemesinde rol oynamaktadır (246–250).

Eksojen NGF uygulaması, yetişkin sinir sisteminin uyarılara yanıt olarak yapısını ve işlevlerini değiştirmesine izin veren nöronal plastisiteyi etkiler. NGF sadece dejenere olan periferik sinir hücrelerinin hayatta kalmasında rol oynamaz aynı zamanda sempatik ve duyuşal sinir hücrelerinin nörotransmitterlerinin ve nöropeptit sentezinin düzenlenmesinde de önemli rol oynar (251).

Hayvan modellerinde ve insan patolojilerinde yapılan çalışmaların sonuçları, hastalıkla ilişkili periferik nöropatilerin, NGF'nin sentezi, taşınması ve periferik sinir sistemi nöronları tarafından kullanılması ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (252).

Yapılan birçok deneysel çalışmada diyabetik nöropatide NGF'nin taşınmasında bozukluklar ve serum seviyesinde azalma tespit edilmiştir (253,254). Eksojen NGF, etkilenen nöronları korur ve bozulan aktivitelerini düzelterek nöropatik belirtileri tersine çevirir böylece tedaviye katkıda bulunur (255).

Diyabetik polinöropatiden etkilenen hastalarla yapılan çalışmalarda NGF ile tedavi edilen hastalarda nöropatik semptomlarda önemli bir iyileşme olduğunu gösterilmiştir. Ancak, bu tedavi enjeksiyon bölgesi hiperaljezisi, miyaljiler ve artraljiler gibi yan etkilere neden olmuştur (256,257).

HIV'e bağlı duyuşal nöropatisi olan hastalara uygulanan rekombinant NGF'nin nöropatik ağrı üzerinde önemli iyileştirici etkisi olduğu bulunmuştur (258).

Kemoterapi rejimlerinde kullanılan sisplatin, vinkristin veya taksolun neden olduğu periferik nöropatide verilen eksojen NGF'nin nörit büyümesini engellediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (259–261).

Diğer çalışmalar, NGF'nin ağrı duyarlılığını modüle ettiğini göstermektedir. NGF veya reseptörü TrkA'daki genetik mutasyonlar, doğuştan bir duyarsızlığa veya insanlarda ağrıyı algılama yeteneğinin azalmasına yol açar. Bu nedenle NGF, leprada olduğu gibi, nosisepsiyon kaybından kaynaklanan ülserasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (262,263).

Yapılan çalışmalarda NGF'nin neonatal hipoksi-iskemik beyin hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (264,265).

Son klinik araştırmalar, hipoksi, nöbetler, nöroimmünolojik bozukluklar, otizm ve bilişsel işlev bozuklukları gibi patolojilerde plazma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) nörotrofik faktör düzeylerinin önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir (266).

NGF gözün homeostazında ve görmede önemli rol oynar. NGF konjonktival hücreler tarafından üretilir, salgınır ve kullanılır. NGF ve NGF reseptörlerinin optik sinir, retina, merkezi görme yolunda, arka segment hücrelerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Göz damlası olarak uygulanan NGF sadece oküler yüzeyi etkilemez, aynı zamanda retinaya, optik sinire ve beyne de ulaşabilir. Topikal NGF uygulaması, retina ve optik sinirin gelişimini ve farklılaşmasını modüle eder; kornea ülseri olan hastalarda kornea bütünlüğünü geri kazandırır. NGF'nin oküler uygulamasının,

hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada dejenere olan retina ganglion hücrelerini koruduğu gösterilmiştir (267).

İleri glokomlu insanlarda, NGF göz damlası tedavisinin görme alanında, elektro- fonksiyonel parametrelerle ölçülen optik sinir fonksiyonunda, kontrast duyarlılığında ve görme keskinliğinde uzun süreli iyileşmelere neden olduğu da gösterilmiştir (268).

Göze NGF uygulamasıyla retinitis pigmentosa, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu veya optik glioma gibi patolojilere sahip hastalarda sinir fonksiyonunda iyileşme, görme alanında genişlemeler gözlenmiştir (269–271).

1.1.6. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

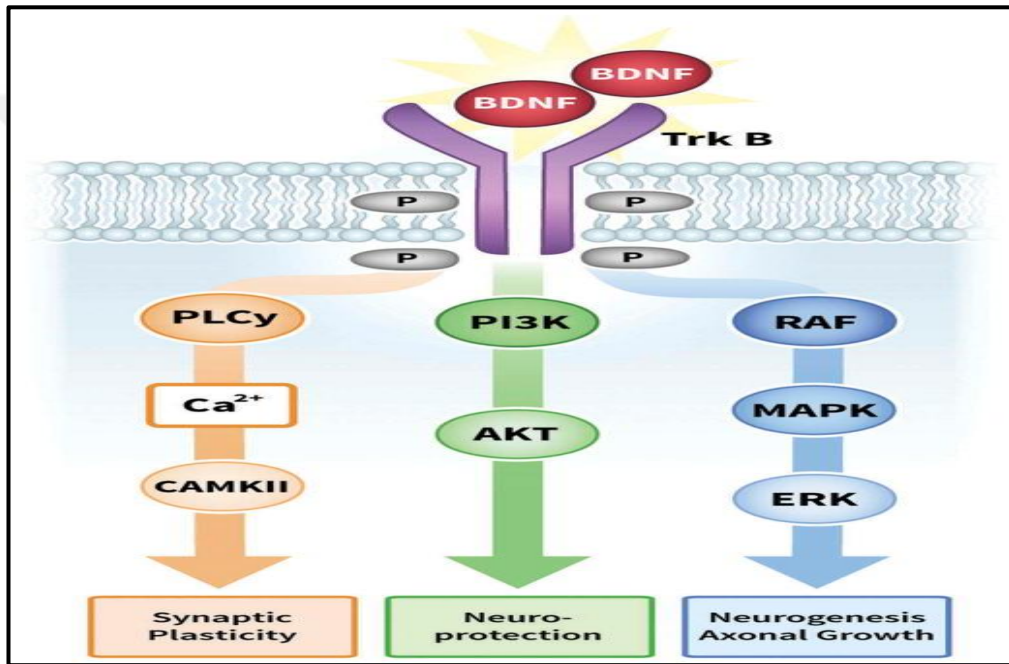
BDNF, NGF, nörotrofin-3 ve nörotrofin-4'ü içeren bir nörotrofin ailesinin üyesidir. BDNF etkilerini, tirozin kinaz reseptörü B (Trk B) ve/veya spesifik olmayan p75NTR üzerinden gösterir. BDNF, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerde eksprese edilir. Dolaşımdaki BDNF'nin %75'inin beyinde üretildiği tahmin edilmektedir. BDNF, hipokampus, hipotalamus, septum, serebral korteks, korpus striatum, serebellum, amigdala ve çeşitli medüller çekirdeklerin yanı sıra dorsal kök ganglionlarının birincil duyu nöronlarının bir alt kümesi dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin nöronları içinde yaygın olarak dağılır (272).

Hipokampus, korteks ve serebellumda BDNF, nöronları glutamat kadar hızlı ama ondan 1000 kat daha düşük konsantrasyonda depolarize eder. BDNF'yi merkezi sinir sistemindeki en güçlü uyarıcı ajanlardan biridir (273).

Birincil olarak nöronlar tarafından ve daha küçük miktarlarda mikrogliya, astrositler, oligodendrositler ve infiltre edici immün hücreler tarafından üretilir. BDNF, T ve B lenfositler, monositler, trombositler gibi immün sistem hücrelerinde ayrıca kalp, timus, karaciğer ve dalak hücrelerinde sentezlenir ve salınır. Ayrıca egzersiz, hipoksi, stres, epileptik nöbetler ve iskemi gibi fizyolojik ve patofizyolojik durumlar ve müdahaleler, dokuya özgü bir şekilde BDNF ekspresyonunu artırır. Kortikal BDNF aynı zamanda plazmadaki BDNF'nin ana kaynağıdır. Trombositler bol miktarda BDNF depolar ve egzersiz veya akut stres sonrası plazma BDNF'deki hızlı artışın temelini oluşturur (274).

Serum/plazma BDNF düzeyleri ile BDNF'nin serebral kortikal veya hipokampal ekspresyonu arasındaki korelasyona dair kanıtlar yetersizdir. Bununla birlikte, kortikal BDNF, serum BDNF'nin ana kaynağı olduğu için, BDNF'nin serum düzeyleri kısmen beyin dokusu düzeylerini yansıtmaktadır (275).

BDNF, nöronal büyümeyi, sinaptik plastisiteyi, öğrenmeyi, nörojenezi ve nörokorumayı etkilemek için TrkB'ye bağlandıktan sonra çeşitli sinyal yollarıyla hareket eder. BDNF kaybı, bir dizi nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilirken; eksojen BDNF'nin terapötik etkisi gösterilmiştir (Şekil 5) (276).



Şekil 5. BDNF'nin sinir sistemindeki etki mekanizmaları (276)

BDNF nöronların sinaptik fonksiyonunu modüle etmede kritik bir rol oynar. BDNF, uygun aksonal büyüme için bir sinyal görevi görür. BDNF'nin dopaminerjik, GABAerjik, kolinerjik ve serotonerjik nöronların düzgün gelişimi ve hayatta kalması için gerekli olduğu bilinmektedir. BDNF ayrıca beyinde sinaptik plastisitede temel rol oynar ve öğrenme ve hafıza süreçleri için çok önemlidir. BDNF, hem uyarıcı hem de inhibe edici sinapslarda etkilidir. Yapılan çalışmalar, BDNF'nin hem spontan hem de uyarılmış nöronal aktiviteyi modüle edebileceğini göstermektedir. Uzun dönemli güçlendirme (LTP), senkronize depolarizasyonla başlatılan nöronlar arasındaki sinaptik gücün kalıcı olarak artmasıdır. Bu süreç, öğrenme ve hafıza için çok önemlidir. BDNF'nin, erken LTP'yi geç LTP'ye dönüştürerek ve LTP'yi ortaya

çıkarmak için eşik altı aktivasyonu güçlendirerek LTP'yi kolaylaştırdığı bilinmektedir (277).

BDNF'deki eksiklikler, bir dizi hastalıkta gözlemlenmiştir. Alzheimer hastalarında yapılan ölüm sonrası çalışmalar, hipokampus, temporal ve frontal kortekste önemli ölçüde azalmış BDNF ekspresyonu göstermiştir (278).

BDNF, nöral gelişim ve aktivitede çok önemli bir rol oynadığından, araştırmalar ayrıca depresyon, majör depresif bozukluk, Alzheimer hastalığı, Parkinson sendromu gibi çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığından etkilenen tüm ana nöron tiplerinin hayatta kalmasını desteklemektedir (279).

Çalışmalar, azalmış BDNF'nin depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi durumlara eşlik ettiğini göstermiştir. Antidepresan ilaçlar ve elektrokonvülsif şok tedavisi, özellikle BDNF ve onun reseptörü TrkB olmak üzere nöronal plastisite ile ilişkili birkaç molekülün ekspresyonunu artırır. Yapılan çalışmalarda duygudurum bozukluklarında nörotrofik desteğin yetersiz olduğu ve bu nörotrofik faktörlerin normal seviyelere yükselmesinin ruh halinin düzelmesini katkı sağladığı gösterilmiştir (280).

Tip2 DM'li hastalarda serum BDNF seviyesinin düştüğü ve BDNF'nin glukoz metabolizmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca BDNF seviyesindeki düşüklükler, bu hastalarda bilişsel eksikliklerle ilişkilendirilmiştir (281).

Birden fazla çalışma, leptin, insülin, nöropeptid-Y ve pankreatik polipeptit gibi farklı iştah düzenleyicilerin, BDNF yoluyla potansiyel olarak anoreksijenik etkiler sergilediğini göstermiştir. Düşük BDNF seviyeleri, anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza gibi yeme bozuklukları riski yüksekliği ile ilişkilidir (282).

Kortikal BDNF striatal nöronların hayatta kalması ve farklılaşması için gereklidir. Mutasyonu Huntington hastalığına neden olan normal huntingtin proteininin beyinde BDNF sentezi ve taşınmasının fizyolojik kontrolünde rol oynadığını gösterilmiştir. Çalışmalar, Huntington hastalarının striatumunda, hastalığın klinik belirtilerine katkıda bulunabilecek önemli bir BDNF proteini kaybı olduğunu ortaya çıkarmıştır (283).

BDNF bir nosisepsiyon nöromodülatörüdür. BDNF merkezi hipersensitizasyona ve spinal ve supraspinal yollarda nosiseptif sinyallerin iletilmesine katılır. BDNF, nosiseptif afferentleri akut olarak hassaslaştırır ve BDNF inhibitörleri tarafından ortadan kaldırılan hiperaljeziye neden olur. Anti-BDNF antikoru yaralanmanın neden olduğu ağrıyı hafifletebilmiştir (284).

Yapılan deneysel çalışmalar, eksojen BDNF'nin, dorsal kök ganglion nöronlarının uyarılabilirliğini azaltarak diyabetik sıçanların ağrı semptomlarını hafiflettiğini göstermiştir (285).

BDNF üreme sisteminde de önemli bir rol oynar. BDNF granüloza hücrelerinde, oositlerde ve embriyolarda bulunur. BDNF, folikül gelişimini, yumurtalıklarda oosit olgunlaşmasını, embriyo gelişimini ve blastosist oluşumunu destekleyebilir (286).

Yapılan bir çalışmada BDNF ve reseptörü TrkB'nin daha yüksek mRNA ekspresyonunun, kolon kanserinde daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (287). Ayrıca, BDNF'nin Crohn hastalığında inflamasyon sırasında enterik glia hücrelerini apoptozdan koruduğu gösterilmiştir (288). TrkB reseptörünün, bu hücrelerin gelişimleri ve bakımları sırasındaki işlevleri için gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Sitoprotektif ve trofik etkilerin yanı sıra, muhtemelen epitel ile etkileşimler yoluyla bağırsak bariyerini de korurlar. Enterik glial hücrelerin işlevindeki bozulma, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının patofizyolojisine katkıda bulunabilir (289).

Gastrointestinal sistemde, BDNF reseptörleri, miyenterik ve submukozal plexus nöronlarında ve ayrıca insanlarda mukozal endokrin hücrelerde yaygındır. BDNF, mukozal enterokromaffin hücrelerinden serotonin ve enterik duyuşal nöronlardan CGRP salınımını arttırarak, peristaltizmi artırır (290).

Yapılan çalışmalarda BDNF'nin, enteroglia-sinir ünitesini aktive ederek kolonik aşırı duyarlılığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir (291). BDNF tek başına spontan karın ağrısına neden olmaz, ancak sinir kimyasal ve mekanik duyarlılığının arttırarak, irritabl bağırsak sendromunda karın ağrısına katkıda bulunur (292).

BDNF ayrıca remiyelinizasyon sürecinde de rol oynar. Multipl skleroz (MS) ve otoimmün ensefalomyelitde demiyelinizan hasarın ardından astrositlerin BDNF üretimi artar. MS'de, özellikle gelişimlerinin erken evrelerinde, aktif olarak demiyelinizan lezyonların bulunduğu bölgede de aktif olarak eksprese edilir (293).

Bazı çalışmalarda p75NTR ekspresyonunun, spondiloartrit (SpA) ve RA'lı hastaların sinovyal sıvısında artabileceği gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda, BDNF'nin bazı RA hastalarının eklem sıvısında bulunabileceğini, ancak sağlıklı kontrollerde asla bulunamayacağını göstermiştir. Benzer şekilde, BDNF'nin SpA hastalarının sinovyal sıvısında arttığı bulunmuştur (294).

Bir çalışmada, RA hastalarında BDNF düzeyleri ile depresyon ve hastalık şiddeti arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (295). Bununla birlikte, başka bir çalışma, RA'da, sinovyal dokudaki BDNF düzeylerinin inflamatuvar hücre sayısı veya TNF düzeyi gibi inflamatuvar belirteçler ile korele olmadığını göstermiştir (296).

Başka bir çalışmada, BDNF'nin artan serum düzeylerinin, RA'da inflamatuvar süreçlere katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Azalmış serum BDNF düzeyleri anksiyöz veya biyolojik ilaçlar kullanan RA hastalarıyla ilişkilidir (297).

Bu sonuçlar, BDNF'nin, belki de diğer nörotrofinlerle birlikte, etkilenen eklemlerdeki inflamatuvar süreçleri etkileyebileceğini göstermektedir; ancak hastalık şiddeti üzerindeki etkisi tartışmalıdır. p75NTR aracılığıyla apoptozu uyarabilir, ancak bu etkiyi gösterebilmesi için konsantrasyonunun uygun şekilde yüksek olması gerekir. BDNF ve TrkB, memelilerde suprakiazmatik çekirdekte ve ayrıca diğer beyin bölgelerinde eksprese edilir. Uykusuzluk gibi kronik uyku yetersizliği ile karakterize olan hastalıklar, düşük BDNF seviyelerine sahip olma eğilimindedir. Depresif hastalarda düşük BDNF seviyeleri de stres ve depresyon arasındaki ilişkiyle bağlantılıdır. Uyku kalitesinin kaybı, BDNF salgılanmasını baskılayan yüksek bir strese yol açar ve sonuç olarak depresif durumlara karşı büyük bir savunmasızlığa neden olur (298).

Enflamatuvar aktivasyonun ana faktörlerinden biri, BDNF dahil olmak üzere birçok pro-apoptotik ve antiapoptotik genin ekspresyonunu indükleyen bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B'dir. BDNF'nin TrkB reseptörüne

bağlanması, NF- κ B'nin ekspresyonunu da indükleyebilir. Bu nedenle, BDNF'nin nöroinflamasyondaki rolü, NF- κ B'yi indükleme ve onun tarafından indüklenme kabiliyeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bununla birlikte, kesin düzenleyici mekanizmalar henüz net değildir.

Sağlıklı retinada BDNF, retina ganglion hücreleri ve glia hücreleri tarafından endojen olarak üretilir veya beyinden retina ganglion hücrelerinin (RGC) aksonları aracılığıyla retrograd taşıma yoluyla retinaya girebilir. Glokomlu gözlerde, BDNF ekspresyonunun aköz hümör, lakrimal sıvı ve serumda sağlıklı deneklere göre önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Glokomda yüksek göz içi basınç nedeniyle aksonal retrograd taşınma bozulur ve BDNF iletimi yetersiz kalır, bu da RGC'lerin dejenerasyonuna neden olur. Ekzojen olarak uygulanan BDNF'nin çeşitli akut ve kronik glokom modellerinde RGC dejenerasyonunu ve optik sinir hasarını inhibe ettiği gözlemlenmiştir (299).

BDNF'nin travmatik beyin hasarını takiben nöronal hayatta kalma, aksonal filizlenme ve sinaptogenez gibi restoratif süreçlerde ortaya çıkan hücresel olaylarda belirgin bir rol oynadığı tespit edilmiştir (300).

BDNF ve glutamat reseptörleri arasındaki etkileşim, işeme sırasında hem mesane kontraksiyonunu hem de dış üretral sfinkter fonksiyonunu etkiler. Klinik bulgular, antepartum ve postpartum kadınlarda BDNF düzeylerinin azaldığını göstermektedir. Bu durum postpartum stres üriner inkontinans ile potansiyel olarak ilişkilidir. Hayvan modelleriyle yapılan deneyler, iyatrojenik doğum yaralanmasından sonra BDNF'nin azaldığını göstermektedir. Eksojen BDNF ile tedavi, nöral iyileşmeyi artırır ve pudental sinir restorasyonunu kolaylaştırarak kontinans mekanizmasının korunmasına yardımcı olur. Hem depresyonu hem de stres üriner inkontinans tedavi etmek için kullanılan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, BDNF düzeylerinin artmasına neden olur (301).

BDNF ve TrkB reseptörlerinin internal anal sfinkterin tüm katmanlarında, özellikle düz kas, mukoza, miyenterik pleksus ve submukozal pleksusta olduğu gösterilmiştir (302).

Eksojen BDNF proksimal kolon boşalmasını hızlandırır ve kabızlık tedavisinde faydalıdır (303).

Son zamanlarda, BDNF sinyal yolu, pankreas, prostat, over, baş ve boyun, akciğer, meme, mide, hepatosellüler karsinomların yanı sıra lenfoid kanserler dahil olmak üzere çeşitli malignitelerin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktör olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Nonhodgkin lenfoma, meme kanseri ve multipl miyelom hastalarında yapılan çalışmalar kandaki düşük BDNF düzeylerinin, kemoterapinin neden olduğu periferik nöropatide duyarlılık için olası bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. BDNF, kemoterapi ile indüklenen periferik nöropatinin gelişiminde yer alabilir ve kan konsantrasyonu, bortezomib ile indüklenen nöropatinin ciddiyeti ile ters orantılı olarak değişir (304).

Bir çalışmada paklitaksel tedavisi ile ortalama serum BDNF seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları kemoterapiden sonra serum BDNF seviyelerinde önemli bir azalma olduğunu ve bunun şiddetli nöropati gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (305).

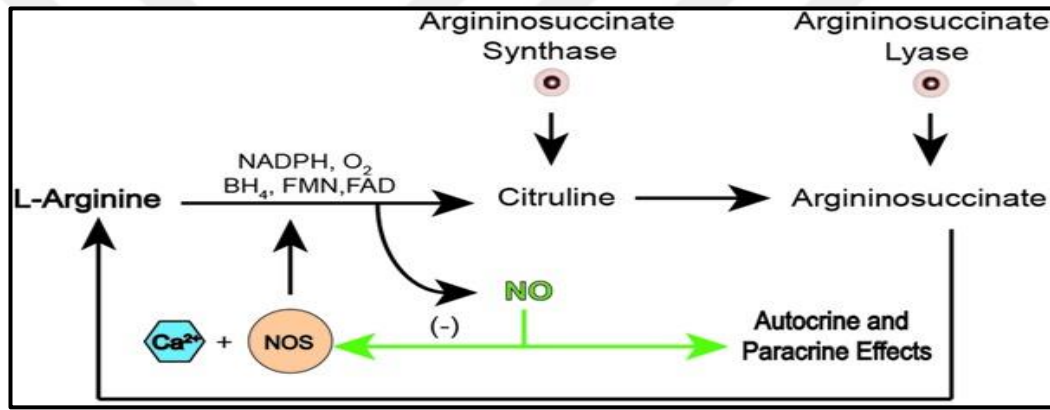
Diyabetik polinöropatili hastalar ile yapılan bir çalışmada tropomiyozin reseptör kinaz reseptörü B ve BDNF serum seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serumda BDNF'nin aşırı ekspresyonu, diyabetik polinöropatinin ağırlı formu ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (306).

Trikostatin A, diyabetik periferik nöropati (DPN) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Trikostatin A'nın Schwann hücrelerinde BDNF ekspresyonunu artırarak DPN'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (307).

Zonisamidin periferik sinir yaralanmaları ve diğer etiyolojilere bağlı nöropatiler için potansiyel bir terapötik ajan olduğu gösterilmiştir. Bu etkiye, sinir büyüme faktörlerinin (BDNF, NGF ve nörotrofin-4/5) ve bunların reseptörlerinin (tropomiyozin reseptör kinaz A ve B) mRNA ekspresyonunu indüklemesinin aracılık ettiği ortaya konmuştur (308).

1.1.7. Nitrik Oksit (NO)

NO, iki ayrı mono-oksidasyon adımıyla NO sentaz (NOS) olarak bilinen enzimler tarafından L-arginin'den sentezlenir. Farklı genler tarafından kodlanan endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere üç NOS enzim izoformu tanımlanmıştır. Bu enzimler, tetrahidrobiopterin, flavin adenin dinükleotit, flavin mononükleotit ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat kofaktörlerini kullanarak L-arginin ve moleküler oksijeni NO ve L-sitrulin üretmek üzere dönüştürür. Nitrik oksit üretimi, 3 ana nitrik oksit sentaz izoformunun transkripsiyonel ve post-translasyonel kontrolü yoluyla sıkı bir şekilde düzenlenir (Şekil 6) (309).



Şekil 6. NO sentez kontrol mekanizmaları (309)

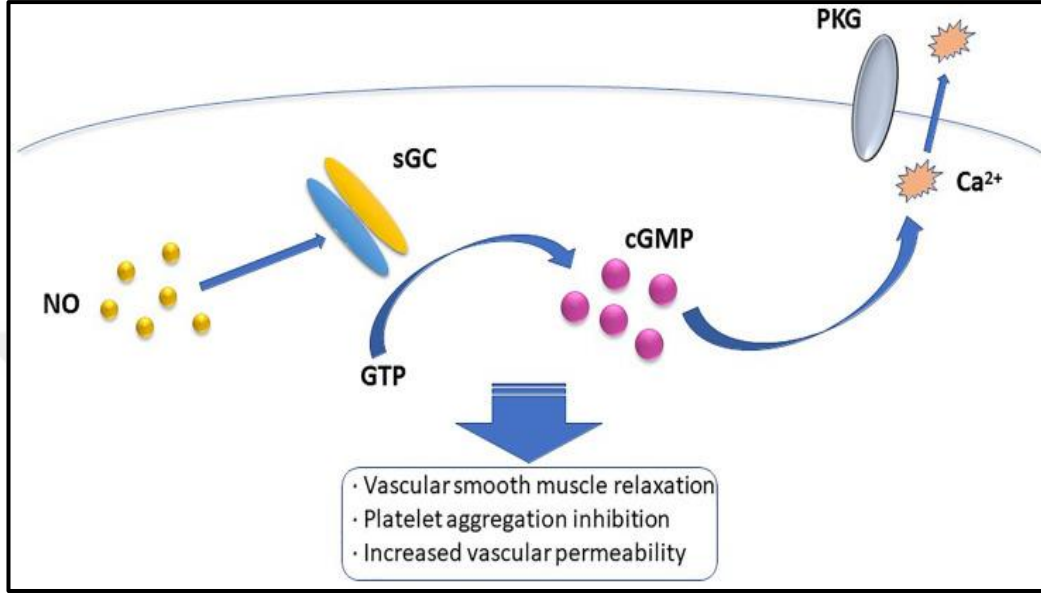
nNOS ve eNOS, kalsiyuma bağımlıdır oysa iNOS, kalsiyuma bağımlı değildir. eNOS. Ağırlıklı olarak vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilir, ancak ekspresyonu diğer özel hücre gruplarında tespit edilmiştir. Bunlar kardiyak miyositleri, trombositleri, beyindeki belirli nöronları, plasenta hücrelerini ve böbrek tübül epitelini içerir. nNOS esas olarak beyinde, omurilikte, periferik sinirlerde ve az miktarlarda bronşlarda, trakeada, kemiklerde bulunur. iNOS, sinir dokusu hariç diğer birçok dokuda bulunur ve sadece iltihaplanma ve bağışıklık tepkisi ile indüklenir.

Endotel hücrelerinde ve nöronlarda fizyolojik stimülasyona yanıt olarak NO, düşük konsantrasyonlarda hızlı ve geçici olarak üretilir. Bu şekilde üretilen NO, düz kas hücreleri, nöronlar ve trombositler gibi hedef hücrelerde hızlı ve geçici yanıtlar oluşturur. Bu sistemlerde NO, ikinci haberci siklik guanozin monofosfatı (cGMP)

indüklemek için doğrudan guanilil siklaz üzerinde etki eder. Buna karşılık, immün ve inflamatuvar yanıtlarda, sitokinler ve/veya bakteriyel lipopolisakkarit, iNOS ekspresyonunu indükler ve bu da nispeten yavaş, sürekli ve yüksek düzeyde NO üretimine yol açar. NO oluşum ve temizlenme oranları, kararlı durum konsantrasyonunu belirler. Dolaşımdaki NO yarılanma ömrü 0.1 sn'den daha kısadır. Biyolojik madde içermeyen sulu çözeltide NO'nun ana parçalanma ürünü nitrit; yeterli miktarda O₂ varlığında ise nitrattır. Plazmada NO neredeyse tamamen nitrite okside olur ve burada birkaç saat stabil kalır. Tam kanda, nitrit hızla nitrata dönüştürülür ve NO, methemoglobin ve nitrat üretmek için oksihemoglobin ile reaksiyona girer. Kanda NO, eritrositlerce alınır ve endojen olarak üretilen NO için ana metabolik yol olan nitrata dönüştürülür. Vücutta NO'nun %90'ı *invivo* NO oluşumunun ana kararlı son ürünü olan nitrata dönüştürülür. NO'nun yarı ömrünün kısa olması nedeniyle, çoğunlukla serum metabolitleri, NO üretimi için bir göstergedir (310–312).

Çok daha güçlü oksidan peroksinitriti oluşturmak için NO'nun süperoksit ile reaksiyonu, NO'nun fizyoloji ve patolojideki zıt rollerini çözmede ana rol oynar. Süperoksit ve NO, *invivo* olarak toksik değildir, çünkü etkili yollarla birikimleri en aza indirilebilir. Süperoksit, mitokondri, sitoplazma ve hücre dışı bölmelerde bulunan farklı izoenzimlere sahip süperoksit dismutazlar adı verilen enzimler tarafından hızla uzaklaştırılır. NO, dokular yoluyla kırmızı kan hücrelerine hızlı bir şekilde difüzyon ile hızla uzaklaştırılır ve burada oksihemoglobin ile reaksiyona girerek hızla nitrata dönüştürülür. Bununla birlikte NO ve süperoksit her karşılaştığında peroksinitrit oluştururlar. Peroksinitrit oluşturmak için enzime gerek yoktur. NO, süperoksit ile daha hızlı reaksiyona giren ve endojen süperoksit dismutaz seviyelerini geride bırakmak için yeterince yüksek konsantrasyonlarda üretilen bilinen tek biyolojik moleküldür. Sonuç olarak, süperoksitin NO ile reaksiyonu peroksinitrit oluşumunu kaçınılmaz kılar. NO sitotoksitesinin sebebi sıklıkla peroksinitrittir. Peroksinitrit, doğrudan oksidatif reaksiyonlar yoluyla veya radikal aracılı mekanizmalar yoluyla lipitler, DNA ve proteinler ile etkileşime girer. Bu reaksiyonlar, hücre sinyalinin ince modülasyonlarından aşırı oksidatif hasara, hücreleri nekroza veya apoptoza götürmeye kadar giden farklı hücresel tepkilere neden olur. Peroksinitrit üretimi, inme, miyokard enfarktüsü, kronik kalp yetmezliği, diyabet, sepsis, kronik inflamatuvar hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif bozukluklar gibi durumlarda patogeneizde rol oynar (313).

NO, vücuttaki hemen hemen her organ sisteminde önemli roller üstlenen küçük, yayılabilir, lipofilik radikal bir sinyal molekülüdür. NO uzun süredir endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak bilinmektedir. Damar tonusunu, kan basıncını ve hemodinamiğini düzenleyen bir vazodilatatördür (Şekil 7) (314).



Şekil 7. NO'nun vasküler sistem üzerindeki etki mekanizmaları (314)

NO ve sinyal işlevleri vasküler tonusun korunması, anjiyogenezin düzenlenmesi ve trombosit fonksiyonunun düzenlenmesi ile ilişkilidir. Nöral iletim, hafıza, apoptoz, üreme, lipoliz, enerji dengesinin düzenlenmesi ve konak savunması NO'nun rol oynadığı diğer fizyolojik süreçlerdir. NO, hipotalamik-hipofiz ekseninde hormon salınımını düzenler ve prolaktin sekresyonunu inhibe eder. Adrenal bezde katekolamin salınımı ve steroidogeneze rol oynayabilir. İnsülin ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir faktördür. NO ayrıca tiroid fonksiyonunda da bir role sahiptir ve NO'nun bir öncüsü olan sodyum nitroprusid insan tirositlerinde cGMP'yi artırır. Östrojenler, eNOS gen ekspresyonunun uyarılması yoluyla NO sentezini ve salınmasını artırır. Bu nedenle NO aktivitesinin, kadınlarda arteriyel hipertansiyonu azaltmak için bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ile ilişkili olan NO eksikliği, glikoz ve lipid metabolizmasını etkiler, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. iNOS'a bağlı aşırı NO üretimi β hücre fonksiyonunu bozarak insülin direnci patogenezinde yer

almaktadır. eNOS'a bağılı NO sentezindeki bozulma, insülin direnci ile ilişkili metabolik anormallikler gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (315).

Dişi üreme sisteminde NO, foliküler gelişim, oosit olgunlaşması, ovulasyon, korpus luteum dejenerasyonu, fertilizasyon, embriyo implantasyonu, gebeliğin sürdürülmesi, doğumun düzenlenmesi ve menstruasyonun düzenlenmesi gibi üreme süreçlerini etkiler (314).

Erkek üreme sisteminde NO, spermatogenez, kapasitasyon, sperm motilitesi, testosteron salınımının ve döllenmenin düzenlenmesi gibi önemli bir roller üstlenmektedir (316).

Gastrointestinal sistemde, nNOS'tan türetilen NO, motilite, vasküler tonus, mukozal sekresyon ve bariyer fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Miyenterik pleksusun sinir uyarısına yanıt olarak salınan NO, düz kasın gevşemesine neden olur. NO, miyenterik pleksusta nNOS aktivasyonu ile sentezlenir (317).

NO, alt özofagus, pilor, anüs ve oddi sfinkterinin kas tonusunu düzenlemede görev alır, ayrıca NO bağırsağın peristaltizmini de artırır. Yapılan çalışmalarda, NO'nun ileal submukozal pleksusta inhibitör sinaptik iletimi ve nöronal uyarılabilirliği düzenlediği gösterilmiştir (318).

Kolonik mezenterik pleksusun nöronlarındaki nNOS, absorpsiyon, sekresyon veya genel sekretuar fonksiyonlar için gereksinimlere yanıt olarak NO üretir. eNOS, mukozal kan akışını düzenler. Miyenterik pleksusun bozulmuş nNOS sentezi, akalazya, diyabetik gastroparezi, infantil hipertrofik pilor stenozu, Hirschsprung hastalığı ve Chagas hastalığının patogeneğinde rol oynamaktadır (317).

Gebelikte mide boşalmasının gecikmesine anormal NO aktivitesi katkıda bulunabilir. Diyabetik gastroparezinin, nNOS aktivitesinde ilerleyici bir kayıp ve nitrejik nöronların dejenerasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (319).

NO antihipertansif, antihipertrofik ve renoprotektif bir ajan olarak gösterilmiştir. Sempatolitik bir ajan olarak NO, kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur, Aynı zamanda nöradrenalin ve anjiyotensinin zararlı etkilerini antagonize eder. NO sentezinin kronik inhibisyonu, renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin aktivasyonuna yol açarak, hipertansiyon patogeneğinde rol oynamaktadır.

eNOS'tan türetilen NO'nun nöral veya vasküler dokularda nöradrenalin salınımını inhibe ettiği, sempatik tonusu etkili bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir (320).

Endojen NO, böbreğe kan akışını artırır. Hipertansif hastalarda renoprotektif bir rol oynar. Yapılan çok sayıda çalışmada diyabetik ve hipertansif nefropati, obstrüktif nefropati, glomerüloskleroz, siklosporin A ve radyokontrasta bağlı böbrek hastalıklarında azalmış NO üretimi ve NO sinyal yollarında bozulmaların olduğu ortaya konmuştur (320).

NO'nun fizyolojik üretiminin kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkileri vardır, damar tonusunu korur, lökosit adezyonunu düzenler, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Ayrıca NO, anti-inflamatuar ve antioksidan etkiler sağlar. Endotelial vazodilatörler (ağırlıklı olarak NO) ve vazokonstriktörler arasındaki bir dengesizlik, çok sayıda kardiyovasküler ve diğer sistemik hastalıkların bir parçası olan endotelial disfonksiyon gelişmesiyle sonuçlanır. Endotelial disfonksiyon, aterosklerozun başlangıç aşamasıdır ve NO sentezinde, salınımında ve aktivitesinde azalma ile karakterizedir (321).

NO, periferik vazodilatasyondaki rolüne ek olarak inotropik etkilere sahiptir. Kardiyomiyositler, hem nNOS'u hem de eNOS'u yapısal olarak ifade ederken, iNOS ifadesi, inflammatuar mediatörler tarafından indüklenebilir. Miyokard enfarktüsünü takiben akut inflamasyona yanıt olarak üretilen anormal derecede yüksek miktarlarda NO, negatif inotropik etkilere sahip olabilir ve miyokard enfarktüsünden sonra dolaşım disfonksiyonuna aracılık edebilir. Ayrıca, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna yol açar, bu da iskemik hasardan sonra kalp hasarını daha da şiddetlendirir (321).

Tiroid hormonları, nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini ve NO üretimini düzenlerken, değişen NO seviyesi tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir. Bu değişiklikler, tiroid bozukluklarının kardiyovasküler belirtilerinde rol oynar. Tiroid disfonksiyonuna bağlı kardiyovasküler hastalığın tedavisinde, tiroid fonksiyon bozukluğunu iyileştirmek için NO'nun terapötik bir hedef olabileceği gösterilmiştir (321).

NO, plevral boşlukta çift yönlü etki gösterir. Seröz boşlukların lenfatik drenajı, patojenlerin hücre içi çoğalmasına karşı bağışıklık tepkisi ve nötrofil göçünün azaltılması gibi çeşitli fizyolojik hücre fonksiyonlarına aracılık etmektedir. Fazla miktarda bulunduğu genositotoksik ve mutajenik etkilere neden olur. NO, asbeste bağlı veya eksüdatif plevral hastalık ve mezotelyoma patogeneğinde yer alır (322).

NO, iskelet homeostazının düzenlenmesinde de görev alır. Osteoblastik hücrelerde NO, mekanik stimülasyona ve östrojen maruziyetine yanıt olarak üretilir. NO, osteoblastik hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını artırır. NO ayrıca osteoklastların farklılaşmasını ve aktivitesini de düzenler; olgun osteoklastların kemikten ayrılmasını indükler, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (323).

NO kaynağına bağlı olarak karaciğer üzerinde farklı etkilere sahiptir. Genel olarak, eNOS'tan türetilen NO karaciğer hastalıklarına karşı koruyucu iken, iNOS'tan türetilen NO esas olarak proinflatuar bir aracı olarak işlev gördüğü için zararlıdır. Non-alkolik steatohepatit, alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatit, hepatik fibrozis, portal hipertansiyon, siroz, ilaca bağlı karaciğer hasarı, kolestatik hepatit, hepatoselüler kanser gibi karaciğer hastalıklarının patogeneğinde iNOS'a bağlı NO üretimi rol oynamaktadır (324).

Solunum sisteminde endojen NO, akciğerlerin fizyolojik regülasyonunda anahtar rol oynar. NO, bronkodilatasyon ve pulmoner vazodilatasyonda görev alır. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibrozis ve kistik fibrozis gibi çeşitli akciğer hastalıklarında, iNOS ekspresyonu hava yollarında ve akciğer parankiminde artmıştır. Özellikle astımlı kişilerde ekshale NO düzeylerinde artış bulunmuştur. Astım hastalarında artan iNOS ekspresyonu hava yolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonuna katkıda bulunmaktadır (325).

NO inhalasyonu, akut respiratuar distres sendromu, hipoksik solunum yetmezliği, yüksek pulmoner arter basıncı, akciğer transplantasyonu, orak hücre hastalığı, neonatal pulmoner hipertansiyon gibi durumlarda tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır (326).

NO, bağışıklık yanıtında rol oynar. En önemli işlevi iNOS bağlı olarak patojenlerin öldürülmesidir. Bağışıklık ve inflamatuvar yanıtlar sırasında, iNOS tarafından nispeten yüksek ve sürekli seviyelerde NO üretilir. iNOS'den türetilen NO, birçok immün ve inflamatuvar hücre tipinin işlevini, büyümesini, ölümünü ve hayatta kalmasını düzenler. Fibroblastlar, endotel ve epitel hücreleri, keratinositler ve kondrositler, monositler/makrofajlar, antijen sunan hücreler, NK hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri NO sentezler. Bakteriyel endotoksin tarafından aktive edilen makrofajlar, makrofajların tümörisidal ve bakterisidal etkileri için gerekli olan yüksek seviyelerde NOS aktivitesi gösterir. Nitrik oksit, romatoid artrit, diyabet, sistemik lupus eritematozus ve septik şok gibi önemli patolojilerle ilişkilendirilmiştir. NO aynı zamanda virüs, bakteri ve parazitler dahil olmak üzere hücre içi patojenlere karşı savunmada önemli roller üstlenmektedir. Bu hastalıkların ortak noktası, tip 1 T hücrelerinin patogeneze ana unsur olmasıdır. Th 1 hücreleri iNOS yoluyla yüksek konsantrasyonlarda nitrik oksit üretmek için makrofajları güçlü bir şekilde aktive edebilen interferon γ üretir. Buna karşılık, Th 2 hücreleri, IFN γ tarafından iNOS indüksiyonunu inhibe edebilen IL-4 ve IL-5 üretir. Th 1 hücreleri, inflamatuvar hastalıklar ve hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar, oysa Th 2 hücreleri, alerji ve hücre dışı parazitlerin atılması ile yakından ilgilidir (327).

Düşük dozlarda NO'nun, Th 1 farklılaşmasını arttırdığını ancak Th 2 hücrelerini etkilemediği gösterilmiştir. Aşırı Th 1 amplifikasyonu, otoimmün hastalıklara yol açabilir. NO ayrıca zarar verici otoimmün yanıtı azaltabilecek bir Treg hücresi popülasyonunu indükler (327).

NO'nun fizyolojik koşullar altında T hücre fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir, ancak NO'nun aşırı üretimi T lenfosit disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. Çeşitli çalışmalar hem SLE'de hem de RA'da artmış endojen NO sentezini bildirmiştir ve son kanıtlar NO'nun her iki otoimmün hastalıkta da T hücresi işlev bozukluğuna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Birkaç araştırmacı, serum nitrit konsantrasyonu ile RA hastalığı aktivitesi veya radyolojik progresyon arasında korelasyonlar bulurken, diğerleri bu tür korelasyonlar bulamamışlardır. RA'da NOS polimorfizmi tespit edilmiştir. Osteoblastlar, osteoklastlar, makrofajlar, fibroblastlar, nötrofiller ve endotelial hücreler dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipi iltihaplı

sinovyumda NO üretebilir. NOS inhibisyonunun deneysel RA'da hastalık aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (328).

NO, anjiyogenez, apoptoz, hücre döngüsünün ilerlemesi, invazyon, metastaz gibi tümörle ilgili süreçlerin düzenlenmesinde görev alır. NO, hem tümör teşvik edici hem de tümör baskılayıcı etkilere sahip olabilen post-translasyonel protein modifikasyonlarını, S-nitrozasyonu ve genom çapında epigenetik modifikasyonları düzenler (329).

Yapılan birçok çalışmada meme kanseri, serviks kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser, özofagus kanseri ve malign santral sinir sistemi neoplazmları gibi patolojilerde NO üretiminde veya NOS aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Bu durum değişmiş metabolizma, neoplastisite, invazivlik, kemoterapiye direnç ve kanser hastalarının kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir (330)

nNOS, nöral sinyalleşme, nörotoksisite, sinaptik plastisite, öğrenme, ağrının ifadesi gibi davranış yollarının düzenlenmesinde önemlidir. eNOS, bazı nöron popülasyonlarında ve gliada bulunur ama en fazla serebral damarların endotelial hücrelerinde yer almaktadır. Glial hücrelerde iNOS ekspresyonu, beyin spesifik olmayan bağışıklık tepkisinde önemlidir, genellikle patolojik durumlarla alakalıdır. iNOS tarafından üretilen NO iskemik beyinde zararlı etkiler gösterir, doku hasarının ilerlemesine katkıda bulunur ve glutamat nörotoksisitesini şiddetlendirir. NO, sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde görev alır. Beyin gelişimi, hafıza oluşumu ve davranış üzerinde etkileri vardır. NO sentezinin inhibisyonu amnezi gelişmesine sebep olur, öğrenmeyi ve koku hafızasını bozar, davranışsal tepkilerde bozulmalara neden olur (326).

Ayrıca NO sinyalinin düzensizliği, bipolar bozukluk, migren, epilepsi, şizofreni ve bağımlılık gibi farklı nöropsikiyatrik ve nörolojik bozuklukların gelişimini tetikleyebilir. Parkinson hastalığı, Alzheimer, Huntington, Amyotrofik Lateral Skleroz ve MS dahil olmak üzere çeşitli nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif bozuklukların gelişiminde rol oynar (331,332).

Koku alma epitelinde nNOS eksprese eden hücreler bulunur. Nitrik oksit, hem gelişmekte olan hem de yenilenen koku alma nöronlarında aktiviteye bağlı

bağlantıların kurulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda NO düzeylerinin yetişkinlerde koku alma epitelinde hücre proliferasyonunu ve nöronal farklılaşmayı düzenleyebildiği gösterilmiştir (331).

Hipotalamik NO, glikoz homeostazının kontrolünde de yer almaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hipotalamik NO'nun bağırsak-beyin eksenini ve bağırsakta bulunan biyoaktif peptit olan apelin aracılığıyla glikoz metabolizmasını düzenleyebileceği tespit edilmiştir. NO ayrıca, görsel işleme, ayırt edici öğrenme, yeme ve içme davranışı termoregülasyon, opioid toleransı ve yoksunluğu, sirkadiyen ritim, uyku ve solunum modeli oluşumunda da rol oynamıştır.

NO, oksitosin, adrenokortikotropik hormon üretimi gibi çeşitli nöroendokrin yanıtların düzenlenmesinde görev almaktadır.

NO, periferik ve merkezi ağrı yollarının çeşitli seviyelerinde yer almıştır. Ağrı reflekslerinin çoğu NO ve NMDA reseptörlerinin etkileşimini içerir. Ağrı uyaranlarına göre NO'nun rolü değişmektedir. NO inhibisyonu, kimyasal olarak uyarılmış, termal hiperaljezi veya visseral ağrı modellerinde antinöroseptif etkilere sahiptir. Buna rağmen, NO sentezinin blokajı, mekanik hiperaljezi modellerinde ağrıyı şiddetlendirir.

İltihaplı dokuda bulunan NO, aksonlarda geri dönüşümlü iletim bloğuna neden olur. Bu nedenle, multipl skleroz ve Guillain-Barre sendromu gibi hastalıklarda, merkezi ve periferik sinir sisteminde şiddetli iltihaplanmaya eşlik eden NO salınımı, nöronal semptomların şiddetini arttırmaktadır.

Glutamat ve NO'nun aşırı salınımı, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres sonucunda, birçok nörodejeneratif hastalığın patogeneğinde yer almaktadır. nNOS inhibisyonu Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığında nöroprotektif etkilere neden olmaktadır (326).

Beyin, insan vücudunda en yüksek NOS aktivitesine sahip organdır. Çok sayıda çalışma, NO'nun konsantrasyonuna, biyoyararlanımına ve dokunun redoks durumuna bağlı olarak hem nöroprotektif hem de nörotoksik eğilimlere sahip olduğunu göstermiştir. NO kognitif fonksiyonların gelişimine katılır. Vasküler demansın tüm risk faktörleri oksidatif stresi indükleyerek NOS/NO yolu

değişikliklerine neden olabilir, eNOS aktivitesinde azalma ve nNOS, iNOS'un aşırı aktivasyonu sonucu birçok patolojik değişiklik meydana gelir (333).

eNOS/NO yolu, iskemiden sonra anjiyogenezin ana aracısıdır, bu yoldaki hasar beynin kendini tamir edememesine neden olan anjiyogenez disfonksiyonuyla sonuçlanmaktadır. eNOS/NO yolu, BDNF üretimini düzenleyebilir. Oksidatif stresin neden olduğu eNOS/NO hasarı, BDNF sentezini azaltabilir. Yetersiz BDNF, nöroblastların hasarlı bölgelere göç etmesini engeller, böylece beyin hasarını onarmak için sinir rejenerasyonunu engeller. Aynı zamanda astrositlerin koruyucu fonksiyonları da engellenir, bu da kan beyin bariyeri hasarına yol açar ve çok sayıda sitotoksik maddenin beyne girmesine ve hasarın kötüleşmesine izin verir (333,334).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji klinik ve polikliniklerine başvuran ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre RA tanısı almış hastalar ve yine hastanemiz aile hekimliği polikliniğine başvuran yapılan incelemeler sonucu herhangi bir hastalığı tespit edilmeyen sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

Çalışma grubu 30 adet herhangi bir nedenle sağlık kontrolü yapıp çalışmayı kabul eden sağlıklı bireylerden, 30 adet nöropati komplikasyonu olan romatoid artrit, 30 adet nöropati komplikasyonu olmayan romatoid artrit hastalarından oluşmaktadır.

Çalışmaya 18 yaş altında olanlar, gebeler, laktasyon sürecinde olanlar, aktif enfeksiyon, tip1 ve tip2 Diabetes Mellitus, hipotiroidi, malignite tespit edilenler, yan etkisi nöropati olan ilaç kullanan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışmanın finansal desteği Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından sağlanmıştır.

2.1. Klinik Değerlendirme

Araştırma grubundaki tüm katılımcılara çalışmanın amaçları anlatılıp, katılmak isteyenlerin yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzası alınmıştır. Poliklinik ve klinik değerlendirmesinde tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları sorgulanmıştır. Katılımcılara ait biyokimyasal veriler hastanemize ait elektronik ortamdaki hasta kayıt dosyalarından elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarına DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) ölçeği soruları sorularak hastalarda nöropatik ağrı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Rutin poliklinik işleyişinde nöropatik ağrı tanımlayan hastalara nöropati tanısı için EMG yapılarak sonuçları kaydedilmiştir.

DN4 ölçeğinde nöropatik ağrı, ilk ikisi doğrudan hasta ile görüşmeye ve son ikisi ise hastanın klinik muayenesine dayanan toplam dört soru ile değerlendirilmektedir. İlk soruda, ağrının çeşidi; ikinci soruda, ağrılı alanda parestezi ve dizestezi varlığı sorgulanmaktadır. Üçüncü soruda klinik muayenede hipoestezi varlığı belirlenmekte ve son soruda sürtünmenin ağrı yanıtını başlatmada veya

arttırmada etkisi olup olmadığının cevabı verilmektedir. Anketin uygulandığı birey, sorulara “evet” veya “hayır” olarak cevap vermektedir. Bireyin verdiği her “evet” cevabına 1 puan, her “hayır” cevabına ise 0 puan verilir ve sonrasında bireyin ölçekten aldığı toplam puan hesaplanır. Ölçeğe göre, nöropatik ağrı için eşik değer 4/10 ve üzeri olarak belirtilmiştir.

Hastaların genel sağlık durumlarını belirlemek amaçlı VAS (Visual Analogue Scale) kullanılmıştır. 0-10 arası numaralandırılmış olup “0: ağrı yok 10: dayanılmaz ağrı” olarak derecelendirilmiştir. RA tanılı hastaların hastalık aktivite ölçümünde DAS28 kullanılmıştır. DAS28 değerlendirmesinde şiş eklem sayısı ve hassas eklem sayısı, VAS, CRP veya ESR kullanılmaktadır. DAS-28 skoruna göre $\leq 2,6$ remisyon, $>2,6 - \leq 3,2$ düşük şiddetli, $>3,2 - \leq 5,1$ orta şiddetli ve 5.1 ve üstü çok şiddetli hastalık aktivitesi olarak sınıflandırılmaktadır.

2.2. Biyokimyasal Analiz

Tüm katılımcılardan aprotininli tüplere alınan 5 ml venöz kan örnekleri, yarım saat içinde 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Santrifügasyondan sonra elde edilen serum ependorf tüplerine aktarılarak çalışılncaya kadar -80°C ’de saklandı. Serum HSP27, liprin- $\alpha 1$, NGF, BDNF, NO düzeyleri ELISA (enzyme linked-immunosorbent assay) yöntemiyle ölçüldü.

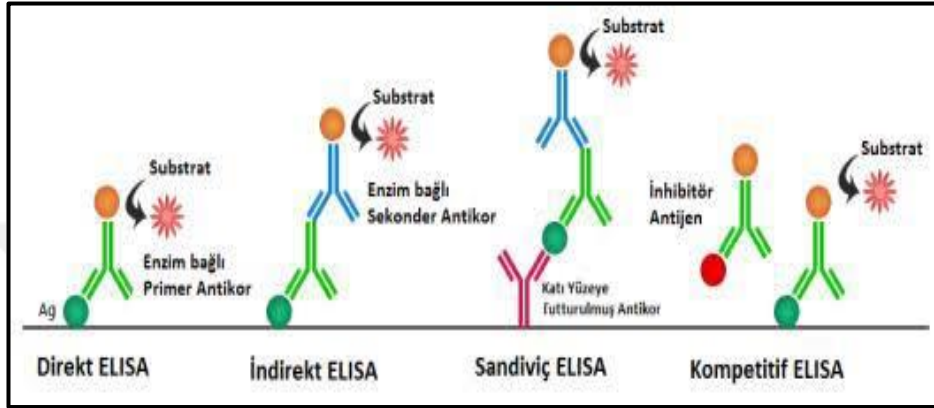
2.3. Yöntem

2.3.1. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA immünassay yöntemler arasında en sık tercih edilen yöntemdir. Prensibi antijenle antikor arasındaki reaksiyona dayanır. ELISA’da işaretli antijenle işaretli antijen antikorla reaksiyona girmek için yarışır. Düzeyini belirlemek istediğimiz madde işaretli antijendir. İşaretleyici olarak genelde alkalen fosfataz ve horseradish peroksidaz gibi enzimler kullanılır.

Reaksiyonun tamamlanmasından sonra seperasyon (ayırma) işlemi yapılır ve ortama bir substrat eklenir, spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçülür. Ölçülen enzim aktivitesi ile tayin edilmek istenen madde arasındaki ilişkiden analit konsantrasyonu tayin edilir. ELISA’nın farklı çeşitleri bulunmaktadır (Şekil 8). Tüm

ELISA çeşitlerinde, katı faza bağlanmamış konjugatlar yıkanarak uzaklaştırılır. Ortama kromojenik substratlar (yani antikora ya da antijene bağlı olan enzimin reaksiyonunda renk değişikliği oluşturabilecek maddeler) eklenir ve bu substratlar, bağlanmış enzim konjugatı ile hidroliz olduğunda renkli ürünler ortaya çıkar. Bu enzim reaksiyonunun ürünündeki renk değişikliği mikrotitrasyon pleyt okuyucusunda (spektrofotometre) tayin edilir (335,336).



Şekil 8. ELISA yönteminin çeşitleri (335,336)

ELISA yönteminin basamak ve bileşenleri:

1. Katı faz (Matriks): Genellikle 48 ya da 96 kuyucuktan oluşan mikrotiplakalardır.

2. Konjugat: Enzim ile işaretli antikorlar

3. Substrat: Antijen-antikor komplekslerinin oluşumunu konjugatın yapısındaki enzim

ile reaksiyona girme yoluyla ortaya koyan maddedir.

4. Enzim: En sık kullanılan konjugat işaretleyicileri horseradish peroksidaz (HRP) ve alkalen fosfataz (AP) enzimleridir. HRP aktivitesinin kolorimetrik tespiti için ise tetramethylbenzidine, AP aktivitesinin kolorimetrik tespiti için 5-bromo-4-chloro-3-fosfat indolyl/Nitro mavi tetrazolium kullanılır.

5. Yıkama: Özgül bağlanmaları etkilemezken özgül olmayan bağlanmaları gidermek için yöntemde her bir safha arasında fosfatlı tampon solusyonu (PBS, wash buffer) ile yıkama işlemi yapılmaktadır.

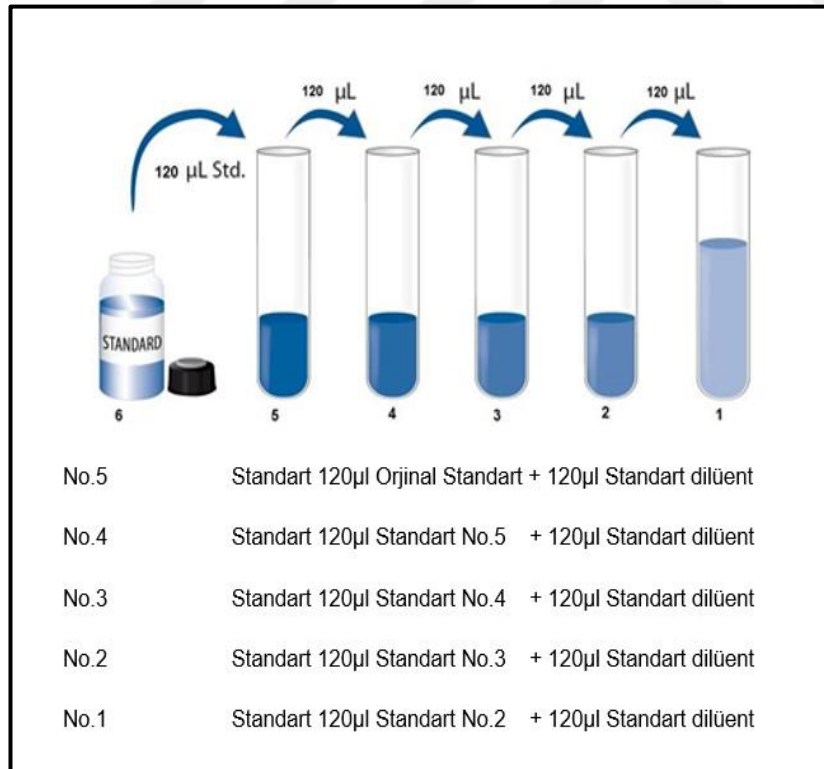
6. Sonlandırma: Asidik veya bazik çözeltiler (H_2SO_4 , HCl , $NaOH$) reaksiyonun durdurulmasında kullanılır.

7. Okuma: Spektrofotometrik olarak reaksiyon sonucunda meydana gelen rengin şiddeti ölçülür.

2.3.2. Genel Test Prosedürü

2.3.2.1. Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Üretici firma tarafından kullanıma hazır olarak gönderilen stok standart çözeltisi seri dilüsyona tabi tutularak standartlar hazırlandı (Şekil 9).



Şekil 9. Standart dilüsyon çözeltilerinin hazırlanması

2.3.2.2. Örneklerin ekimi

Kör kuyucuğa, sadece Kromojen A ve B çözeltileri ile stop solüsyonu eklendi. Standart kuyucuklarına 50 µl standart çözeltisi ve 50 µl kit kutu içeriğinde kullanıma hazır halde gönderilmiş Streptavidin-HRP çözeltisi eklendi. Örnek kuyucuklarına ise her bir plazma örneğinden 40 µl eklendi, ardından her bir kite ait kullanıma hazır antikorlardan 10 µl ve 50 µl Streptavidin-HRP çözeltisinden eklendi. Ardından platelerin üzeri kapatıldı ve 60 dakika boyunca 37°C'de inkübasyona bırakıldı.

2.3.2.3. Yıkama çözeltisinin hazırlanması

(30X) Konsantrasyonda kutu içinde bulunan yıkama çözeltisi kullanıma hazır hale getirilmek için distile suyla seyreltildi.

2.3.2.4. Yıkama işlemi

60 dakikalık inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra yıkama işlemi yapılmak üzere Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka ELISA yıkayıcısına alındı ve plate üzerinde bulunan her bir kuyucuğa 350 µl yıkama solüsyonundan eklenerek 5 kez yıkama işlemi yapıldı.

2.3.2.5. Renk gelişimi

Plate üzerinde bulunan her kuyucuğa önce 50 µl kromojen A çözeltisi ardından 50 µl kromojen B çözeltisi eklendi. Karıştırmak için hafifçe çalkalandı. Işıktan korumak şartıyla renk gelişimi için 37 °C de 10 dakika inkübe edildi.

2.3.2.6. Reaksiyonun durdurulması

Reaksiyonu durdurmak için plate üzerinde bulunan her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya döndüğü gözlemlendi.

2.3.2.7. Absorbans ve konsantrasyonların tayini

Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde platete bulunan standartların ve örneklerin 450 nm dalga boyundaki absorbanları ve bu absorbansa

karşılık gelen konsantrasyonları EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) ELISA okuyucusunda okutularak tayin edildi.

2.3.2.8. HSP27 düzeylerinin değerlendirilmesi

HSP27 düzeyleri, human HSP27 ELISA kiti (SUNRED, katalog no: 201-12-1787) kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olacak şekilde çalışıldı. Testte kullandığımız bu kitin ölçüm aralığı 0,5-100 ng/ml arasındadır. Kullandığımız kitin sensitivitesi 0,314 ng/ml 'dir.

İntra-assay: CV <10% inter-assay: CV <12% (CV=Varyasyon Katsayısı)

2.3.2.9. Liprin alfa 1 düzeylerinin değerlendirilmesi

Liprin alfa 1 düzeyleri, human liprin alfa 1 ELISA kiti (SUNRED, katalog no: 201-12-6775) kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olacak şekilde çalışıldı. Testte kullandığımız bu kitin ölçüm aralığı 2-600 pg/ml arasındadır. Kullandığımız kitin sensitivitesi 1,715 pg/ml 'dir.

2.3.2.10. NGF düzeylerinin değerlendirilmesi

NGF düzeyleri, human NGF ELISA kiti (SUNRED, katalog no: 201-12-2103) kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olacak şekilde çalışıldı. Testte kullandığımız bu kitin ölçüm aralığı 8-2000 pg/ml arasındadır. Kullandığımız kitin sensitivitesi 7,336 pg/ml 'dir.

İntra-assay: CV <10% inter-assay: CV <12% (CV=Varyasyon Katsayısı)

2.3.2.11. BDNF düzeylerinin değerlendirilmesi

BDNF düzeyleri, human BDNF ELISA kiti (SUNRED, katalog no: 201-12-1303) kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olacak şekilde çalışıldı. Testte kullandığımız bu kitin ölçüm aralığı 0.1-10 ng/ml arasındadır. Kullandığımız kitin sensitivitesi 0,05 ng/ml 'dir.

2.3.2.12. NO düzeylerinin değerlendirilmesi

NO düzeyleri, human NO ELISA kiti (SUNRED, katalog no: 201-12-1511) kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olacak şekilde çalışıldı. Testte kullandığımız bu kitin ölçüm aralığı 4-600 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Kullandığımız kitin sensitivitesi 2,052 $\mu\text{mol/L}$ 'dir.

İntra-assay: CV <10% inter-assay: CV <12% (CV=Varyasyon Katsayısı)

2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, nicel ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Bonferroni, Tamhane testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız iki nicel ölçümün arasındaki ilişkinin tespiti için Spearman's korelasyon katsayısı yöntemi kullanılmıştır.

Uygun kesim noktalarını belirlemek amacıyla HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF değişkenleri için ROC Analizi yapıldı. Youden indeksine göre kesim değeri hesaplandı. Eğri altında kalan alan (area under the curve=AUC), özgüllük, duyarlılık, güven aralıkları (GA) sunuldu. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

3. BULGULAR

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 60 romatoid artrit tanılı, 30 kontrol grubundan oluşan toplam 90 birey dahil edilmiştir. Romatoid artritli hastalara yapılan EMG sonuçlarına göre hastaların yarısında nöropati bulgusu saptanırken; yarısında tespit edilmemiştir. Veriler istatistiki olarak değerlendirilirken 3 grup halinde incelenmiştir: nöropatisi olan RA hastaları, nöropatisi olmayan RA hastaları ve kontrol grubu.

Yaş ortalaması kontrol grubunda $48,70 \pm 4,32$; nöropati negatif grupta $55,60 \pm 9,74$; nöropati pozitif grupta $65,60 \pm 10,18$ olarak belirlenmiştir. 3 grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlarına göre dağılımı

	Yaş aralığı*	Yaş ortalaması	Standart sapma
Kontrol grubu (n=30)	42-63	48,57	4,32
Nöropati (-) RA (n=30)	43-76	55,60	9,74
Nöropati (+) RA (n=30)	47-90	65,60	10,18

$p < 0,001$

**Tanımlayıcı istatistik olarak medyan(min-max) kullanılmıştır.*

Kontrol grubundaki bireylerin 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkek; nöropati negatif hastaların 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkek olarak belirlenirken; nöropati pozitif hasta grubunun 18'i (%60) kadın, 12'si (%40) erkek olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0,669$) (Tablo 10).

Tablo 10. Grup değişkenine göre cinsiyetlerin tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri

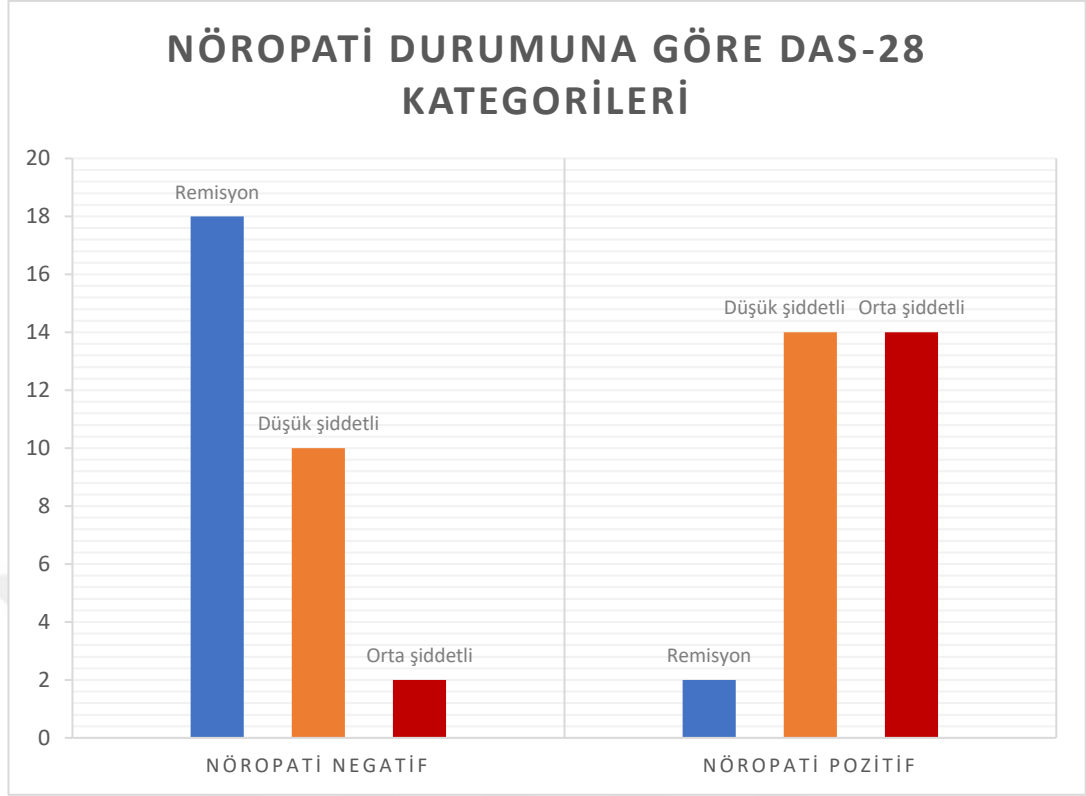
		Grup			p değeri
		Kontrol	Nöropati (-)	Nöropati(+)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	15 (50,00)	15 (50,00)	12 (40,00)	0,669
	Kadın	15 (50,00)	15 (50,00)	18 (60,00)	

RA hastaları için DAS-28 skorları hesaplanmıştır. Nöropati negatif olan 30 hastanın DAS-28 skorlarının ortalaması $2,40 \pm 0,62$ olarak hesaplanırken; nöropati pozitif hastalarda $3,26 \pm 0,37$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arasında DAS-28 skorlarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	Standart	p<0,001
		(toplam sayı)		sapma	
DAS-28 Skoru	Nöropati negatif	30	2,40	0,62	
	Nöropati pozitif	30	3,26	0,37	

DAS-28 skorları 4 kategori olarak incelenmiştir. Buna göre nöropati negatif hastaların 18'i (%90) remisyonda, 10'u (%33,30) düşük şiddetli hastalık, 2'si (%6,60) orta şiddetli hastalık kategorisinde sınıflandırılmıştır. Nöropati pozitif hasta grubunun 2'si (%6,60) remisyonda, 14'ü (%46,70) düşük şiddetli hastalık, 14'ü (%46,70) orta şiddetli hastalık kategorisinde sınıflandırılmıştır. Her iki grupta DAS-28 skorlamasına göre yüksek şiddetli hastalığa rastlanmamıştır (Şekil 10).



Şekil 10. Hasta gruplarında DAS-28 kategorilerinin dağılımı

DAS-28 kategorisine göre hastalar değerlendirildiğinde, remisyonda olan 20 hastadan 18'inde (%90) nöropati negatifken, 2'sinde (%10) pozitif bulunmuştur. Düşük şiddetli hastalık aktivitesi gösteren 24 hastanın 10'u (%41,70) nöropati negatifken, 14'ü (%58,30) nöropati pozitif gruptandır. Orta şiddetli hastalık aktivitesi gösteren 16 hastadan 2'si (%12,50) nöropati negatifken, 14'ü (%87,50) nöropati pozitif gruptandır (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların DAS-28 kategorisine göre dağılımı

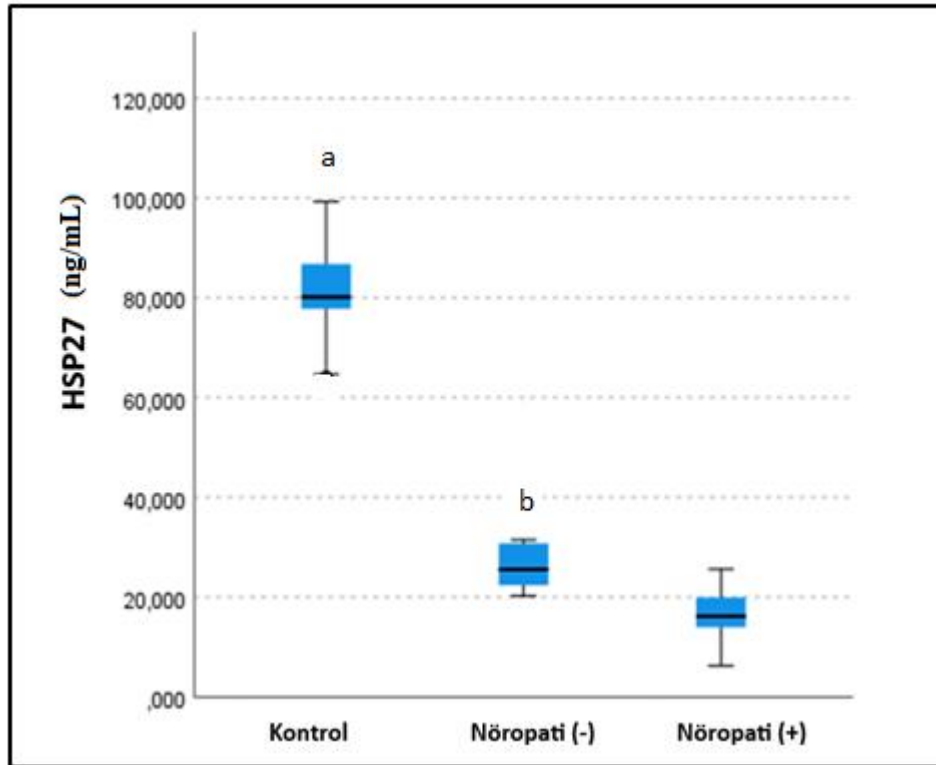
			Grup		Toplam
			Nöropati negatif	Nöropati pozitif	
DAS-28 kategorisi	Remisyon	Sayı	18	2	20
		DAS-28	%90	%10	%100
		kategorisi %			
	Düşük şiddetli hastalık	Grup %	%60	%6,66	%33,30
		Sayı	10	14	24
		DAS-28	%41,70	%58,30	%100
	Orta şiddetli hastalık	kategorisi %			
		Grup %	%33,30	%46,70	%40
		Sayı	2	14	16
	Yüksek şiddetli hastalık	DAS-28	%12,50	%87,50	%100
		kategorisi %			
		Grup %	%6,70	%46,70	%26,70
Toplam		Sayı	0	0	0
		DAS-28	%0	%0	%0
		kategorisi %			
		Grup %	%0	%0	%0
		Sayı	30	30	60
		DAS-28	%50	%50	%100
		kategorisi %			
		Grup %	%100	%100	%100

3.1. Analiz Bulguları

HSP27 düzeyleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Aynı zamanda nöropati pozitif ve nöropati negatif hasta grupları karşılaştırıldığında da nöropati olmayan grupta HSP27 düzeyleri, nöropati olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 13) (Şekil 11).

Tablo 13. Grupların HSP27 düzeyine göre karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Nöropati negatif (n=30)	Nöropati pozitif (n=30)	
	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	p
HSP27 (ng/mL)	80,18 (54,24-101,85)	25,54 (20,21-66,64)	16,17 (6,21-25,59)	<0,001



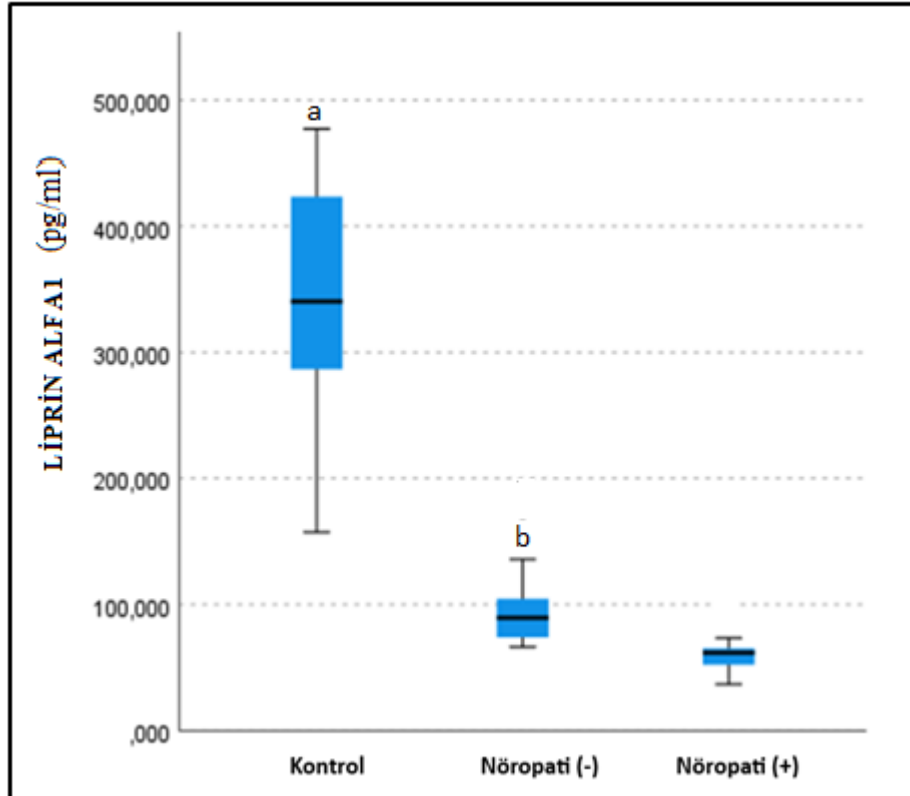
Şekil 11. Grupların HSP27 düzeyine göre karşılaştırılması

- a. $p < 0,001$ (Kontrol- nöropati (-) RA, kontrol- nöropati (+) RA)
- b. $p < 0,001$ (Nöropati negatif-nöropati pozitif)

Liprin alfa 1 düzeyleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı zamanda nöropati pozitif ve nöropati negatif hasta grupları karşılaştırıldığında da nöropati olmayan grupta liprin alfa 1 düzeyleri, nöropati olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 14) (Şekil 12).

Tablo 14. Grupların Liprin alfa 1 düzeyine göre karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Nöropati negatif (n=30)	Nöropati pozitif (n=30)	
	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	p
Liprin alfa 1 (pg/ml)	340,22 (157,23-477,12)	89,39 (66,16-192,18)	61,54 (36,47-73,39)	<0,001



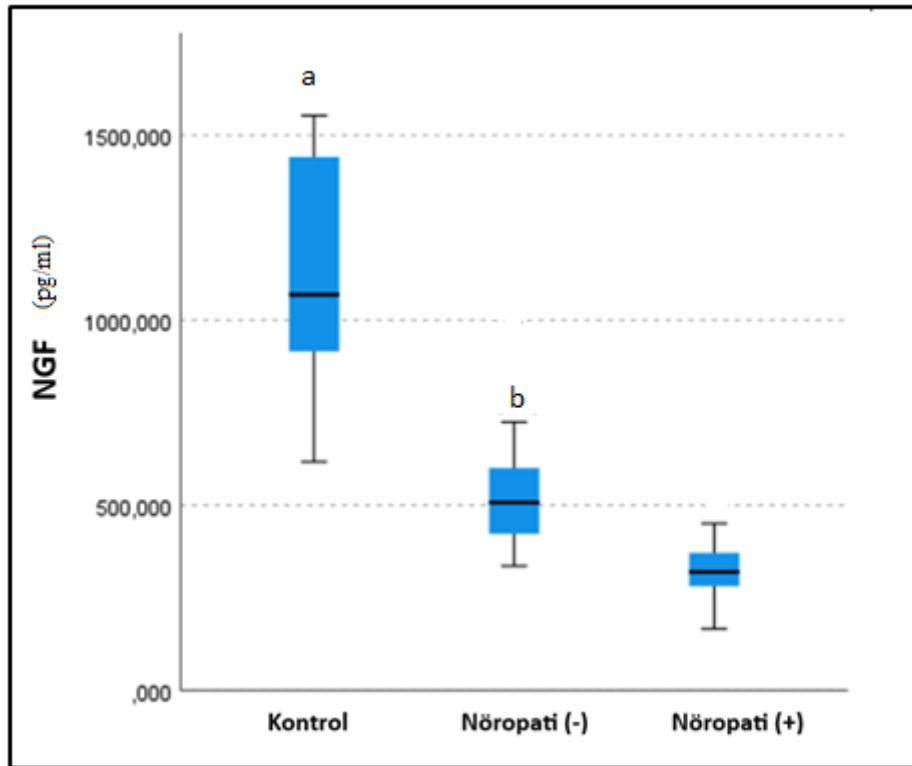
Şekil 12. Grupların Liprin alfa 1 düzeyine göre karşılaştırılması

- a. $p < 0,001$ (Kontrol- nöropati (-) RA, kontrol- nöropati (+) RA)
- b. $p < 0,001$ (Nöropati negatif-nöropati pozitif)

NGF düzeyleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı zamanda nöropati pozitif ve nöropati negatif hasta grupları karşılaştırıldığında da nöropati olmayan grupta NGF düzeyleri, nöropati olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 15) (Şekil 13).

Tablo 15. Grupların NGF düzeyine göre karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Nöropati negatif (n=30)	Nöropati pozitif (n=30)	
	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	p
NGF (pg/ml)	1068,84 (617,28-1553,23)	506,80 (335,74-989,11)	319,26 (165,28-449,83)	<0,001



Şekil 13. Grupların NGF düzeyine göre karşılaştırılması

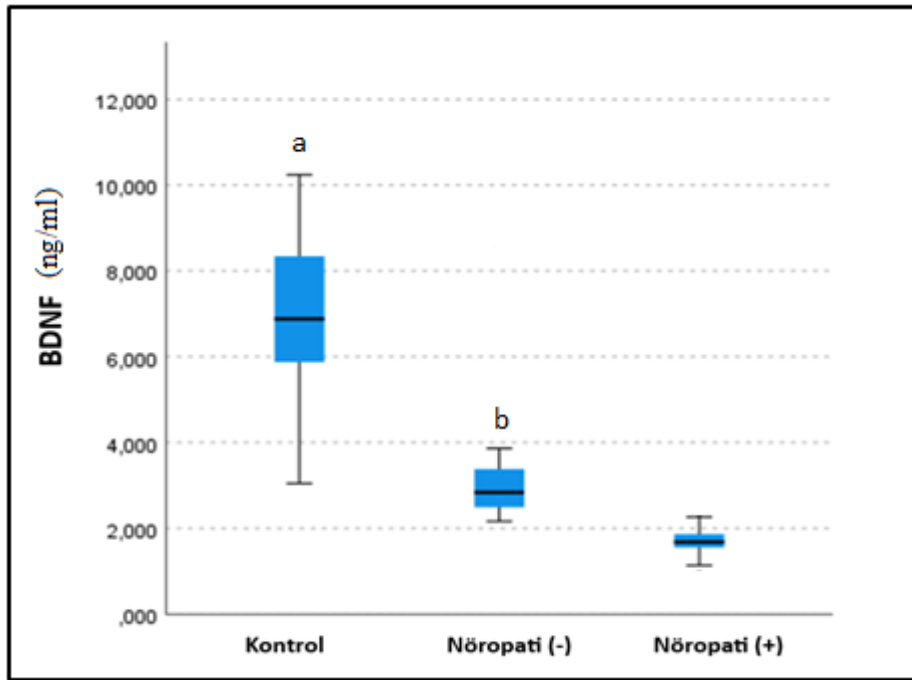
a. $p < 0,001$ (Kontrol- nöropati (-) RA, kontrol- nöropati (+) RA)

b. $p < 0,001$ (Nöropati negatif-nöropati pozitif)

BDNF düzeyleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı zamanda nöropati pozitif ve nöropati negatif hasta grupları karşılaştırıldığında da nöropati olmayan grupta BDNF düzeyleri, nöropati olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 16) (Şekil 14).

Tablo 16. Grupların BDNF düzeyine göre karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Nöropati negatif (n=30)	Nöropati pozitif (n=30)	
	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	Ortanca (değer aralığı)	p
BDNF (ng/ml)	6,88 (3,05-10,24)	2,83 (2,16-8,71)	1,68 (0,84-2,83)	<0,001



Şekil 14. Grupların BDNF düzeyine göre karşılaştırılması

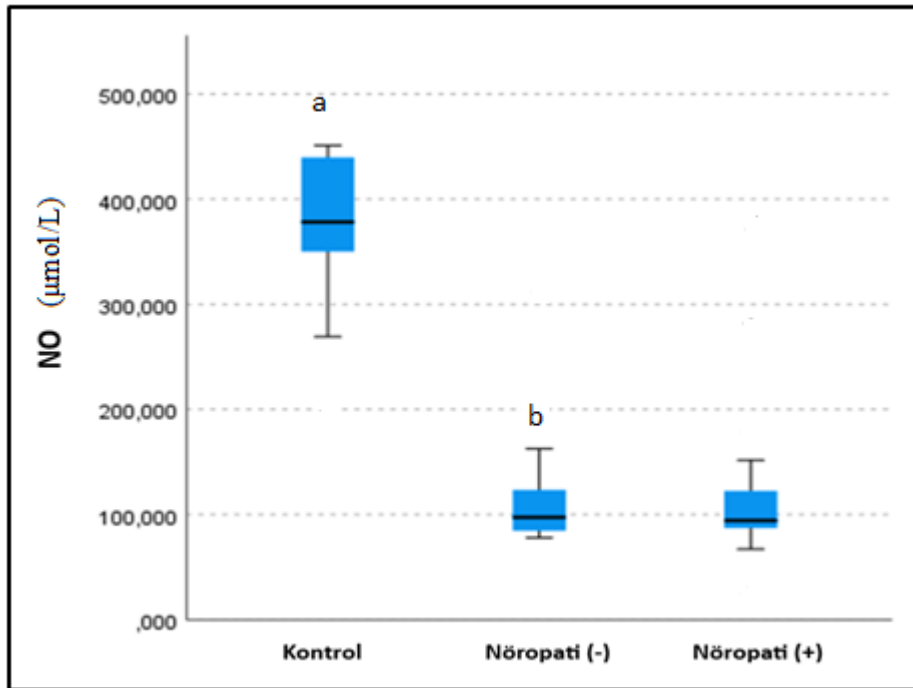
a. $p < 0,001$ (Kontrol- nöropati (-) RA, kontrol- nöropati (+) RA)

b. $p < 0,001$ (Nöropati negatif-nöropati pozitif)

NO düzeyleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) Nöropati pozitif ve nöropati negatif hasta grupları karşılaştırıldığında NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. ($p > 0,999$) (Tablo 17) (Şekil 15).

Tablo 17. Grupların NO düzeyine göre karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Nöropati negatif (n=30)	Nöropati pozitif (n=30)
NO ($\mu\text{mol/L}$)	Ortanca (değer aralığı) 378,11 (203,19-450,85) $p<0,001$	Ortanca (değer aralığı) 97,23 (77,70-309,56) $p>0,999$	Ortanca (değer aralığı) 94,25 (24,15-380,56)



Şekil 15. Grupların NO düzeyine göre karşılaştırılması

a. $p<0,001$ (Kontrol- nöropati (-) RA, kontrol- nöropati (+) RA)

b. $p>0,999$ (Nöropati negatif-nöropati pozitif)

Çalışmadaki 5 parametreye ait verilerin gruplara göre dağılımı Şekil 16'da gösterilmiştir.

3.2. Korelasyon Analizi

Kontrol grubu değerlendirildiğinde HSP27 ile liprin alfa 1, NGF, BDNF ve NO arasında pozitif yönlü orta şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Liprin alfa 1 ile NGF ve NO arasında pozitif yönlü orta-yüksek şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Liprin alfa 1 ile BDNF arasında pozitif yönlü orta şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

NGF ile BDNF, NO arasında pozitif yönlü orta şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

BDNF ile NO arasında pozitif yönlü orta şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunun korelasyon analizi verileri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Kontrol grubunda çalışılan parametrelerin birbiri ile korelasyonu

Grup			HSP27	Liprin alfa 1	NGF	BDNF	NO	
Kontrol	Spearman's korelasyonu	HSP27	r	1,000	0,643	0,535	0,679	0,628
			p		<0,001	0,002	<0,001	<0,001
		LİPRİN	r	0,643	1,000	0,761	0,528	0,765
			p	<0,001		<0,001	0,003	<0,001
		ALFA 1	r	0,535	0,761	1,000	0,660	0,689
			p	0,002	<0,001		<0,001	<0,001
		BDNF	r	0,679	0,528	0,660	1,000	0,514
			p	<0,001	0,003	<0,001		0,004
		NO	r	0,628	0,765	0,689	0,514	1,000
			p	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	

Nöropati tespit edilmeyen hasta grubu değerlendirildiğinde NGF ile BDNF, NO arasında pozitif yönlü düşük şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

BDNF ile NO arasında pozitif yönlü düşük şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Nöropati negatif hasta grubunun korelasyon analiz verileri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Nöropati (-) Hasta grubunda çalışılan parametrelerin birbiri ile korelasyonu

Grup			HSP27	Liprin alfa 1	NGF	BDNF	NO	
Nöropati (-)	Spearman's korelasyonu	HSP27	r	1,000	0,237	0,237	0,354	0,152
			p		0,207	0,207	0,055	0,421
		LİPRİN	r	0,237	1,000	0,162	0,150	0,260
		ALFA 1	p	0,207		0,393	0,430	0,165
		NGF	r	0,237	0,162	1,000	0,431	0,374
			p	0,207	0,393		0,017	0,042
		BDNF	r	0,354	0,150	0,431	1,000	0,413
			p	0,055	0,430	0,017		0,023
		NO	r	0,152	0,260	0,374	0,413	1,000
			p	0,421	0,165	0,042	0,023	

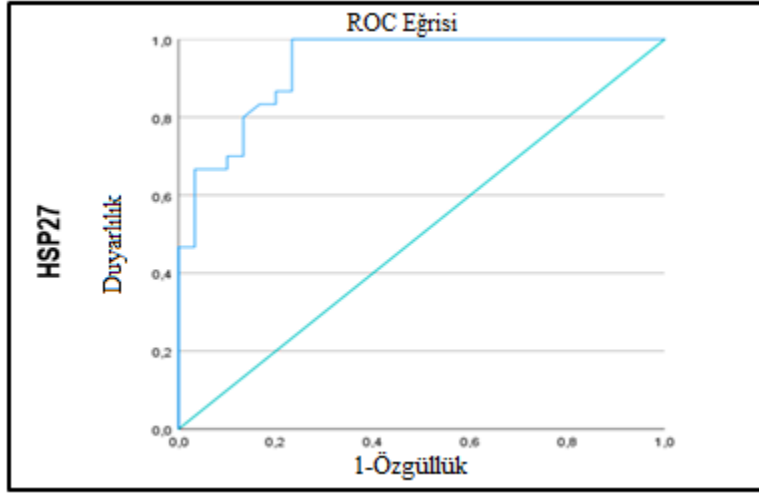
Nöropati tespit edilen hasta grubu değerlendirildiğinde ise sadece Liprin alfa 1 ile NGF arasında pozitif yönlü düşük şiddetli anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Nöropati pozitif hasta grubunun korelasyon analizi verileri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Nöropati (+) Hasta grubunda çalışılan parametrelerin birbiri ile korelasyonu

Grup			HSP27	Liprin alfa 1	NGF	BDNF	NO	
Nöropati (+)	Spearman's korelasyonu	HSP27	r	1,000	-0,008	-0,268	-0,083	0,150
			p		0,965	0,152	0,661	0,428
		LİPRİN	r	-0,008	1,000	0,432	-0,147	0,137
		ALFA 1	p	0,965		0,017	0,439	0,471
		NGF	r	-0,268	0,432	1,000	-0,134	0,150
			p	0,152	0,017		0,480	0,428
		BDNF	r	-0,083	-0,147	-0,134	1,000	0,221
			p	0,661	0,439	0,480		0,240
		NO	r	0,150	0,137	0,150	0,221	1,000
			r	0,428	0,471	0,428	0,240	

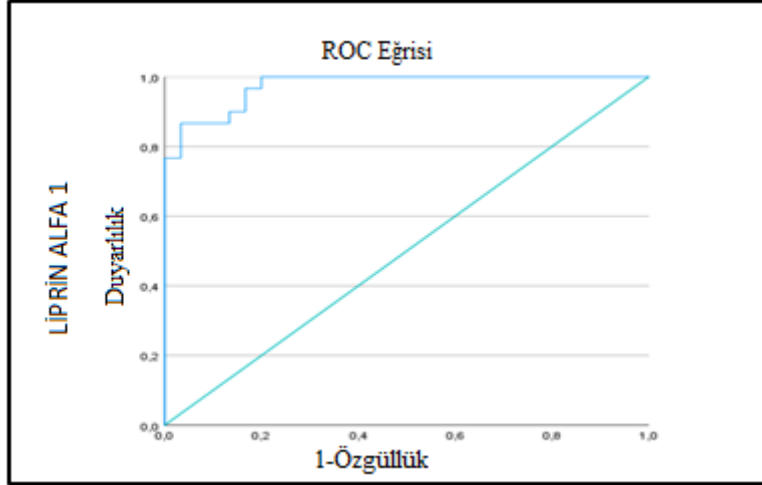
3.3. ROC Analizi

RA hastalarında nöropatiyi öngörmede ROC analizi ile HSP27’nin $\geq 22,051$ ’lik kesme değerinde, %83,30 duyarlılık ve %83,30 özgüllük gösterdiği belirlenmiştir (AUC = 0,934, %95 GA = 0,875-0,992, $p < 0,001$) (Şekil 16).



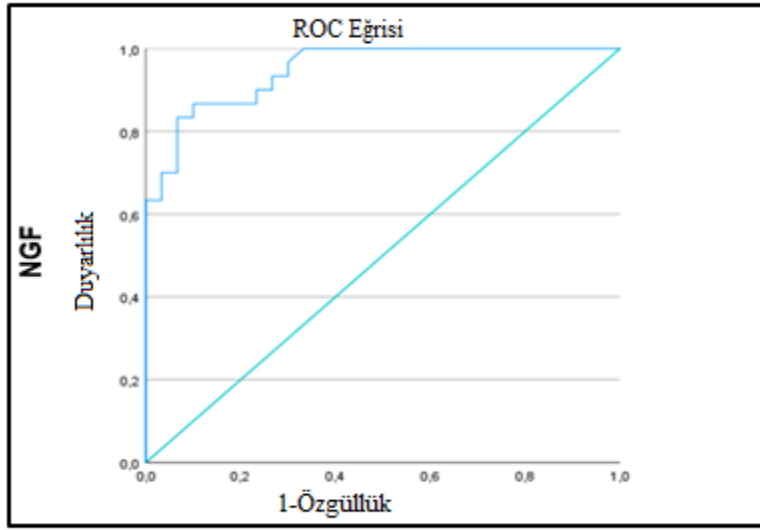
Şekil 16. HSP27 ROC eğrisi

RA hastalarında nöropatiyi öngörmeye ROC analizi ile Liprin alfa 1'in $\geq 70,886$ 'lık bir kesme değerinde, %86,70 duyarlılık ve %96,70 özgüllük gösterdiği belirlenmiştir (AUC=0,974, %95 GA= 0,944-1, $p<0,001$) (Şekil 17).



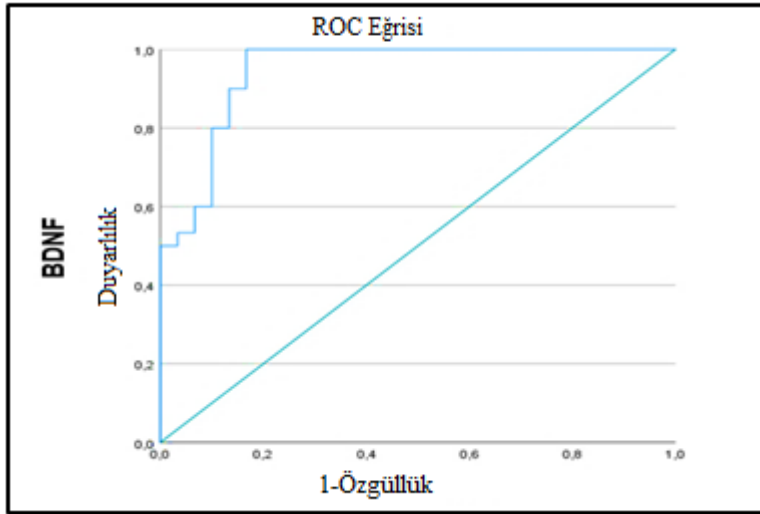
Şekil 17. Liprin alfa 1 ROC eğrisi

RA hastalarında nöropatiyi öngörmeye ROC analizi ile NGF 'nin $\geq 401,682$ 'lık bir kesme değerinde, %86,70 duyarlılık ve %90 özgüllük gösterdiği belirlenmiştir (AUC = 0,948, %95 GA= 0,900-0,997, $p<0,001$) (Şekil 18).



Şekil 18. NGF ROC eğrisi

RA hastalarında nöropatiyi öngörmeye ROC analizi ile BDNF'nin $\geq 2,349$ 'luk bir kesme değerinde, %86,70 duyarlılık ve %86,70 özgüllük gösterdiği belirlenmiştir. (AUC = 0,944, %95 GA = 0,889-1, $p < 0,001$) (Şekil 19).



Şekil 19. BDNF ROC eğrisi

Çalışılan parametrelerin ROC eğrisi analiz sonuçları Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21. Çalışılan parametrelerin ROC analiz sonuçları

Değişkenler	ROC-AUC*	Standart hata	%95 GA**		Kesim Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
			Alt sınır	Üst Sınır				
HSP27	0,934	0,030	0,875	0,992	22,05	83,30	83,30	<0,001
Liprin alfa 1	0,974	0,015	0,944	1	70,88	86,70	96,70	<0,001
NGF	0,948	0,025	0,900	0,997	401,68	86,70	90	<0,001
BDNF	0,944	0,028	0,889	1	2,34	86,70	86,70	<0,001

***ROC- AUC: Area under the ROC Curve (ROC eğrisi altında kalan alan)**

**** GA: Güven aralığı**

4. TARTIŞMA

Romatoid artrit, simetrik poliartritin görüldüğü, sebebi tam olarak bilinmeyen, kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Esasen hastalık küçük ve büyük eklem tutulumu ile seyreder. Periferik nöropati romatoid artrit eklem dışı bulgularından biridir. Eklem dışı belirtiler, sıklıkla yetersiz tedavi alan romatoid artrit hastalarında görülür. Periferik nöropati tipik olarak ellerde ve ayaklarda güçsüzlük, uyuşma, karıncalanma hissi gibi belirtilerle kendini gösterir. Periferik nöropati, ileri yaşta, uzun süreli hastalığı olan, şiddetli hastalık belirtileri gösteren RA hastalarında daha sıktır (337).

Nöropatik semptomları olan RA hastalarda periferik nöropati prevalansını değerlendirmek amacıyla 2014 yılında Kore’de Sim ve ark. (338) tarafından bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya toplam 30 RA hastası (26 kadın ve 4 erkek) dahil edilmiştir. Toplam 30 RA hastasının 10’unda (%33) periferik nöropati tespit edilmiştir. Bu çalışmada periferik nöropati ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Periferik nöropatisi olan ve olmayan hastaların yaş ortalaması sırasıyla 69,4 ve 56,5 olarak bulunmuştur. Periferik nöropatisi olan RA hastalarının, periferik nöropatisi olmayan RA hastalarından daha yaşlı olduğu saptanmıştır. Yaşın, polinöropati için bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır.

Sinir hasarı olan RA hastalarında 1960 yılında Hart ve Goldin (339) tarafından bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 36-88 yaş grubunda 18 erkek ve 24 kadın olmak üzere 42 hasta dahil edilmiştir. Erkeklerde romatoid nöropati görülme sıklığının kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Biswas ve ark. (340) Hindistan’da 2007-2008 yıllarında romatoid artritli 74 hastayla bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu 74 hastanın 57’si kadın, 17 ‘si erkektir. Çalışma grubunda hastaların 29’unda (%39,19) periferik nöropati tespit edilmiştir. Bu çalışmada periferik nöropati ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Albani ve ark. (149) tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyet ile periferik nöropatinin anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaşın

periferik nöropatinin en önemli bağımsız belirleyicisi olduğunu ve periferik nöropati olasılığının 50 yaşından sonra giderek arttığını öne sürmüşlerdir.

Sivri ve ark. (151) tarafından 1999 yılında Türkiye’de 28’i kadın 5’i erkek olan 33 RA hastasında ve 20 sağlıklı kontrol üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu çalışmada cinsiyet ve nöropati varlığı arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmamıştır.

Bharadwaj ve ark. (150) ve Lang ve ark. (341) yaptığı çalışmalarda cinsiyetin periferik nöropati ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır.

Mold ve ark. (342) yaşlı birinci basamak hastalarında periferik nörolojik defisitlerin prevalansını öngörmek amacıyla 1999-2000 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaya yaşları 63-94 arasında değişen 453 kadın, 342 erkek dahil edilmiştir. Periferik nöropati görülme olasılığının, nöropati için predispozan bir hastalığı olmayanlarda yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. Predispozan hastalığı olanlarda periferik nöropati olma olasılığı, olmayan gruba göre iki kat daha fazla bulunmuştur.

Miedany ve ark. (343) 2002 yılında Mısır’da 25 periferik nöropatili RA hastası, periferik nöropatisi olmayan 40 RA hastası ve 25 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmanın neticesinde yaş, cinsiyet ile nöropati arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Kealey ve ark. (344) periferik nöropati insidansını değerlendirmek için Uttrakhand'daki bir üçüncü basamak hastanesinde romatoid artritli 78’i kadın 11’i erkek olan 89 hastayla bir çalışma yapmıştır. 67 hastada elektrofizyolojik olarak periferik nöropati saptanmıştır. Periferik nöropatili RA’lı hastaların ortalama yaşı periferik nöropatisi olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur Periferik nöropatili hasta grubunda ortalama DAS-28 puanı anlamlı daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki bireyler seçilirken ek hastalığı olmayanlar tercih edilmiştir. İlerleyen yaşla bireylerde komorbid hastalıklar artma eğilimindedir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamasının hasta grubundaki bireylere göre düşük olmasının sebebi bu tercihin neticesi olabilir.

Çalışmamızda nöropati olan hastaların yaş ortalaması, nöropati olmayan grup ve kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur. Yapılan geniş literatür taraması verilerine göre sonuçlarımız bazı çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (342, 344). Diğer bazı çalışmalarda ise gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır (147, 151, 338, 340).

Çalışmamızda nöropati saptanan hastalarda görülen daha yüksek yaş ortalamasının, RA'nın ilerleyici kronik bir hastalık olması, hastalık süresi ve şiddeti arttıkça komplikasyon oranlarının artması ile ilişkili olabileceği görüşündeyiz.

Mevcut verilerimizin neticesinde birçok çalışmaya benzer olarak gruplar arasında cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak yapılan iki çalışmada ise erkek cinsiyetin periferik nöropati ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (149,339).

Thomas ve ark. (345) Doğu Hindistan'daki üçüncü basamak bir hastanede 60 hastayla retrospektif, gözlemsel, hastane tabanlı bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmadaki RA hastalarının %30'unda periferik nöropati saptanmıştır. Ortalama başlangıç yaşının 44 olduğu, vakaların kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. RA hastalarında nöropati varlığının DAS-28 skorundaki artışla anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Pereira ve ark. (143) Brezilya' da 2019-2021 yılları arasında ayakta tedavi gören 33 RA hastasıyla kesitsel bir çalışma yapmıştır. Hastaların %84,8'i kadın, %15,2'si ise erkeklerden oluşmaktadır. Hastaların %48,5'inde elektrofizyolojik olarak periferik nöropati saptanmıştır. Periferik nöropati ile yaş, cinsiyet, DAS-28 skor puanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Li ve ark. (346) tarafından 2015-2016 yıllarında Çin'de kesitsel ve gözlemsel bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaya periferik nöropatisi olan 44 ve periferik nöropatisi olmayan 44 RA hastası olmak üzere toplam 88 hasta dahil edilmiştir. Periferik nöropatisi olan hastalar ile olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, DAS-28 skoru açısından anlamlı fark bildirilmemiştir.

Nadkar ve ark. (347) tarafından Hindistan'da 2001 yılında 31 RA hastası ile yapılan çalışmada 10 hastada elektrofizyolojik olarak periferik nöropati bulunmuştur. Çalışmada DAS-28 skoru ile nöropati arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Bayrak ve ark. (147) Türkiye'de 2010 yılında RA tanısı olan 60 hastayı (51 kadın ve 9 erkek) polinöropati açısından elektrofizyolojik olarak incelemiştir. 10 hastada sinir iletim çalışmaları ile tanımlanan polinöropatik tutulum tespit edilmiştir. Yaş ve cinsiyet ile periferik nöropati açısından anlamlı fark görülmemiştir. DAS-28 skoru nöropati pozitif grupta anlamlı yüksek bulunmuştur.

Agarwal ve ark. (148) yaklaşık 2 yıl boyunca (Aralık 2002'den Ağustos 2004'e kadar) Hindistan'da RA tanılı 108 hasta üzerinde çalışma yapmıştır. Elektrofizyolojik olarak 62 hastada periferik nöropati olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmanın neticesinde DAS-28 skoru ile periferik nöropati arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hastalık aktivitesini gösteren DAS-28 skoru ile nöropati arasında ilişki olduğunu tespit eden bazı çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da nöropati pozitif hasta grubunda DAS-28 skoru nöropati negatif gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (147, 344, 345). Hastalık aktivitesinin artmasına sebep olan inflamatuvar mediyatörlerin nöropati gelişiminde rol alması veya nöropati oluştuğunda organizmanın verdiği tepki sonucunda hastalık aktivitesinin artmasının bu durumun olası mekanizmaları olabileceği görüşündeyiz. Ancak buna rağmen literatürdeki bazı çalışmalarda nöropati ile DAS-28 skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamış olması daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir (148, 346, 347).

4.1. HSP27

HSP27 vücutta farklı mekanizmalarla nörojenik inflamasyonda rol oynayabilen bir ısı şok proteinidir (213).

Alzheimer hastalığında görülen nöroinflamasyon üzerinde ısı şok proteinlerinin rolünün araştırıldığı bir çalışmada, HSP27'nin in vitro olarak astrositlerde ve düz kas hücrelerinde TGF- β 1 üretimini inhibe ederken IL-8'i indüklediği tespit edilmiştir. Ayrıca astrositlerde CD40 ligand üretimini inhibe ettiği

saptanmıştır. Bunun sonucunda HSP27'nin proinflamasyonda rol aldığı öne sürülmüştür (348).

Alford ve arkadaşları (349) tarafından yapılan bir çalışmada HSP27'nin sinovyal inflamasyonda temel bir süreç olan p38 MAPK yolağında IL-1 ve TNF sinyal aktivasyonu için gerekli olduğu saptanmıştır.

HSP27 molekülünün proinflamatuvar süreçte rol aldığını düşündüren bu çalışmaların aksine IL10 molekülünü indükleyerek anti-inflamatuvar süreçte rol aldığını belirleyen çalışmalar da mevcuttur (350, 351).

Sedlackova ve arkadaşları (352) 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada ısı şok proteinlerinin gen ekspresyonlarını RA, osteoartrit (OA) ve sağlıklı gönüllüler üzerinde karşılaştırmışlardır. Çalışmaya DAS-28 skoruna göre aktif hastalığı mevcut 24 RA hastası, 11 OA ve 21 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Bu çalışmada HSP27 düzeylerinin RA sinovyal dokusunda OA hastalarına göre artmış olduğu saptanmıştır. RA hastalarının ve sağlıklı kontrollerin periferik kan lökositlerinde, HSP27 gen ekspresyonu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. RA sinovyal dokularında artmış HSP27 mRNA seviyeleri gösteren, enflamatuvar ve enflamatuvar olmayan eklem hastalığı arasındaki HSP gen ekspresyon profillerini karşılaştıran ilk çalışma niteliğinde olan bu çalışma sonucunda araştırmacılar, net teşhisin belirsiz olduğu durumlarda, HSP27'nin yeni tanısal belirteç olarak kullanılabileceğini ancak daha geniş çalışmalar gerektiğini belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmalarda inflamasyon sürecinde rol aldığı belirlenen HSP27 molekülünün kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'da da değişkenlik gösterebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda serum HSP27 düzeylerinin RA hastalarında kontrol gruba göre düşük saptanması, HSP27 azalmasının hastalığın patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Gruden ve arkadaşları (353) 1997-1999 yılları arasında, 531 tip 1 diyabetik hastayı dahil ettikleri çalışmada, distal simetrik nöropati ile HSP27 serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışma sonucunda distal simetrik nöropatili hastalarda daha yüksek serum HSP27 düzeyleri saptanmıştır.

Pourhamidi ve arkadaşları (206), 2011 yılında HSP27 serum düzeylerinin nöropati ve sinir fonksiyonu ile ilişkisini incelemek için yaptıkları çalışmaya 39 normal glukoz toleransı, 29 bozulmuş glukoz toleransı ve 51 tip 2 diyabete sahip bireyi dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda diyabetli hastaların HSP27 seviyelerinin diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Ayrıca az sayıda nöropatik bulgusu olan hastaların çok sayıda nöropatik bulgusu olanlara göre HSP27 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu veriler ışığında araştırmacılar, yüksek HSP27 düzeylerini daha iyi sinir fonksiyonu ile ilişkilendirmiştir. Gruden ve arkadaşlarının (353) yaptığı çalışmadan farklı sonuçların, otoimmün bir hastalık olan tip 1 diyabetik hastalardaki HSP27 gen düzenlemesiyle, çalışma prosedürüyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (206).

Pourhamidi ve arkadaşları (11) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise 27 tip 1 diyabet hastasının 1992 yılında ve 2005 yılındaki HSP27 verileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile diyabetik hastalardaki HSP27 düzeyi karşılaştırılmış, diyabetik hastalar için sinir lifi ölçümleri ile nöropati seviyesi belirlenmiştir. Elde edilen verilere göre, Tip 1 diyabetik hastaların başlangıçta ve takipte, sağlıklı hastalara kıyasla daha düşük HSP27 seviyeleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca nöropatinin ilerlemesi ile takip süresi boyunca HSP27 konsantrasyonlarındaki azalma arasında korelasyon tespit edilmiştir. Nihayetinde HSP27'nin nöroprotektif rolüne vurgu yapılmıştır.

Çalışmamızda HSP27 serum seviyelerinin nöropati pozitif hastalarda, nöropati negatif hastalara ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanması bu molekülün hastalığın progresyonunu takip etmede kullanılabileceğini düşündürmektedir. Literatürde RA hastalarında serum HSP27 düzeyleri üzerinde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. HSP27 molekülünün çalışmamızdaki nöropati hastalarında azalmış olması, bu molekülün nöroprotektif olduğunu öne süren birçok çalışmayla uyumlu görünmektedir (214,219,226,230-232). Ancak çalışmanın küçük bir kohortta gerçekleşmesi ve RA hastalarındaki verilerin kısıtlı olması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4.2. Liprin alfa 1

Liprin- α 1 presinaptik ve postsinaptik fonksiyonları olan bir protein ailesine mensuptur (218).

Pages ve arkadaşları (220) 1998 yılında farklı insan dokularında liprin alfa alt birimlerinin dağılımını araştıran bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada sekiz farklı doku üzerinde dört farklı liprin alfa molekülü için mRNA analizi yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre liprin alfa 1 mRNA'sının sekiz numunenin hepsinde (kalp, akciğer, plasenta, akciğer, karaciğer, iskelet kası, böbrek ve pankreas) eksprese edildiği tespit edilmiştir. Liprin alfa 1 geniş mRNA doku dağılımlarına sahipken diğer liprinler ağırlıklı olarak beyinde eksprese edildiği ortaya konmuştur.

Bason ve arkadaşları (354) yaptıkları bir çalışmada, RA patogenezinde rol aldığı düşünülen, RA-peptid ile epitop benzerliğine sahip 4 proteinin antikorla bağlanma yeteneklerini değerlendirmişlerdir. Anti-RA peptid antikorların, Liprin alfa 1'in de aralarında bulunduğu dört protein yapı (PYK2/FADK2, BANK-1, LIPRIN-1 ve CTLA-4) ile bağlanabildiğini saptamışlardır. Bunun sonucunda araştırmacılar, seronegatif RA hastalarının tanısında bu proteinlerle bağlanabilen anti-RA peptid antikorların biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür.

Çalışmamızda liprin alfa düzeyleri RA hastalarında sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Bu durumun nedeni liprin alfanın ağırlıklı olarak beyin olmak üzere birçok dokudan eksprese edilmesi olabilir. Zira romatoid artrit birçok sistemi tutabilen kronik bir hastalıktır, hücre iskelet düzenlemesinde görevli liprin alfa kaybı bu hastalığın patogenezinde rol oynuyor olabilir. Romatoid artrit hastaları serum ve doku örneklerinde yeni çalışmalar yapılarak bu molekülün işlevinin aydınlatılabileceği görüşündeyiz.

Stryker ve Johnson (218) 2007 yılında yayınladıkları derlemede, LAR ve liprin alfa'nın nöronların aktif bölgesinin oluşumundaki rolleri ile ilgili çalışmaları irdemişlerdir. Aktif bölge, pre-sinaptik terminalde sinaptik vezikül füzyonu ve nörotransmitter salınımı bölgesi olarak işlev gören nöronların protein açısından zengin bölgesidir. Literatürdeki çoğu verinin, liprin alfa ve LAR'ın presinaptik proteinleri nöronal aktif bölgede yoğun bir moleküler yapı iskelesinde tutma işlevini destekler

nitelikte olduğunu belirlemişlerdir. Nihayetinde bu moleküllerin kaybının sinaps oluşumu ve stabilizasyonun bozulmasına yol açabileceği kanısına varmışlardır.

Spangler ve arkadaşları (224) memeli beyin dokularında liprin alfa dağılımını incelemek amacıyla rat ve fare beyin dokuları kullanmışlardır. Beynin farklı bölgelerindeki liprin-a protein dağılımını incelemiş, sonuçta dört liprin- α proteininin tümünün olgun beyinde bulunduğunu ancak farklı bölgesel dağılımlara sahip olduğunu göstermişlerdir. Liprin alfa proteinlerinin sinaptik bölgelerde zengin bulunmasının yanında sinaptik olmayan bölgelerde de bulunduğunu saptamışlardır.

Yapılan birçok çalışma liprin alfanın sinaps düzenlenmesinde rol aldığını, molekülün kaybının nöronlar arası sinyal iletimini bozabildiğini desteklemektedir (215, 355–358) Çalışmamızda liprin alfa düzeyleri nöropati pozitif hastalarda nöropati negatif hastalara kıyasla düşük saptanmıştır. Bu durum literatürdeki birçok veriyle uyumlu şekilde liprin alfanın sinir sisteminde, nöronlardaki rolüne işaret etmektedir. Molekülün serum düzeylerindeki bu düşüş, sinyal iletimini bozma yoluyla nöropati gelişimini tetikleyebilir.

4.3. NGF

NGF nöronların hayat döngülerinde rol alan nörotrofinler olarak bilinen büyüme faktörlerinden biridir (233).

Romatoid artrit, spondilartirit ve osteoartrit hasta gruplarının sinovyal sıvılarındaki NGF düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, RA ve SpA hastalarında OA grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek NGF ekspresyonu tespit edilmiştir (294).

Daha sonraki yıllarda benzer bir çalışmada sinoviyal sıvı NGF seviyeleri, OA hastalarınınkine kıyasla psöriyatik artrit ve RA hastalarında daha yüksek bulunmuştur (359).

Seidel ve ark. (242) 2010 yılında yayınladıkları derlemede, romatizmal hastalıklarda NGF ile ilgili yapılan çalışma sonuçlarını incelemişler ve NGF'nin nörotrofik etkilerinin yanında proinflamatuvar süreçte rol alan bir molekül olduğu kanısına varmışlardır. NGF'nin hastalığa göre değişmekle birlikte zararlı veya rejeneratif özellikleri olabildiği, bu nedenle rekombinant NGF veya NGF

antagonistlerinin inflamatuvar hastalıklarda potansiyel tedavi hedefleri olabileceğine vurgu yapmışlardır.

Birçok çalışma inflamatuvar hastalıklarda NGF'nin etkin rolüne işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak sinoviyal sıvıda değil serum örneklerindeki NGF düzeyleri araştırılmıştır. RA hasta serumlarında kontrol gruba göre daha düşük saptanan NGF düzeyleri hastalık patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Ancak sinovyal sıvıda arttığı birçok çalışma ile bildirilen NGF'nin serumda azalmasının altında yatan nedenlerin aydınlatılmaya ihtiyacı vardır. Bu moleküle karşı oluşan otoantikorlardan kaynaklanabileceği gibi çalışma prosedürü, serum dilüsyonları, hasta özellikleri gibi faktörlerden de etkilenebileceği unutulmamalıdır. Konuyla ilgili hem daha fazla antikor çalışması hem de serumda NGF seviyelerini ölçen çalışma gerekmektedir. Bir başka araştırılması gereken konu ise RA'da azaldığını belirlediğimiz NGF'nin biyobelirteç olarak ve rekombinant preparatlarının muhtemel terapötik ajan olarak kullanımıdır.

Dicou ve ark. (243) yaptıkları bir çalışmada RA, SLE ve tiroiditi olan hastaların serumlarında NGF'ye karşı otoantikor titrelerinin çok önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Daha sonra yaptıkları çalışmada ise dolaşımdaki NGF titreleri ile NGF otoantikorları arasında bariz bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Fransa'da 1993 yılında 24 RA, 27 SLE, 23 tiroidit hastası ve 108 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirdikleri bu çalışmada hasta serumlarında ELISA yöntemi ile NGF düzeyini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda RA ve SLE hasta serumlarında kontrollere ve tiroidit hastalarına kıyasla daha yüksek oranda saptanabilir NGF düzeyleri ölçülmüştür. 108 kişiden oluşan kontrol grubundan yalnızca 11 kişide saptanabilir NGF düzeyleri ölçüldüğü ve bu kişilerin kontrol grubundaki diğer kişilerden farklı bir ilaç kullanımı veya tıbbi öyküsü olmadığı belirlenmiştir. Araştırmacılar RA ve SLE gibi hasta serumlarında saptanabilen NGF'nin artmış inflamatuvar yanıtla ilgili olabileceği görüşündedir. Ancak bunun yanında serum NGF ölçümlerinin ELISA testlerinde kullanılan serum dilüsyonu, incelenen örnek sayısı, hasta özelliklerinden etkilenebileceği konusuna dikkat çekmişlerdir (360).

Çalışmamızda bu çalışmanın tersi bulgular elde ettik. Bunun nedeni söz konusu çalışmanın uzun yıllar önce yapılması, ilerleyen teknolojiyle birlikte ELISA

testlerinde kullanılan rekombinant antijenlerin geliştirilmesi nedeniyle test hassasiyetlerinin artması, serum dilüsyonlarının farklılığı olabilir. RA hastalarında NGF düzeyleriyle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Faradji ve Sotelo (254), 1990 yılında diyabetik nöropatili hastalar üzerinde serum NGF düzeylerini karşılaştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada diyabetik nöropatili 18 hastada ve 9 sağlıklı kontrolde serum NGF düzeylerini ölçmüşlerdir. Serum NGF düzeyleri diyabetik nöropatili hastalarda kontrollere göre daha düşük tespit edilmiştir. Hastalar motor sinir ileti hızındaki bozukluğun derecesine göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde; %10'dan fazla bozukluğa sahip olanlar, %10'dan az bozukluğa sahip olan hastalar ve kontroller ile kıyaslandığında serum NGF düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur. Veriler doğrultusunda NGF düzeyleri ile motor sinir ileti hızının azalması arasında ilişki olduğu kanısına varmışlardır.

Apfel ve arkadaşları (255), 1994 yılında streptozosin ile indüklenen bir sıçan modelinde eksojen olarak uygulanan NGF'nin, diyabetik duyuşal nöropatinin davranışsal ve biyokimyasal belirtilerini önleme yeteneğine sahip olduğunu yaptığı çalışmada tespit etmiştir. NGF uygulaması, streptozosin ile indüklenen diyabetik farelerde meydana gelen termal zararlı bir uyarana tepkisinin artmasını önlemiştir. Bununla birlikte servikal dorsal kök ganglionlarından ölçülen nöropeptitler, P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit seviyelerindeki düşmeyi engellediği bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda, diyabetik nöropatide bir NGF'nin terapötik olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Apfel ve arkadaşları (257), 1998 yılında diyabetik polinöropatili hastalarda rekombinant insan siniri büyüme faktörünün etkilerini test etmek amacıyla başka bir çalışma gerçekleştirmiştir. Diyabetik polinöropatisi olan 250 hastaya, 6 ay boyunca ya plasebo ya da iki doz rekombinant insan siniri büyüme faktöründen biri rastgele verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, rekombinant insan siniri büyüme faktörü verilen hastalarda, nöropatileri semptomlarında 6 aylık tedaviden sonra önemli bir iyileşme gözlemlenmiştir. Rekombinant insan siniri büyüme faktörü iyi tolere edilmiştir fakat enjeksiyon bölgesi ağrısı sıklıkla görülen bir yan etki olmuştur.

Decroli ve ark. (361), 2017 yılında Endonezya'da diyabetik hastalarda periferik nöropati skoru ile malondialdehit (MDA) ve NGF serum düzeyi arasındaki ilişkiyi

belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde etmiştir. Diyabetik periferik nöropatili hastalarda MDA serum düzeyinde yükseklik ve NGF serum düzeyinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Veriler ışığında düşük NGF serum düzeyinin, diyabetik periferik nöropatide yüksek MDA serum düzeyinden daha büyük rol oynadığı kanısına varmışlardır.

Sun ve arkadaşları (362), 2014-2017 yılları arasında Çin’de diyabetik periferik nöropati hastalarında serum NGF ve BDNF düzeylerini belirlemek amacıyla çalışma gerçekleştirmiştir. Diyabetik periferik nöropati hastalarında, sağlıklı kontroller ve nöropatisi olmayan DM hastalarına kıyasla serum NGF ve BDNF düzeyleri düşük tespit edilmiştir. Bu durumun diyabetik periferik nöropati için risk faktörü olabileceği kanısına varılmıştır.

McArthur ve arkadaşları (258), HIV ile ilişkili duyuşal nöropati hastalarında faz 2 klinik çalışması yaparak rekombinant insan siniri büyüme faktörünün (rhNGF) etkililiğini değerlendirmişlerdir. rhNGF verilen grupta plaseboya göre nöropatik ağrıda iyileşmeler olduğu gözlenmiştir. Ancak diyabetik nöropatili hastalar üzerinde yapılan çalışmaya benzer olarak enjeksiyon bölgesi ağrısı sık rastlanan bir yan etki olarak tespit edilmiştir.

Santis ve arkadaşları (363), 2000 yılında İtalya’da onkoloji hastaları üzerinde bir çalışma yapmıştır. Kemoterapi rejimi verilmeden önce ve verildikten sonra 23 kanser hastasında serum NGF düzeylerini ölçmüştür. Bu çalışmaların sonuçlarına göre serum NGF düzeylerinin kemoterapi sırasında düştüğü hatta antitümör ajanlarla uzun süreli tedaviden sonra tamamen ortadan kalkabileceği bulunmuştur. Elde ettikleri veriler doğrultusunda NGF seviyelerindeki azalmanın, nörotoksisitenin ciddiyeti ile korele olduğu sonucuna varmışlardır.

Cavaletti ve arkadaşları (259) ise 2004 yılında lokal ileri skuamöz servikal karsinomu olan 62 kadın hasta ile çalışma gerçekleştirmiştir. Platin ve taksan kombinasyon polikemoterapisi ile tedavi edilen hastaların serum NGF düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Dolaşımdaki NGF seviyelerindeki azalma ile kemoterapinin indüklediği periferik nörotoksisitenin ciddiyeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır.

Benzer bir çalışma 2016'da Güney Kore'de yapılmıştır. Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalarda bortezomib, talidomid ve vinkristin kemoterapisi sonrasında serum NGF düzeylerinde belirgin azalma olduğu bulunmuştur. Veriler doğrultusunda kemoterapiye bağlı periferik nöropatinin patogeneğinde NGF'nin rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (364)

Bu çalışmalara benzer olarak fareler üzerinde yapılan çok sayıda deneysel çalışmada kemoterapinin indüklediği periferik nöropatilerde serum NGF düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca eksojen olarak verilen NGF tedavileri ile duyu bozukluğun azaldığı, nörit büyümesinin engellendiği, sinir iletim hızlarında düşmenin önlendiği bulunmuştur. Çalışmalar ışığında ekzojen NGF tedavisinin nöroprotektif etkiler gösterdiği sonucuna varılmıştır (260, 365–368).

Çalışmamızda da bu çalışmalar ile uyumlu olarak nöropati pozitif hastalarda serum NGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ve nöropati negatif RA hastalarından daha düşük seviyede bulunmuştur. Bu durum RA'da inflamatuvar sürece bağlı meydana gelen nöropatiye bağlı olabileceği gibi kullanılan ilaçların nörotoksik etkileriyle de ilişkili olabilir.

Colafrancesco ve arkadaşları (267), 2011 yılında sıçanlar üzerinde deneysel çalışma gerçekleştirmiştir. Yetişkin sıçanlarda hipertonic salin enjeksiyonu ile deneysel glokom oluşturulmuştur. Bu durum, retinal ganglion hücrelerin yaklaşık % 40'ının kaybıyla ve ilerleyici dejenerasyonu ile sonuçlanmıştır. Ayrıca başlangıç seviyesine göre retina ve optik sinirdeki NGF düzeylerinde ve NGF-reseptör ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Topikal NGF uygulaması sonucunda salin ile indüklenen glokoma bağlı retinal ganglion hücrelerinin (RGC) kaybı azalmıştır. Ayrıca NGF düzeylerinde ve NGF reseptör ekspresyonunda anlamlı artış sağlanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda oküler NGF tedavisinin terapötik bir yaklaşım olabileceği sonucuna varılmıştır.

Lambiase ve arkadaşları (268) 2009 yılında fareler ve insanlar üzerinde deneysel ve klinik çalışmalar gerçekleştirmiştir. Farelerde hipertonic salin enjeksiyonu yoluyla glokom indüksiyonu sonrası oküler NGF uygulanarak sonuçları rapor edilmiştir. NGF'nin glokomlu farelerde RGC'lerin apoptozunu inhibe ederek nöroprotektif etkiler gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca ilerlemiş glokomu olan 3 hastaya

üç aylık topikal NGF tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavinin sonucunda RGC kaybında azalma, görme alanında, optik sinir fonksiyonunda, kontrast duyarlılığında ve görme keskinliğinde uzun süreli iyileşmeler gibi nöroprotektif etkiler gözlenmiştir.

Lambiase ve arkadaşları (269) 2009 yılında önceki tedavilere rağmen görme keskinliği giderek kötüleşen yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan 94 yaşındaki kadın hastaya topikal NGF uygulaması yapmıştır. Bu tedavinin başlamasından üç ay sonra görme keskinliğinin ve elektrofonksiyonel parametrelerin iyileştiği tespit edilmiştir.

Yapılan diğer çalışmalarda oküler NGF uygulamasının optik gliomalı hastalarda ve retinitis pigmentosa hastalarında nöroprotektif etkiler göstererek görsel fonksiyonları iyileştirdiği bulunmuştur (270,271).

Literatürde terapötik olarak NGF kullanımı ile ilgili çalışmalar çoğunlukla diyabetik nöropati, göz hastalıkları, kemoterapinin indüklediği periferik nöropati tedavilerine odaklanmıştır. Çalışmamızdaki veriler ışığında bu molekülün RA hastalarında inflamasyonu, nöropatinin ilerlemesini önlemede, ilaçlara bağlı gelişen nörotoksiteyi azaltmada etkili olabileceği görüşündeyiz.

4.4. BDNF

BDNF, nöral gelişim ve aktivitede önemli rol oynayan bir moleküldür (279).

2013-2014 yılları arasında Cheon ve arkadaşları (295), 474 RA hasta serumunda BDNF düzeylerini ölçtükleri bir çalışma yapmıştır. BDNF düzeyi, depresyonu olan RA hastalarında olmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca DAS28 skoru yüksek hastalarda BDNF düzeyi, düşük skorlu hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. RA hastalarında BDNF düzeyleri ile depresyon ve hastalık şiddeti arasında negatif bir korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

2020’de Hindistan’da RA hastalarında yoga temelli yaşam tarzı değişikliğinin etkilerini inceleyen bir çalışmada yoga sonrası DAS28 skorlarında anlamlı bir düşme tespit edilmiştir. Aynı zamanda serum BDNF düzeylerinde ise artış görülmüştür (369).

Çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde nöropati pozitif hasta grubunda DAS-28 skoru diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptanırken; BDNF

düzeyleri daha düşük olarak belirlenmiştir. Hastalık aktivitesi ile BDNF düzeyleri arasındaki bu ilişki, serum BDNF ölçümlerinin prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki bireylerin duygudurumları belirlenmemiştir. BDNF düzeylerinin depresyon, ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenebilmesi nedeniyle molekülün belirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

2006 yılında Porto ve arkadaşları (370) tarafından yapılan çalışmada, 20 RA hastasının serum BDNF seviyeleri anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da plazmadaki BDNF düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir.

Grimsholm ve arkadaşları (296), 2008 yılında İsveç'te Anti-TNF tedavisi alan 16 RA hastasıyla çalışma yapmıştır. Tedaviye başlamadan önce hastaların serum BDNF düzeyi ölçülmüş ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı daha yüksek tespit edilmiştir. BDNF seviyesi anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülmüş, tedavi sonrasında BDNF seviyelerinde önemli ölçüde düşme olduğu bulunmuştur ($P < 0,001$). Ancak bu düşme ile inflamasyon parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Tedavi sonrası serum BDNF'deki azalma ile hastalık aktivite skoru ve ESR ile korelasyon bulunmamıştır. Yapılan sinoviyal sıvı analizinde BDNF, uzun süreli RA'lı hastaların yalnızca beşinde ve sağlıklı kontrollerden birinde sinoviyal sıvıda saptanmıştır.

Lai ve arkadaşlarının (297) 2021'de Tayvan'da 625 RA hastası ve 40 kontrol ile yaptığı çalışmada, serum BDNF seviyeleri RA'lı hastalarda kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. RA'lı hastalarda serum BDNF düzeylerinin ve reseptörünün T-hücresi ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte serum BDNF düzeylerinin azalmasının anksiyeteye ve tedavide kullanılan biyolojik ilaçlarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Grimsholm ve ark. (371), 2008'de İsveç'te yaptığı deneysel artrit modelinde farelerin diz eklemünde, sağlıklı farelerin aksine, etkilenen eklemlerin inflamatuvar infiltratlarında BDNF ve p75'in yanı sıra eklem kondrositlerinde daha yüksek p75, BDNF ve TrkB ekspresyonu olduğunu saptamıştır. Özellikle, daha şiddetli artriti olan vakalarda, p75 seviyeleri daha düşük tespit edilmiştir.

Romatoid artrit, spondilartrit ve osteoartrit hasta gruplarının sinoviyal sıvılarındaki BDNF düzeylerini karşılaştıran Barthel ve arkadaşlarının (294) 2009’da yaptığı bir çalışmada, RA ve OA hastalarında SpA grubuna göre daha yüksek BDNF ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada TrkB ve p75NTR ekspresyonu da RA grubunda daha yüksek bulunmuştur.

2005’te Rihl ve arkadaşları (372), Almanya’da RA, OA, SpA hastalarında ve sağlıklı kontrollerin serumlarında ve sinoviyal sıvılarında Nörotrofin ailesinin dört üyesinin ve bunlara karşılık gelen dört reseptörün ekspresyonunun düzeylerini karşılaştırmalı olarak inceleyen bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmada BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerin serumunda üç hastalık grubuna göre de daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Ayrıca tüm nörotrofinler ve reseptörlerinin hasta gruplarının hepsinin sinoviyal sıvısında eksprese edildiği bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerin sinoviyal sıvıları incelenmemiştir.

Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri kontrol grubunda RA hastalarına göre anlamlı daha yüksek tespit edilmiştir. 2005’te Rihl ve arkadaşlarının (370) Almanya’da yaptığı çalışmanın sonuçları verilerimizle paraleldir. Ancak literatürde RA hastalarında yapılan bazı çalışmalarda zıt bulgular elde edilmiştir (296, 297).

İnflamatuvar ve non-inflamatuvar eklem tutulumu ile seyreden hastalıklarda yapılan çok sayıda deneysel ve klinik çalışmada sinoviyal sıvıdaki BDNF ve reseptör düzeyleri incelenmiştir. Çoğu çalışmada hasta eklem sıvılarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek eksprese edildiği belirlenmesine rağmen, hastalığa göre farklı sonuçlar elde edilmiştir (294, 371, 372). Serum BDNF düzeylerinin ırk, ilaçlar, kognitif bozukluklar gibi birçok faktörden etkilendiği çok sayıda çalışmada tespit edilmiştir. Serum BDNF düzeyleri üzerine çalışmalar oldukça kısıtlı ve çelişkilidir. Literatürdeki verilerin bu denli çelişkili olması nedeniyle inflamatuvar hastalıklarda molekülün tanı, tedavi takip belirteci olarak kullanımı için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Farklı popülasyonlarda, çok merkezli, daha fazla hastayla yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda BDNF’nin, kemoterapi ile indüklenen periferik nöropatinin gelişiminde yer alabileceği gösterilmiştir. Kemoterapi rejimleri sonrası serum BDNF düzeylerinde anlamlı düşme olduğu görülmüştür. BDNF serum

konsantrasyonunun, bortezomib ile indüklenen nöropatinin ciddiyeti ile ters orantılı olduğu sonucuna varılmıştır (304).

Kim ve arkadaşlarının (305) 2022’de yaptığı çalışmada, jinekolojik kanserli hastalarda paklitaksel tedavisi öncesi ve sonrasında serum BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Paklitaksel kaynaklı periferik nöropati gelişen hastaların serum BDNF düzeylerinde anlamlı düşme olduğu bulunmuştur.

Bortezomib ve/veya talidomid bazlı kemoterapi ile tedavi edilen multiple miyelom hastalarında 2020’de yapılan çalışmada düşük BDNF konsantrasyonunun multiple miyelom prognozunda bağımsız, olumsuz bir faktör olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek BDNF konsantrasyonunun tedaviye daha iyi yanıt ile korele olduğu ve BDNF konsantrasyonunun polinöropatinin ciddiyeti ile korele olduğu tespit edilmiştir (373).

2022’de Rusya’da diyabetik polinöropatili 70 hasta incelenmiştir. Diyabetik polinöropatili hastalarda tropomiyozin reseptör kinaz reseptörü B ve BDNF serum seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Elde edilen veriler ışığında serumda BDNF’nin aşırı ekspresyonunun, diyabetik polinöropatinin ağırlı formu ve obezite ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (306).

Wang ve arkadaşları (374), Çin’de tip2 DM hastalarıyla yaptığı çalışmada BDNF’nin serum seviyelerinin, Diyabetik nöropatik ağrısı olmayan grupla karşılaştırıldığında diyabetik nöropatik ağrısı olan grupta önemli ölçüde arttığı sonucu varmıştır.

Sun ve arkadaşlarının (362) 2014-2017 yıllarında Çin’de diyabetik periferik nöropati hastalarında serum NGF ve BDNF düzeylerini belirledikleri çalışmanın sonucunda, daha önce bahsettiğimiz iki çalışmanın aksine serum NGF ve BDNF düzeyleri, sağlıklı kontroller ve nöropatisi olmayan DM hastalarına kıyasla nöropatisi olan grupta daha düşük tespit edilmiştir.

İnsan BDNF geni, kodon 66’da (Val66Met) valinin metionine ikame edilmesiyle sonuçlanan fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi taşıyabilir. Yapılan bir çalışmada tek nükleotid polimorfizminin BDNF sekresyonunda ve hücrel dağılımda eksikliğe neden olduğu rapor edilmiştir (375).

Azoulay ve arkadaşları (376–379), yaptıkları birçok çalışmada kemoterapi ile indüklenen periferik nöropati ile tek nükleotid polimorfizmi Val66Met ve BDNF seviyeleri arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar neticesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak BDNF'nin daha fazla araştırılması gerektiği üzerinde durulmuştur. Yaptıkları bir diğer çalışmada Düşük BDNF seviyeleri ve tek nükleotid polimorfizmi Val66Met, tip 2 diyabetik hastalarda periferik nöropati ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (377).

Çok sayıda deneysel çalışma, BDNF ekspresyonundaki eksikliklerin glokomda RGC hasarını gösterdiğini ve aksonal transportun kesintiye uğramasında, optik nöropatinin ilerlemesinde rol oynadığını öne sürmüştür. Ekzojen olarak uygulanan BDNF'nin çeşitli akut ve kronik glokom modellerinde RGC kaybını ve optik sinir hasarını inhibe ettiği tespit edilmiş, BDNF'nin nöroprotektif bir ajan olarak önemi vurgulanmıştır. Yapılan çok sayıda klinik çalışmanın verileri de bunları desteklemiştir (380–385).

Çalışmamızda nöropatisi olan RA hastalarında, diğer iki gruptan daha düşük olarak saptanan BDNF düzeyleri, BDNF'nin nöroprotektif etkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Literatürde romatoid artrit bağı gelişen nöropatik hastalar üzerinde yapılan çalışmaya rastlanmasa da diğer periferik nöropatilerde yapılan çalışmalar ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir. Buradan yola çıkarak serum BDNF düzeylerinin RA'ya bağı nörolojik komplikasyonları takipte bir belirteç olarak kullanılabileceği, ekzojen BDNF preparatlarının terapötik ajan olarak denenebileceği ayrıca gen polimorfizmlerinin RA hastalarındaki sıklığının araştırılabileceğini düşünmekteyiz.

4.5. NO

NO vücutta çok sayıda fizyolojik ve patolojik süreçlerde, nöral iletimde rol oynayan çok önemli bir moleküldür (315).

Romatoid artrit hastalarında NO sentazların dağılımı ve patogenezdaki rollerinin araştırıldığı çalışmaları inceleyen Huang ve ark. (386), 2023 yılında bir derleme yayınlamışlardır. NO'nun aşırı üretiminin, inflamatuvar sitokinlerin oluşumunu ve salınmasını indükleyebildiği ve RA'nın patogenezinde yer alabildiği belirtilmiştir.

Üç farklı NOS molekülünün vücuttaki dağılımının ve etkilerinin farklı olduğu, RA'nın komplikasyonlarının ortaya çıkmasında rol alabildiği sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla NO/NOS yolları ilaçlar için hedef olmaktadır.

Puliti ve arkadaşları (387), fareler üzerinde oluşturdukları deneysel septik artrit modelinde NO'nun otoimmün inflamatuvar artrit modellerinin aksine koruyucu bir etkisine vurgu yapmışlardır. NO'yu azaltan tedavilerin enfeksiyöz artriti kötüleştirdiğini belirlemişlerdir.

Garg ve ark. (388), nitrik oksit molekülü ile RA'da oluşan inflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 28 RA, 25 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda serum NO ölçümü yapmışlardır. Çalışmaya dahil edilen tüm RA hastalarının anti-romatizmal ajanlarla tedaviye rağmen DAS-28 skoruna göre aktif hastalığı olduğu belirlenmiştir. RA hasta grubu seçilirken endotel disfonksiyonu yapan ek hastalıkları olmayan veya endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinen ilaç kullanmayan hastalar dahil edilmiştir. Serum NO ölçümü 14 saatlik açlığı takiben spektrofotometrik yöntemle, nitrit ölçümü üzerinden yapılmıştır. Çalışma sonucunda RA hasta serumlarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek nitrit, ESR, CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 seviyeleri saptanmıştır. Aynı zamanda RA hastalarının endotel fonksiyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla önemli derecede bozuk olduğu belirlenmiştir. Nihayetinde RA'da inflamatuvar hastalık aktivitesi ve endotel disfonksiyonunun, artan proinflamatuvar sitokinler ve NO konsantrasyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Onur ve arkadaşlarının (389) yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. RA hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek NO seviyeleri bulunmuştur. Bu çalışmada serum NO, kolorimetrik yöntemle nitrat üzerinden ölçülmüş ve diyetten etkilenmeyi önlemek amacıyla çalışmaya dahil edilen bireylerin 3 gün boyunca nitrattan zengin gıdalardan uzak durması sağlanmıştır. Serum NO düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında da korelasyon bulunmuştur.

Literatürdeki birçok çalışma benzer şekilde RA hasta serumlarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek NO saptamıştır (390–392). Bir çalışmada RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla NO üretimi belirgin olarak artmasına rağmen,

serum NO_x konsantrasyonunun, CRP, ESR ve RF'nin laboratuvar verilerine dayanarak, RA'nın hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (393).

NO molekülünü azaltan farklı molekülleri değerlendiren birçok araştırma, tedavide bu ilaçların kullanımının umut verici olduğunu düşündürmektedir (394–397).

Khojah ve arkadaşları (390), Suudi Arabistan'da 42 RA hastası, 40 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmada, RA hastalarının tedavi rejimlerine DMARD (hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar) yanında 2 ay süreyle askorbik asit eklemişlerdir. Sürecin başında ve 2 aylık tedavi sonrasında serum NO seviyelerini ölçmüş; tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme saptamışlardır.

Hashemi ve ark. (398), yaptıkları çalışmada N-asetil sistein kullanan RA hastalarında plasebo alan gruba kıyasla serum NO seviyelerinin daha düşük saptandığını bildirmişlerdir.

Ukrayna'da 2017'de Zaichko ve arkadaşları (399), nitrik oksit sentaz aktivitesinin sirkadiyen dalgalanmalarını araştırmak amacıyla 36 RA hastası, 34 sağlıklı kadın üzerinde bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. eNOS, endotel fonksiyonlarının, inflamasyonun ve kemiğin yeniden şekillenme sürecinin düzenlenmesinde yer alır. RA hastalarında eNOS üretiminin sirkadiyen ritimlerinin incelenmesinin, romatizmal hastalıklarla ilgili anjiyojenik-inflamatuar yolların anlaşılmasında bir gelişme sağlayacağını düşünen araştırmacılar iki gün üst üste günün farklı saatlerinde serum eNOS düzeylerini ölçmüşlerdir. Çalışma sonucunda her iki grupta serum eNOS seviyelerinin gün içinde varyasyon gösterdiği belirlenirken; RA hastalarında bu varyasyonun kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. RA hastalarında ortalama günlük eNOS düzeyi sağlıklı kontrollere göre 1,25 kat daha düşük ölçülürken; en anlamlı fark sabah saatlerinde elde edilmiştir. RA hastalarının sabah serum eNOS seviyesi ile hastalık aktivitesi belirteçleri hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve DAS28 arasında anlamlı bir negatif korelasyona sahip olduğu görülmüştür.

NO üretimini değerlendirmek için RA hastalarında ve normal deneklerde serum, idrar ve tükürük nitrit ve nitrat (NO_x) düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, diyetle nitrat alımının ve değişen idrar nitrat klirensinin serum ve idrar NO_x

seviyelerini etkileyebileceği gösterilmiştir. RA'lı hastalarda NOS aktivitesi ve NO üretiminin indeksleri olarak serum ve idrar NOx seviyelerini kullanmanın sınırlamalarını vurgulayan araştırmacılar gelecekteki çalışmaların, hastalığın patofizyolojisi ile ilgili spesifik anatomik veya hücrel bölümlere odaklanmasının daha faydalı olacağı görüşündedir (400).

Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin kısa ömürleri ve çeşitli antioksidanların in vivo mevcudiyeti nedeniyle tespit edilmesi zordur. Bu nedenle, RA patofizyolojisinde her bir reaktif türün rolünü incelemek için, serum seviyesinin saptanması için hassas ve spesifik yöntemler gereklidir (390). NO ölçümü için spektrofotometrik, kolorimetrik yöntemler, gaz kromatografisi gibi birçok farklı yöntem kullanılmakta; çoğunlukla indirekt yolla metabolizmasında oluşan son ürünler (nitrat, nitrit) ölçülmektedir (389). Dolaşımdaki NO yarılanma ömrü 0.1 sn'den daha kısadır. NO'nun yarı ömrünün kısa olması nedeniyle, çoğunlukla serum metabolitleri, NO üretimi için bir göstergedir (310–312). Çalışmamızda direk serum NO düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmanın aksine sağlıklı kontrollere kıyasla RA hastalarında NO seviyeleri daha düşük saptanmıştır. RA hastalarındaki daha düşük NO seviyelerinin bu hastaların vücudunda molekülün daha hızlı metabolize olmasına sebep olan artmış enzimatik aktivite, inflamatuvar sitokinlerin indükleyici etkisi sonucu meydana geliyor olabileceğini düşünmekteyiz. Öte yandan NO ölçüm yöntemlerinin farklı seviyeler tespit edebilmesi nedeniyle farklı yöntemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır. Kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar, hastalık aktivitesi, sirkadiyen ritim, beslenme gibi faktörlerden etkilenebilmesi nedeniyle de farklı sonuçlar elde etmiş olabiliriz. Ayrıca RA hastalarının vücudunda NO dağılımının değişkenlik gösterebileceği, NO molekülünün yararlı ve zararlı etkileri arasındaki dengenin sağlanması gerektiği görüşündeyiz. Bu nedenle biyobelirteç ya da terapötik ajan olarak kullanmadan önce daha fazla dokuda çalışma gerektiği kanısındayız.

Birçok çalışma, NO'nun biyoyararlanımına, konsantrasyonuna ve vücudun mikroçevresinin redoks durumuna bağlı olarak hem nöroprotektif hem de nörotoksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (386).

Hayvan deneyleri üzerinde gerçekleştirilen 2 çalışmada, sinirlerdeki nNOS'un kaybı sinir dejenerasyonu ve apoptoz yoluyla diyabetik nöropati ile ilişkilendirilmiştir (401, 402).

Bir çalışmada periferik nöropatisi olan, olmayan diyabete sahip ve kontrol gruplarının oluşturulduğu rat deneylerinde periferik nöropatisi olan diyabetik ratların serum NO düzeylerinin nöropati negatif gruptan yüksek olduğu saptanmıştır (403).

Romatoid artrite bağlı gelişen nöropatinin NO ile ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde periferik nöropati ile NO düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma çoğunlukla hayvan deneyleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda nöropatisi olan RA hastaları ile olmayan grup arasında serum NO düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Nöropati ile NO arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamız bazı sınırlayıcı faktörler içermektedir. Bu faktörler şöyle sıralanabilir: dahil edilen kişi sayısının az olması, numunelerin tek bir merkezden toplanması, farklı popülasyonlarda çalışılmaması, hastaların beslenme biçimindeki farklılıklar, kullandıkları alternatif tedavilerin bilinmemesi, yaş ve cinsiyetlerindeki farklılıklar, alışkanlıklarının farklı olması, ek hastalıklarının değişmesi, kullandıkları ilaçların farklı olması.

5. SONUÇLAR

Çalışmamızda nöropati komplikasyonu olan RA hastalarında serum HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF düzeyleri anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Literatürde RA hastalarında nöropati komplikasyonu ile bu parametrelerin ilişkisini araştıran başka çalışmaya rastlamadığımız için çalışmamızın bu konudaki ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeple elde ettiğimiz verilerin gelecekteki diğer çalışmalara referans olabileceği kanaatindeyiz.

Serum HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF seviyelerinin, belirli kesme değerlerinde, RA hastalarında nöropatiyi öngörmede %80'nin üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir. Bu moleküllerin gelecekte biyobelirteç olarak kullanabileceğini düşünmekteyiz.

RA hastalarında HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF düzeyleri, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Bu moleküllerin azalmasının hastalık gelişimiyle ilişkili olabileceği, yapılacak daha fazla çalışma sonucunda hastalık patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği kanısındayız. Ayrıca bu moleküllerin olası nöroprotektif etkileri göz önüne alındığında, nöropatik komplikasyonu olan RA hastalarında terapötik ajan olarak kullanımı, umut vaat edicidir.

Çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak, sağlıklı kontrollere kıyasla RA hastalarında daha düşük saptanan serum NO düzeyleri, molekülün metabolize olma hızıyla ilişkili olabileceği gibi kullanılan ölçüm yöntemine de bağlanabilir. Bu nedenle farklı yöntemlerle serum NO ölçümlerinin, NO'nun hastalık üzerindeki rolünün netlik kazanması açısından gerekli olduğu görüşündeyiz.

Sonuç olarak, küçük kohorta rağmen RA hasta serumlarında HSP27, liprin alfa 1, NGF, BDNF ölçümünün yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Konu ile ilgili daha fazla hasta ile, çok merkezli ve çok uluslu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2000; 39 Suppl 1: 24-29.
2. Huizinga TW, Pincus T. In the clinic. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2010; 153(1): 1-16
3. Klingberg E, Wallerstedt SM, Torstenson T, Håwi G, Forsblad-d'Elia H. The use of complementary and alternative medicine in outpatients with inflammatory rheumatic diseases in Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2009; 38(6): 472-480.
4. Reda H, Chin RL. Peripheral neuropathies of rheumatologic disease and gluten-related disorders. *Semin Neurol*. 2014; 34(4): 413-424.
5. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Rheumatoid arthritis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 20. McGraw-Hill Education; 2020: 2527-2528.
6. Marzec A, Augusciak-Duma A, Kupny-Bujoczek D, Witek L, Olejek A, Gabriel I. Expression of heat shock proteins HSPA1A, HSPA1B and TP53 in vulval lichen planus and vulval lichen sclerosus. *Ginekol Pol*. 2023; 10:5603
7. Costigan M, Mannion RJ, Kendall G, et al. Heat shock protein 27: developmental regulation and expression after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 1998; 18(15): 5891-5900.
8. Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 286(3): 433-442.
9. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet*. 1988; 22: 631-677.
10. Korngut L, Ma CH, Martinez JA, et al. Overexpression of human HSP27 protects sensory neurons from diabetes. *Neurobiol Dis*. 2012; 47(3): 436-443.
11. Pourhamidi K, Skärstrand H, Dahlin LB, Rolandsson O. HSP27 concentrations are lower in patients with type 1 diabetes and correlate with large nerve fiber dysfunction. *Diabetes Care*. 2014; 37(3): 49-50.

12. Liang M, Jin G, Xie X, et al. Oligomerized liprin- α promotes phase separation of ELKS for compartmentalization of presynaptic active zone proteins. *Cell Rep.* 2021; 34(12): 108901.
13. Baldassarro VA, Cescatti M, Rocco ML, et al. Nerve growth factor promotes differentiation and protects the oligodendrocyte precursor cells from in vitro hypoxia/ischemia. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1111170.
14. Webber C, Zochodne D. The nerve regenerative microenvironment: early behavior and partnership of axons and Schwann cells. *Exp Neurol.* 2010; 223(1): 51-59.
15. Donnerer J, Liebmann I. Upregulation of BDNF and Interleukin-1 β in rat spinal cord following noxious hind paw stimulation. *Neurosci Lett.* 2018; 665: 152-155.
16. Angelova A, Angelov B. Dual and multi-drug delivery nanoparticles towards neuronal survival and synaptic repair. *Neural Regen Res.* 2017; 12(6): 886-889.
17. Lourenço CF, Ledo A, Barbosa RM, Laranjinha J. Neurovascular-neuroenergetic coupling axis in the brain: master regulation by nitric oxide and consequences in aging and neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* 2017; 108: 668-682.
18. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021; 10(11): 2857.
19. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(2): 174-187.
20. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003; 423(6937): 356-361.
21. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21(5): 907-927.
22. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(2): 102735.
23. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365(23): 2205-2219.

24. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010; 152(7): 456-166.
25. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76(2): 190-201.
26. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003; 81(9): 646-656.
27. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4 Suppl 3: S265-S272.
28. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol.* 2010; 16(7): 317-321.
29. Otsa K, Tammaru M, Vorobjov S, Esko M, Pärsik E, Lang K. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database. *Rheumatol Int.* 2013; 33(4): 955-958.
30. Zlatković-Švenda MI, Stojanović RM, B Šipetić-Grujičić S, Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. *Rheumatol Int.* 2014; 34(5): 649-658.
31. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2005; 24(3): 212-214.
32. Birlik M, Gurler O, Akar S, Sarı I, Onen F, Akkoc N. The prevalence of gout in an urban area of Izmir, Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(6): 775-782
33. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016; 388 (10055): 2023-2038.
34. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; 31(1): 3-18.
35. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin.* 2011; 27(1): 1-10.

36. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(6): 335-343.
37. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(6): 928-933.
38. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(11): 2773-2782.
39. Somers EC, Antonsen S, Pedersen L, Sørensen HT. Parental history of lupus and rheumatoid arthritis and risk in offspring in a nationwide cohort study: does sex matter? *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(4): 525-529.
40. Kłodziński Ł, Wiśłowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Reumatologia*. 2018; 56(4): 228-233.
41. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012; 44(3): 291-296.
42. 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.
43. Kim K, Bang SY, Lee HS, Bae SC. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(1): 13-24.
44. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(6): 1044-1060.
45. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6): 1597-1603.

46. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3): 490-494.
47. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2003; 34(4): 395-402.
48. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(4): 916-923.
49. du Montcel ST, Michou L, Petit-Teixeira E, et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(4): 1063-1068.
50. Michou L, Croiseau P, Petit-Teixeira E, et al. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(3): R79.
51. Lucchino B, Spinelli FR, Iannuccelli C, Guzzo MP, Conti F, Di Franco M. Mucosa-Environment Interactions in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2019; 8(7): 700.
52. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(5): 638-641.
53. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993; 20(11): 1830-1835.
54. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum*. 1996; 39(5): 732-735.
55. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12): 2062-2066.

56. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*. 2011; 23(2): 92-98.
57. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6): 997-1002.
58. Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, et al. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol*. 2014; 24(2): 271-274.
59. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*. 2014; 5(2): 215-219.
60. Törnqvist H, Mills NL, Gonzalez M, et al. Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(4): 395-400.
61. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations *Nutrients*. 2020; 12(5): 1456.
62. Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gómez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(37): e0924.
63. Saidane O, Semerano L, Sellam J. Could omega-3 fatty acids prevent rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. 2019; 86(1): 9-12.
64. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1): 219-226.

65. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol*. 2002; 29(2): 246-254.
66. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(5): 827-833.
67. Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, Okamoto H. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *FEBS J*. 2008; 275(18): 4456-4462.
68. Cutolo M, Seriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 966: 131-142.
69. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(5): 252.
70. de Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(10): 1654-1658.
71. Kauffman FC, Evans RK, Thurman RG. Alterations in nicotinamide and adenine nucleotide systems during mixed-function oxidation of p-nitroanisole in perfused livers from normal and phenobarbital-treated rats. *Biochem J*. 1977; 166(3): 583-592.
72. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015; 21(8): 895-905.
73. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(5): 590-593.
74. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(11): 2646-2661.

75. Reyes-Castillo Z, Valdés-Miramontes E, Llamas-Covarrubias M, Muñoz-Valle JF. Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance. *Clin Exp Med*. 2021; 21(1): 1-13.
76. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(4): 437-446.
77. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018; 320(13): 1360-1372.
78. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017; 46(2): 183-196.
79. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 3908061.
80. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020; 9(4): 880.
81. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998; 27 Suppl 1: S18-S24.
82. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(4 Suppl 55): S56-S61.
83. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther*. 2019; 41(7): 1246-1255.
84. Wu D, Luo Y, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol*. 2022; 13: 1051082.
85. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021; 10(3): 509.
86. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(1): 20-33.

87. Schotte H, Schlüter B, Drynda S, et al. Interleukin 10 promoter microsatellite polymorphisms are associated with response to long term treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(4): 575-581.
88. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019; 170(1): 1-16.
89. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am.* 1975; 57(7): 930-934.
90. Gerber NJ, Dixon ASJ. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Semin Arthritis Rheum.* 1974; 3(4): 323-348.
91. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(12): 1195-1202.
92. Atsü SS, Ayhan-Ardic F. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: A review. *Rheumatol Int.* 2006; 26(9): 781-787.
93. 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.
94. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med.* 2009; 29(3): 189-193.
95. 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.
96. 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.
97. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(2): 191-212.
98. 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.* 2003; 9(5): 296-305.
99. Kaye BR, Kaye RL, Bobrove A. Rheumatoid nodules. Review of the spectrum of associated conditions and proposal of a new classification, with a report of four seronegative cases. *Am J Med.* 1984; 76(2): 279-292.

100. Watts RA, Carruthers DM, Symmons DP, Scott DG. The incidence of rheumatoid vasculitis in the Norwich Health Authority. *Br J Rheumatol*. 1994; 33(9): 832-833.
101. Geirsson AJ, Sturfelt G, Truedsson L. Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46(10): 727-733.
102. Vollertsen RS, Conn DL, Ballard DJ, Ilstrup DM, Kazmar RE, Silverfield JC. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 1986; 65(6): 365-375.
103. Sanguenza OP, Caudell MD, Mengesha YM, et al. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(2): 251-257.
104. Hickman JG, Lazarus GS. Pyoderma gangrenosum: a reappraisal of associated systemic diseases. *Br J Dermatol*. 1980; 102(2): 235-237.
105. Scherbenske JM, Benson PM, Lupton GP, Samlaska CP. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1989; 125(8): 1105-1108.
106. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021; 48(1): 25-34.
107. Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol*. 2020; 40(2): 503-510.
108. Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, Dammacco F. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2022; 42(2): 689-711.
109. Chung JH, Van Stavern GP, Frohman LP, Turbin RE. Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci*. 2006; 244(1-2): 133-136.
110. Noguera-Pons R, Borrás-Blasco J, Romero-Crespo I, Antón-Torres R, Navarro-Ruiz A, González-Ferrandez JA. Optic neuritis with concurrent etanercept and isoniazid therapy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(12): 2131-2135.
111. Mejico LJ. Infliximab-associated retrobulbar optic neuritis. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(5): 793-794.

112. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 1999; 92(2): 153-160.
113. Khalaf W, Al-Rubaie HA, Shihab S. Studying anemia of chronic disease and iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis by iron status and circulating hepcidin. *Hematol Rep*. 2019; 11(1): 7708
114. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2010; 5(4): 286-291.
115. Quan LD, Thiele GM, Tian J, Wang D. The Development of Novel Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Expert Opin Ther Pat*. 2008; 18(7): 723-738.
116. Farr M, Scott DL, Constable TJ, Hawker RJ, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1983; 42(5): 545-549.
117. 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.
118. Gupta A, Abrahimi A, Patel A. Felty syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2021; 15(1): 273.
119. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(1): e28501.
120. Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2020; 6(4): 337-353.
121. Wang N, Zhang Q, Jing X, Guo J, Huang H, Xu Z. The Association Between MUC5B Mutations and Clinical Outcome in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Retrospective Exploratory Study in China. *Med Sci Monit*. 2020; 26: e920137.
122. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. *Rheumatoid Arthritis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

123. Laria A, Lurati AM, Zizzo G, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 837133.
124. Highton J, Hung N, Hessian P, Wilsher M. Pulmonary rheumatoid nodules demonstrating features usually associated with rheumatoid synovial membrane. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(5): 811-814.
125. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 35(6): 368-378.
126. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 1998; 50(3): 154-160.
127. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010; 29(12): 1395-1401.
128. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999; 106(5B): 13-24.
129. Laakso M, Mutru O, Isomäki H, Koota K. Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45(8): 663-667.
130. Dijkmans BA, van Rijthoven AW, Goei Thè HS, Boers M, Cats A. Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1992; 22(1): 30-36.
131. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(7): 679-690.
132. Castañeda S, González-Juanatey C, González-Gay MA. Sex and Cardiovascular Involvement in Inflammatory Joint Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(3): 278-292.
133. Makavos G, Varoudi M, Papangelopoulou K, et al. Echocardiography in Autoimmune Rheumatic Diseases for Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Complications. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56(9): 445.

134. Pascale V, Finelli R, Giannotti R, et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5867.
135. Patel KHK, Jones TN, Sattler S, Mason JC, Ng FS. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 319(5): 1008-1020.
136. Ferreira MB, Fonseca T, Costa R, et al. Prevalence, risk factors and proteomic bioprofiles associated with heart failure in rheumatoid arthritis: The RA-HF study. *Eur J Intern Med*. 2021; 85: 41-49.
137. Abdulqader Y, Al-Ani M, Parperis K. Rheumatoid vasculitis: early presentation of rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016: 217557.
138. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(5): 890-899.
139. Cojocaru M, Cohocaru IM, Chico B. New insight into the rheumatoid vasculitis. *Rom J Intern Med*. 2015; 53(2): 128-132.
140. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(1): 63-70.
141. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39(2): 266-271.
142. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Neurologic manifestations of Rheumatoid arthritis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 20. McGraw-Hill Education; 2020: 2527-2528.
143. de Araújo Pereira, F., de Almeida Lourenço, M. & de Assis, M.R. Evaluation of peripheral neuropathy in lower limbs of patients with rheumatoid arthritis and its relation to fall risk. *Adv Rheumatol*. 2022; 62(1): 9.
144. Golding DN. Rheumatoid neuropathy. *Br Med J*. 1971; 2(5754): 169.
145. Burns TM, Schaublin GA, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Neurol Clin*. 2007; 25(1): 89-113.
146. Salih AM, Nixon NB, Gagan RM, et al. Anti-ganglioside antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by peripheral neuropathy. *Br J Rheumatol*. 1996; 35(8): 725-731.

147. Bayrak AO, Durmus D, Durmaz Y, Demir I, Canturk F, Onar MK. Electrophysiological assessment of polyneuropathic involvement in rheumatoid arthritis: relationships among demographic, clinical and laboratory findings. *Neurol Res.* 2010; 32(7): 711-714.
148. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(7): 841-844.
149. Albani G, Ravaglia S, Cavagna L, Caporali R, Montecucco C, Mauro A. Clinical and electrophysiological evaluation of peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Peripher Nerv Syst.* 2006; 11(2): 174-175.
150. Lang AH, Kalliomäki JL, Puusa A, Halonen JP. Sensory neuropathy in rheumatoid arthritis: an electroneurographic study. *Scand J Rheumatol.* 1981; 10(2): 81-84.
151. Sivri A, Güler-Uysal F. The electroneurophysiological evaluation of rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 1998; 17(5): 416-418.
152. Aktekin LA, Gözlükaya H, Bodur H, Borman P, Köz Ö. Peripheral Neuropathy in Rheumatoid Arthritis Patients: An Electroneurophysiological Study. *Arch Rheumatol.* 2009; 24(2): 062-066.
153. Laiho K, Kaarela K, Kauppi M. Cervical spine disorders in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *Clin Rheumatol.* 2002;21(3):227-230.
154. Schuster S, Braass H, Iking-Konert C, et al. Rheumatoid meningitis: A rare cause of aseptic meningitis with frequently stroke-like episodes. *Neurol Clin Pract.* 2018; 8(5): 451-455.
155. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2009; 8(7): 569-572.
156. Maule S, Quadri R, Mirante D, et al. Autonomic nervous dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA): possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clin Exp Immunol.* 1997; 110(3): 423-427.
157. Aggarwal D, Singla S. Prevalence of Autonomic Neuropathy in Patients of Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Severity. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(4): OC09-OC13.

158. Attal N, Masselin-Dubois A, Martinez V, et al. Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*. 2014; 137(Pt 3): 904-917.
159. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther*. 2019; 41(7): 1246-1255.
160. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Myasoedova E, Davis JM 3rd. Comorbidities As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis and Their Accrual After Diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(12): 2488-2498.
161. Austad C, Kvien TK, Olsen IC, Uhlig T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis is related to fatigue, disease activity, and other patient-reported outcomes. *Scand J Rheumatol*. 2017; 46(2): 95-103.
162. Yan X, Xu Z, Li S, Yan L, Lyu G, Wang Z. Establishment and verification of an osteoporosis risk model in patients with rheumatoid arthritis: a valuable new model. *Arch Osteoporos*. 2021; 16(1): 3.
163. Cioffi G, Viapiana O, Tarantini L, et al. Clinical profile and outcome of patients with chronic inflammatory arthritis and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(4): 863-874.
164. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3): 315-324.
165. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(9): 2569-2581.
166. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2014; 48-49: 26-30.
167. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011; 84(11): 1245-1252.
168. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(4): 392-398.

169. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis. Rosen and Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult: Fifth Edition. Published online January 10, 2023.
170. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(2): 380-386.
171. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998; 101(1): 273-281.
172. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(4): 437-446.
173. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(2): 196-201.
174. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5 Suppl 39): 93-99.
175. Kolflaath J. Re: VAS--visuell analog skala [Re: VAS--visual analog scale]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2014; 134(10): 1019.
176. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(9): 2625-2636.
177. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018; 27(6): 501-507.
178. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 948-959.
179. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6): 964-975.

180. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther*. 2017; 4(2): 247-261.
181. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol*. 2015; 72(12): 1510-1518.
182. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020; 102(12): 732-739.
183. Poncelet AN. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. *Am Fam Physician*. 1998; 57(4): 755-764.
184. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010; 81(7): 887-892.
185. Jones MR, Urits I, Wolf J, et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020; 15(1): 38-48.
186. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002; 324(7335): 466-469.
187. Gondim FAA, Barreira AA, Claudino R, et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76(3): 200-208.
188. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012; 11(6): 521-534
189. Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, Sahenk Z, Nagaraja HN, Kissel JT. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology*. 2003; 61(5): 623-630.
190. McGonagle TK, Levine SR, Donofrio PD, Albers JW. Spectrum of patients with EMG features of polyradiculopathy without neuropathy. *Muscle Nerve*. 1990; 13(1): 63-69.
191. Winer JB. Guillain-Barré syndrome. *BMJ*. 2008; 337: a671.
192. Gutiérrez J, Sandoval H, Pérez-Neri I, Arauz A, López-Hernández JC, Pineda C. Advances in imaging technologies for the assessment of peripheral neuropathies in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021; 41(3): 519-528.

193. Santha M, Durham HD, Vigh L, Prodromou C. Editorial: The Role of Heat Shock Proteins in Neuroprotection. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 1227.
194. Scieglinska D, Krawczyk Z, Sojka DR, Gogler-Pigłowska A. Heat shock proteins in the physiology and pathophysiology of epidermal keratinocytes. *Cell Stress Chaperones*. 2019; 24(6): 1027-1044.
195. Rajaiah R, Moudgil KD. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2009; 8(5): 388-393.
196. Spierings J, van Eden W. Heat shock proteins and their immunomodulatory role in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(2): 198-208.
197. Bakthisaran R, Tangirala R, Rao ChM. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1854(4): 291-319.
198. Vidyasagar A, Wilson NA, Djamali A. Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5(1): 7.
199. Dukay B, Csoboz B, Tóth ME. Heat-Shock Proteins in Neuroinflammation. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 920.
200. Martin-Ventura JL, Duran MC, Blanco-Colio LM, et al. Identification by a differential proteomic approach of heat shock protein 27 as a potential marker of atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110(15): 2216-2219.
201. Charette SJ, Landry J. The interaction of HSP27 with Daxx identifies a potential regulatory role of HSP27 in Fas-induced apoptosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 926: 126-131.
202. Wyatt S, Mailhos C, Latchman DS. Trigeminal ganglion neurons are protected by the heat shock proteins hsp70 and hsp90 from thermal stress but not from programmed cell death following nerve growth factor withdrawal. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996; 39(1-2): 52-56.
203. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones*. 2005; 10(2): 86-103.

204. Kang SH, Kang KW, Kim KH, et al. Upregulated HSP27 in human breast cancer cells reduces Herceptin susceptibility by increasing Her2 protein stability. *BMC Cancer*. 2008; 8: 286.
205. Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci*. 2006; 31(3): 164-172.
206. Pourhamidi, K., Dahlin, L.B., Boman, K. et al. Heat shock protein 27 is associated with better nerve function and fewer signs of neuropathy. *Diabetologia*. 2011; 54: 3143–3149
207. Cai L, Ma X, Liu S, et al. Effects of upregulation of Hsp27 expression on oocyte development and maturation derived from polycystic ovary syndrome. 2013; 8(12): e83402.
208. Feng JT, Liu YK, Song HY, et al. Heat-shock protein 27: A potential biomarker for hepatocellular carcinoma identified by serum proteome analysis. *Proteomics*. 2005; 5(17): 4581-4588.
209. Melle C, Ernst G, Escher N, et al. Protein profiling of microdissected pancreas carcinoma and identification of HSP27 as a potential serum marker. *Clin Chem*. 2007; 53(4): 629-635.
210. Gruden G, Barutta F, Catto I, et al. Serum levels of heat shock protein 27 in patients with acute ischemic stroke. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18(4): 531-533.
211. Korngut L, Ma CH, Martinez JA, et al. Overexpression of human HSP27 protects sensory neurons from diabetes. *Neurobiol Dis*. 2012; 47(3): 436-443.
212. Pivovarova A V., Chebotareva NA, Chernik IS, Gusev NB, Levitsky DI. Small heat shock protein Hsp27 prevents heat-induced aggregation of F-actin by forming soluble complexes with denatured actin. *FEBS J*. 2007; 274(22): 5937-5948.
213. Fouani M, Basset CA, Mangano GD, et al. Heat Shock Proteins Alterations in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5).
214. Broadie KS, Richmond JE. Establishing and sculpting the synapse in *Drosophila* and *C. elegans*. *Curr Opin Neurobiol*. 2002; 12(5): 491-498.

215. Ackermann F, Waites CL, Garner CC. Presynaptic active zones in invertebrates and vertebrates. *EMBO Rep.* 2015; 16(8): 923-938.
216. Haucke V, Neher E, Sigrist SJ. Protein scaffolds in the coupling of synaptic exocytosis and endocytosis. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12(3): 127-138.
217. Zeng M, Chen X, Guan D, et al. Reconstituted Postsynaptic Density as a Molecular Platform for Understanding Synapse Formation and Plasticity. *Cell.* 2018; 174(5): 1172-1187.e16.
218. Stryker E, Johnson KG. LAR, liprin alpha and the regulation of active zone morphogenesis. *J Cell Sci.* 2007; 120(Pt 21): 3723-3728.
219. Zürner M, Schoch S. The mouse and human Liprin-alpha family of scaffolding proteins: genomic organization, expression profiling and regulation by alternative splicing. *Genomics.* 2009; 93(3): 243-253.
220. Serra-Pagès C, Medley QG, Tang M, Hart A, Streuli M. Liprins, a family of LAR transmembrane protein-tyrosine phosphatase-interacting proteins. *J Biol Chem.* 1998; 273(25): 15611-15620.
221. Kittelmann M, Hegermann J, Goncharov A, et al. Liprin- α /SYD-2 determines the size of dense projections in presynaptic active zones in *C. elegans*. *J Cell Biol.* 2013; 203(5): 849-863.
222. de Curtis I. Function of liprins in cell motility. *Exp Cell Res.* 2011; 317(1): 1-8.
223. Asperti C, Astro V, Totaro A, Paris S, de Curtis I. Liprin-alpha1 promotes cell spreading on the extracellular matrix by affecting the distribution of activated integrins. *J Cell Sci.* 2009; 122(Pt 18): 3225-3232.
224. Spangler SA, Jaarsma D, De Graaff E, Wulf PS, Akhmanova A, Hoogenraad CC. Differential expression of liprin- α family proteins in the brain suggests functional diversification. *J Comp Neurol.* 2011; 519(15): 3040-3060.
225. Shen JC, Unoki M, Ythier D, et al. Inhibitor of growth 4 suppresses cell spreading and cell migration by interacting with a novel binding partner, liprin alpha1. *Cancer Res.* 2007; 67(6): 2552-2558.
226. Buraschi S, Neill T, Xu SQ, et al. Progranulin/EphA2 axis: A novel oncogenic mechanism in bladder cancer. *Matrix Biol.* 2020; 93: 10-24.

227. Pehkonen H, Lento M, Von Nandelstadh P, et al. Liprin- α 1 modulates cancer cell signaling by transmembrane protein CD82 in adhesive membrane domains linked to cytoskeleton. *Cell Commun Signal*. 2018; 16(1).
228. Mana G, Clapero F, Panieri E, et al. PPFIA1 drives active α 5 β 1 integrin recycling and controls fibronectin fibrillogenesis and vascular morphogenesis. *Nature Communications* 2016 7:1. 2016; 7(1): 1-20.
229. Wei H, Sundararaman A, Dickson E, et al. Characterization of the polarized endothelial secretome. *FASEB J*. 2019; 33(11): 12277-12287.
230. Pehkonen H, Von Nandelstadh P, Karhemo PR, et al. Liprin- α 1 is a regulator of vimentin intermediate filament network in the cancer cell adhesion machinery. *Sci Rep*. 2016; 6.
231. Astro V, Asperti C, Cangi G, Doglioni C, De Curtis I. Liprin- α 1 regulates breast cancer cell invasion by affecting cell motility, invadopodia and extracellular matrix degradation. *Oncogene*. 2011; 30(15): 1841-1849.
232. Tan KD, Zhu Y, Tan HK, et al. Amplification and overexpression of PPFIA1, a putative 11q13 invasion suppressor gene, in head and neck squamous cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008; 47(4): 353-362.
233. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012; 10(1): 239.
234. Whittemore SR, Seiger A. The expression, localization and functional significance of beta-nerve growth factor in the central nervous system. *Brain Res*. 1987; 434(4): 439-464.
235. Scott SA, Mufson EJ, Weingartner JA, Skau KA, Crutcher KA. Nerve growth factor in Alzheimer's disease: increased levels throughout the brain coupled with declines in nucleus basalis. *J Neurosci*. 1995; 15(9): 6213-6221.
236. Ioannou MS, Fahnestock M. ProNGF, but Not NGF, Switches from Neurotrophic to Apoptotic Activity in Response to Reductions in TrkA Receptor Levels. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3).
237. Niederhauser O, Mangold M, Schubnel R, Kusznir EA, Schmidt D, Hertel C. NGF ligand alters NGF signaling via p75(NTR) and trkA. *J Neurosci Res*. 2000; 61(3): 263-272.

238. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP, Weltman H, Farber EM. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *Arch Dermatol Res.* 2001; 293(6): 291-295.
239. Dissen GA, Newman Hirshfield A, Malamed S, Ojeda SR. Expression of neurotrophins and their receptors in the mammalian ovary is developmentally regulated: changes at the time of folliculogenesis. *Endocrinology.* 1995; 136(10): 4681-4692.
240. Otten U, Ehrhard P, Peck R. Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86(24): 10059-10063.
241. Scuri M, Samsell L, Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010; 9(3): 173-180.
242. Seidel MF, Herguijuela M, Forkert R, Otten U. Nerve growth factor in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40(2): 109-126.
243. Dicou E, Hurez D, Nerrière V. Natural autoantibodies against the nerve growth factor in autoimmune diseases. *J Neuroimmunol.* 1993; 47(2): 159-167.
244. Chen JC, Lin BB, Hu HW, et al. NGF accelerates cutaneous wound healing by promoting the migration of dermal fibroblasts via the PI3K/Akt-Rac1-JNK and ERK pathways. *Biomed Res Int.* 2014; 2014.
245. Romon R, Adriaenssens E, Lagadec C, Germain E, Hondermarck H, Le Bourhis X. Nerve growth factor promotes breast cancer angiogenesis by activating multiple pathways. *Mol Cancer.* 2010; 9: 157.
246. McGregor LM, McCune BK, Graff JR, et al. Roles of trk family neurotrophin receptors in medullary thyroid carcinoma development and progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(8): 4540-4545.
247. Ricci A, Greco S, Mariotta S, et al. Neurotrophins and neurotrophin receptors in human lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001; 25(4): 439-446.
248. Zhu Z, Friess H, diMola FF, et al. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(8): 2419-2428.

249. Weeraratna AT, Arnold JT, George DJ, DeMarzo A, Isaacs JT. Rational basis for Trk inhibition therapy for prostate cancer. *Prostate*. 2000; 45(2): 140-148.
250. Dolle L, Adriaenssens E, Yazidi-Belkoura I, Bourhis X, Nurcombe V, Hondermarck H. Nerve growth factor receptors and signaling in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2004; 4(6): 463-470.
251. Levi-Montalcini R, Dal Toso R, della Valle F, Skaper SD, Leon A. Update of the NGF saga. *J Neurol Sci*. 1995; 130(2): 119-127.
252. Riaz SS, Tomlinson DR. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: pharmacological strategies. *Prog Neurobiol*. 1996; 49(2): 125-143.
253. Fernyhough P, Diemel LT, Brewster WJ, Tomlinson DR. Altered neurotrophin mRNA levels in peripheral nerve and skeletal muscle of experimentally diabetic rats. *J Neurochem*. 1995; 64(3): 1231-1237.
254. Faradji V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 1990; 81(5): 402-406.
255. Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, Federoff H, Kessler JA. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. *Brain Res*. 1994; 634(1): 7-12.
256. Apfel SC. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *Int Rev Neurobiol*. 2002; 50: 393-413.
257. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. NGF Study Group. *Neurology*. 1998; 51(3): 695-702.
258. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. AIDS Clinical Trials Group Team 291. *Neurology*. 2000; 54(5):1080-1088.
259. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol*. 2004; 15(9):1439-1442.
260. Konings PN, Makkink WK, van Delft AM, Ruigt GS. Reversal by NGF of cytostatic drug-induced reduction of neurite outgrowth in rat dorsal root ganglia in vitro. *Brain Res*. 1994; 640(1-2):195-204.

261. Apfel SC, Arezzo JC, Lipson L, Kessler JA. Nerve growth factor prevents experimental cisplatin neuropathy. *Ann Neurol.* 1992; 31(1): 76-80.
262. Aarão TLS, de Sousa JR, Falcão ASC, Falcão LFM, Quaresma JAS. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Front Immunol.* 2018; 9: 939.
263. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res.* 2016; 9: 373-383.
264. Holtzman DM, Sheldon RA, Jaffe W, Cheng Y, Ferriero DM. Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol.* 1996; 39(1): 114-122.
265. Chiaretti A, Piastra M, Polidori G, et al. Correlation between neurotrophic factor expression and outcome of children with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2003; 29(8): 1329-1338.
266. Lappalainen R, Lindholm D, Riikonen R. Low levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of children with Rett syndrome. *J Child Neurol.* 1996; 11(4): 296-300.
267. Colafrancesco V, Parisi V, Sposato V, et al. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma.* 2011; 20(2): 100-108.
268. Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(32): 13469-13474.
269. Lambiase A, Coassin M, Tirassa P, Mantelli F, Aloe L. Nerve growth factor eye drops improve visual acuity and electrofunctional activity in age-related macular degeneration: a case report. *Ann Ist Super Sanita.* 2009; 45(4): 439-442.
270. Chiaretti A, Falsini B, Servidei S, Marangoni D, Pierri F, Riccardi R. Nerve growth factor eye drop administration improves visual function in a patient with optic glioma. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011; 25(4): 386-390.
271. Falsini B, Iarossi G, Chiaretti A, et al. NGF eye-drops topical administration in patients with retinitis pigmentosa, a pilot study. *J Transl Med.* 2016; 14(1).

272. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: Focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25(2): 77-107.
273. Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, Konnerth A. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature.* 1999; 401(6756): 918-921.
274. de Assis GG, de Almondes KM. Exercise-dependent BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of Cognitive Decline. A Systematic Review. *Front Psychol.* 2017; 8:584.
275. Klein AB, Williamson R, Santini MA, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(3): 347-353.
276. Deng P, Anderson JD, Yu AS, Annett G, Fink KD, Nolta JA. Engineered BDNF producing cells as a potential treatment for neurologic disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2016; 16(8): 1025.
277. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem.* 2008; 89(3): 312-323.
278. Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Rev.* 2000; 33(2-3): 199-227.
279. Autry AE, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev.* 2012; 64(2): 238.
280. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol.* 2010; 70(5): 289-297.
281. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology (Berl).* 2013; 227(1): 93-100.
282. Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Food Intake Regulation, and Obesity. *Arch Med Res.* 2011; 42(6): 482-494.
283. Zuccato C, Cattaneo E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Prog Neurobiol.* 2007; 81(5-6): 294-330.

284. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol.* 2008; 85(3): 297-317.
285. Li L, Yu T, Yu L, Li H, Liu Y, Wang D. Exogenous brain-derived neurotrophic factor relieves pain symptoms of diabetic rats by reducing excitability of dorsal root ganglion neurons. *Int J Neurosci.* 2016; 126(8): 749-758.
286. Liu B, Liu Y, Li S, Chen P, Zhang J, Feng L. BDNF promotes mouse follicular development and reverses ovarian aging by promoting cell proliferation. *J Ovarian Res.* 2023; 16(1): 83.
287. Tanaka K, Okugawa Y, Toiyama Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced tropomyosin-related kinase B (Trk B) signaling is a potential therapeutic target for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer. *PLoS One.* 2014; 9(5).
288. Steinkamp M, Schulte N, Spaniol U, et al. Brain derived neurotrophic factor inhibits apoptosis in enteric glia during gut inflammation. *Med Sci Monit.* 2012; 18(4).
289. Sochal M, Ditmer M, Gabryelska A, Białasiewicz P. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Immune-Related Diseases: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022; 11(20): 6023.
290. Grider JR, Piland BE, Gulick MA, Qiao LY. Brain-derived neurotrophic factor augments peristalsis by augmenting 5-HT and calcitonin gene-related peptide release. *Gastroenterology.* 2006; 130(3): 771-780.
291. Wang P, Du C, Chen FX, et al. BDNF contributes to IBS-like colonic hypersensitivity via activating the enteroglia-nerve unit. *Sci Rep.* 2016;6.
292. Yu YB, Zuo XL, Zhao QJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2012; 61(5): 685-694.
293. Nociti V, Romozzi M. The Role of BDNF in Multiple Sclerosis Neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(9): 8447.
294. Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, et al. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(3).

295. Cheon YH, Lee SG, Kim M, et al. The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun*. 2018; 73: 274-281.
296. Grimsholm O, Rantapää-Dahlqvist S, Dalén T, Forsgren S. BDNF in RA: downregulated in plasma following anti-TNF treatment but no correlation with inflammatory parameters. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(10): 1289-1297.
297. Lai NS, Yu HC, Huang Tseng HY, Hsu CW, Huang H Bin, Lu MC. Increased Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Contribute to Inflammatory Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 1-15.
298. Monteiro BC, Monteiro S, Candida M, et al. Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2017; 13(1): 213.
299. Lambuk L, Mohd Lazaldin MA, Ahmad S, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Neuroprotection in Glaucoma: A Review of Current State of the Art. *Front Pharmacol*. 2022; 13.
300. Gustafsson D, Klang A, Thams S, Rostami E. The Role of BDNF in Experimental and Clinical Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(7).
301. Song QX, Chermansky CJ, Birder LA, Li L, Damaser MS. Brain-derived neurotrophic factor in urinary continence and incontinence. *Nat Rev Urol*. 2014; 11(10): 579.
302. Singh A, Singh J, Rattan S. Evidence for the presence and release of BDNF in the neuronal and non-neuronal structures of the internal anal sphincter. *Neurogastroenterol Motil*. 2022; 34(4): e14099.
303. Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al. Recombinant human neurotrophic factors accelerate colonic transit and relieve constipation in humans. *Gastroenterology*. 2000; 119(1): 41-50.
304. Azoulay D, Lavie D, Horowitz N, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy is related to altered levels of brain-derived neurotrophic factor in the peripheral blood of patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2014; 164(3): 454-456.

305. Kim SH, Kim KH, Hyun JW, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker for monitoring and predicting paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with gynecological cancers. *Front Oncol.* 2022; 12: 942960.
306. Filimonova T, Karakulova Y. Tropomyosin receptor kinase B-mediated signaling in integration of neuropathic pain and obesity in diabetic polyneuropathy. *Einstein (Sao Paulo).* 2021; 19
307. An J, Zhang X, Jia K, et al. Trichostatin A increases BDNF protein expression by improving XBP-1s/ATF6/GRP78 axis in Schwann cells of diabetic peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother.* 2021;133.
308. Yagi H, Ohkawara B, Nakashima H, et al. Zonisamide Enhances Neurite Elongation of Primary Motor Neurons and Facilitates Peripheral Nerve Regeneration In Vitro and in a Mouse Model. *PLoS One.* 2015; 10(11).
309. da Silva MP, Cedraz-Mercez PL, Varanda WA. Effects of nitric oxide on magnocellular neurons of the supraoptic nucleus involve multiple mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2014; 47(2): 90
310. Wennmalm Å, Benthin G, Edlund A, et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res.* 1993; 73(6): 1121-1127.
311. Tsikas D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 851(1-2): 51-70.
312. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1411(2-3): 273-289.
313. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007; 87(1): 315-424.
314. Luo Y, Zhu Y, Basang W, Wang X, Li C, Zhou X. Roles of Nitric Oxide in the Regulation of Reproduction: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12.

315. Ghasemi A, Zahediasl S. Is nitric oxide a hormone? Iran Biomed J. 2011; 15(3): 59-65.
316. Herrero M, Lamirande E, Gagnon C. Nitric oxide is a signaling molecule in spermatozoa. Curr Pharm Des. 2003; 9(5): 419-425.
317. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. J Gastroenterol. 2003; 38(5): 421-430.
318. Savidge TC. S-nitrosothiol signals in the enteric nervous system: lessons learnt from big brother. Front Neurosci. 2011; 5: 31.
319. Surendran S, Kondapaka SB. Altered expression of neuronal nitric oxide synthase in the duodenum longitudinal muscle-myenteric plexus of obesity induced diabetes mouse: implications on enteric neurodegeneration. Biochem Biophys Res Commun. 2005; 338(2): 919-922.
320. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. Int J Mol Sci. 2018; 19(9).
321. Gluvic ZM, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, et al. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020; 124: 109881.
322. Kotsiou OS, Gourgoulialis KI, Zarogiannis SG. The role of nitric oxide in pleural disease. Respir Med. 2021; 179.
323. Kalyanaraman H, Schall N, Pilz RB. Nitric Oxide and Cyclic GMP Functions in Bone. Nitric Oxide. 2018; 76: 62.
324. Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. Trends Pharmacol Sci. 2015; 36(8): 524-536.
325. Sugiura H, Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. Nitric Oxide. 2011; 25(2): 138-144.
326. Esplugues JV. NO as a signalling molecule in the nervous system. Br J Pharmacol. 2002; 135(5): 1079-1095.
327. Niedbala W, Cai B, Liew FY. Role of nitric oxide in the regulation of T cell functions. Ann Rheum Dis. 2006; 65
328. Nagy G, Koncz A, Telarico T, et al. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2010; 12(3): 210.

329. Salimian Rizi B, Achreja A, Nagrath D. Nitric oxide-the forgotten child of tumor metabolism. *Trends Cancer*. 2017; 3(9): 659.
330. Hu Y, Xiang J, Su L, Tang X. The regulation of nitric oxide in tumor progression and therapy. *J Int Med Res*. 2020; 48(2).
331. Chachlaki K, Prevot V. Nitric oxide signalling in the brain and its control of bodily functions. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(24): 5437.
332. Tripathi MK, Kartawy M, Amal H. The role of nitric oxide in brain disorders: Autism spectrum disorder and other psychiatric, neurological, and neurodegenerative disorders. *Redox Biol*. 2020; 34: 101567.
333. Zhu HY, Hong FF, Yang SL. The Roles of Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway in the Pathology of Vascular Dementia and Related Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9).
334. Monnier A, Prigent-Tessier A, Quirié A, et al. Brain-derived neurotrophic factor of the cerebral microvasculature: a forgotten and nitric oxide-dependent contributor of brain-derived neurotrophic factor in the brain. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017; 219(4): 790-802.
335. Tabatabaei MS, Ahmed M. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Methods Mol Biol*. 2022; 2508: 115-134.
336. Hornbeck P V. Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *Curr Protoc Immunol*. 2015; 110: 2.1.1-2.1.23.
337. Rajeshwari B, Kumar S. Rheumatoid Neuropathy: A Brief Overview. *Cureus*. 2023; 15(1).
338. Sim MK, Kim DY, Yoon J, Park DH, Kim YG. Assessment of Peripheral Neuropathy in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Complain of Neurologic Symptoms. *Ann Rehabil Med*. 2014; 38(2): 249.
339. Hart FD, Golding JR. Rheumatoid neuropathy. *Br Med J*. 1960; 1(5186): 1594-1600.
340. Biswas M, Chatterjee A, Ghosh SK, Dasgupta S, Ghosh K, Ganguly PK. Prevalence, types, clinical associations, and determinants of peripheral neuropathy in rheumatoid patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14(3): 194.

341. Bharadwaj A, Haroon N. Interstitial lung disease and neuropathy as predominant extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2005; 11(10): 498-502.
342. Mold JW, Vesely SK, Keyl BA, Schenk JB, Roberts M. The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients. *J Am Board Fam Pract.* 2004; 17(5): 309-318.
343. El M, Ashour S, Moustafa H, Ahmed I. Altered levels of soluble adhesion molecules in patients with rheumatoid arthritis complicated by peripheral neuropathy. *J Rheumatol.* 2002; 29(1).
344. Kaeley N, Ahmad S, Pathania M, Kakkar R. Prevalence and patterns of peripheral neuropathy in patients of rheumatoid arthritis. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8(1): 22.
345. Thomas G, Maria SG, Udas G, et al. Proportion of Peripheral Neuropathy in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis-A Single Centre Retrospective Observational Study. *JK Science: Journal of Medical Education & Research.* 2022; 24(2): 89-93.
346. Li Y, Jiang L, Zhang Z, et al. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients with peripheral neuropathy and potential related risk factors. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(8): 2099-2107.
347. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, et al. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2001; 49: 217-220.
348. Bruinsma IB, de Jager M, Carrano A, et al. Small Heat Shock Proteins Induce a Cerebral Inflammatory Reaction. *The Journal of Neuroscience.* 2011; 31(33): 11992.
349. Alford KA, Glennie S, Turrell BR, Rawlinson L, Saklatvala J, Dean JLE. Heat shock protein 27 functions in inflammatory gene expression and transforming growth factor-beta-activated kinase-1 (TAK1)-mediated signaling. *J Biol Chem.* 2007; 282(9): 6232-6241.
350. Batulan Z, Pulakazhi Venu VK, Li Y, et al. Extracellular Release and Signaling by Heat Shock Protein 27: Role in Modifying Vascular Inflammation. *Front Immunol.* 2016;7

351. Laudanski K, De A, Miller-Graziano C. Exogenous heat shock protein 27 uniquely blocks differentiation of monocytes to dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2007; 37(10): 2812-2824.
352. Sedlackova L, Sosna A, Vavrincova P, et al. Heat shock protein gene expression profile may differentiate between rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and healthy controls. *Scand J Rheumatol.* 2011; 40(5): 354-357.
353. Gruden G, Bruno G, Chaturvedi N, et al. Serum Heat Shock Protein 27 and Diabetes Complications in the EURODIAB Prospective Complications Study: A Novel Circulating Marker for Diabetic Neuropathy. *Diabetes.* 2008; 57(7): 1966.
354. Bason C, Barbieri A, Martinelli N, et al. Identification of a Novel Serological Marker in Seronegative Rheumatoid Arthritis Using the Peptide Library Approach. *Front Immunol.* 2021;12.
355. Spangler SA, Schmitz SK, Kevenaar JT, et al. Liprin- α 2 promotes the presynaptic recruitment and turnover of RIM1/CASK to facilitate synaptic transmission. *J Cell Biol.* 2013; 201(6): 915-928.
356. Xie X, Liang M, Yu C, Wei Z. Liprin- α -Mediated Assemblies and Their Roles in Synapse Formation. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9.
357. Huang H, Lin X, Liang Z, et al. Cdk5-dependent phosphorylation of liprin α 1 mediates neuronal activity-dependent synapse development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 ;114(33): 6992-7001.
358. Bernadzki KM, Gawor M, Pęziński M, et al. Liprin- α -1 is a novel component of the murine neuromuscular junction and is involved in the organization of the postsynaptic machinery. *Sci Rep.* 2017;7(1).
359. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Atkuri KR, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Nerve growth factor: A key local regulator in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(11): 3243-3252.
360. Dicou E, Masson C, Jabbour W, Nerriere V. Increased frequency of NGF in sera of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Neuroreport.* 1993; 5(3): 321-324.

361. Decroli E, Manaf A, Syahbuddin S, Syafrita Y, Dillasamola D. The Correlation between Malondialdehyde and Nerve Growth Factor Serum Level with Diabetic Peripheral Neuropathy Score. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7(1): 103-106.
362. Sun Q, Tang DD, Yin EG, et al. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5943-5950.
363. De Santis S, Pace A, Bove L, et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(1): 90-95.
364. Youk J, Kim YS, Lim JA, et al. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies. *PLoS One*. 2017;12(8).
365. Malgrange B, Delrée P, Rigo JM, Baron H, Moonen G. Image analysis of neuritic regeneration by adult rat dorsal root ganglion neurons in culture: quantification of the neurotoxicity of anticancer agents and of its prevention by nerve growth factor or basic fibroblast growth factor but not brain-derived neurotrophic factor or neurotrophin-3. *J Neurosci Methods*. 1994; 53(1): 111-122.
366. Cavaletti G, Pezzoni G, Pisano C, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor. *Neurosci Lett*. 2002; 322(2): 103-106.
367. Apfel SC, Lipton RB, Arezzo JC, Kessler JA. Nerve growth factor prevents toxic neuropathy in mice. *Ann Neurol*. 1991; 29(1): 87-90.
368. Tredici G, Braga M, Nicolini G, et al. Effect of recombinant human nerve growth factor on cisplatin neurotoxicity in rats. *Exp Neurol*. 1999; 159(2): 551-558.
369. Gautam S, Kumar M, Kumar U, Dada R. Effect of an 8-Week Yoga-Based Lifestyle Intervention on Psycho-Neuro-Immune Axis, Disease Activity, and Perceived Quality of Life in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*. 2020;11.

370. Del Porto F, Aloe L, Laganà B, Triaca V, Nofroni I, D'Amelio R. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blockers. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1069: 438-443.
371. Grimsholm O, Guo Y, Ny T, Forsgren S. Expression patterns of neurotrophins and neurotrophin receptors in articular chondrocytes and inflammatory infiltrates in knee joint arthritis. *Cells Tissues Organs.* 2008; 188(3): 299-309.
372. Rihl M, Kruithof E, Barthel C, et al. Involvement of neurotrophins and their receptors in spondyloarthritis synovitis: relation to inflammation and response to treatment. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(11): 1542-1549.
373. Szudy-Szczyrek A, Mlak R, Bury-Kamińska M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol.* 2020; 191(1): 77-89.
374. Wang Z, Li H. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2021;752.
375. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003; 112(2): 257-269.
376. Azoulay D, Leibovici A, Sharoni R, et al. Association between Met-BDNF allele and vulnerability to paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 153(3): 703-704.
377. Azoulay D, Abed S, Sfadi A, et al. Low brain-derived neurotrophic factor protein levels and single-nucleotide polymorphism Val66Met are associated with peripheral neuropathy in type II diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2020; 57(7): 891-898.
378. Azoulay D, Nasser R, Sharon R, et al. Brain derived neurotropic factor single nucleotide polymorphism Val66Met and serum protein levels are associated with development of vincristine-induced peripheral neuropathy in patients with lymphoma. *Br J Haematol.* 2019; 185(1): 175-177.
379. Azoulay D, Giryes S, Nasser R, Sharon R, Horowitz NA. Prediction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Lymphoma

- and Myeloma: the Roles of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels and A Gene Polymorphism. *J Clin Neurol.* 2019; 15(4): 511.
380. Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, et al. Brain-derived Neurotrophic Factor in the Aqueous Humor of Glaucoma Patients. *J Nippon Med Sch.* 2021; 88(2): 128-132.
381. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva N V. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Age-related Cataract. *Curr Eye Res.* 2018; 43(2): 224-231.
382. Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Heidari MH, Puyan S, Abasov F. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2011; 88(1): 80-85.
383. Fudalej E, Justyniarska M, Kasarekło K, Dziedziak J, Szaflik JP, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neuroprotective Factors of the Retina and Their Role in Promoting Survival of Retinal Ganglion Cells: A Review. *Ophthalmic Res.* 2021; 64(3): 345-355.
384. Gao H, Qiao X, Cantor LB, WuDunn D. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6): 797-803.
385. Martin KRG, Quigley HA, Zack DJ, et al. Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(10): 4357-4365.
386. Huang JB, Chen ZR, Yang SL, Hong FF. Nitric Oxide Synthases in Rheumatoid Arthritis. *Molecules.* 2023; 28(11).
387. Puliti M, Von Hunolstein C, Bistoni F, Orefici G, Tissi L. Inhibition of Nitric Oxide Synthase Exacerbates Group B Streptococcus Sepsis and Arthritis in Mice. *Infect Immun.* 2004; 72(8): 4891.
388. Garg N, Syngle A, Krishan P. Nitric Oxide: Link between Inflammation and Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Int J Angiol.* 2017; 26(3): 165.
389. Onur Ö, Akinci AS, Akbiyik F, Ünsal I. Elevated levels of nitrate in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2001; 20(4): 154-158.

390. Khojah HM, Ahmed S, Abdel-Rahman MS, Hamza AB. Reactive oxygen and nitrogen species in patients with rheumatoid arthritis as potential biomarkers for disease activity and the role of antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2016; 97: 285-291.
391. Ueki Y, Miyake S, Tominaga Y, Eguchi K. Increased nitric oxide levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996; 23(2): 230-236.
392. Farrell AJ, Blake DR, Palmer RMJ, Moncada S. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51(11): 1219-1222.
393. Choi JW. Nitric oxide production is increased in patients with rheumatoid arthritis but does not correlate with laboratory parameters of disease activity. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 336(1-2): 83-87.
394. Reddy SVB, Wanchu A, Khullar M, Govindrajan S, Bamberg P. Leflunomide reduces nitric oxide production in patients with active rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2005; 5(6): 1085-1090.
395. Yeo J, Lee YM, Lee J, et al. Nitric Oxide-Scavenging Nanogel for Treating Rheumatoid Arthritis. *Nano Lett*. 2019; 19(10): 6716-6724.
396. Lee YM, Lee S, Kim WJ. Nitric oxide scavengers based on o-phenylenediamine for the treatment of rheumatoid arthritis. *Biomater Sci*. 2023; 11(7): 2395-2404.
397. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Short-term effect of anti-TNF-alpha therapy on nitric oxide production in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(3): 452-458.
398. Hashemi G, Mirjalili M, Basiri Z, et al. A Pilot Study to Evaluate the Effects of Oral N-Acetyl Cysteine on Inflammatory and Oxidative Stress Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2019; 15(3): 246-253.
399. Zaichko K, Stanislavchuk M, Zaichko N. Circadian fluctuations of endothelial nitric oxide synthase activity in females with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2020; 40(4): 549-554.
400. Weinberg JB, Lang T, Wilkinson WE, Pisetsky DS, St. Clair EW. Serum, urinary, and salivary nitric oxide in rheumatoid arthritis: complexities of interpreting nitric oxide measures. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(5).

401. Cellek S, Anderson PN, Foxwell NA. Nitroergic neurodegeneration in cerebral arteries of streptozotocin-induced diabetic rats: a new insight into diabetic stroke. *Diabetes*. 2005; 54(1): 212-219.
402. Cellek S, Foxwell NA, Moncada S. Two phases of nitroergic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003; 52(9): 2353-2362.
403. Abdel-Wahhab KG, Daoud EM, El Gendy A, Mourad HH, Mannaa FA, Saber MM. Efficiencies of Low-Level Laser Therapy (LLLT) and Gabapentin in the Management of Peripheral Neuropathy: Diabetic Neuropathy. *Appl Biochem Biotechnol*. 2018; 186(1): 161-173.



7. EK

NÖROPATİK AĞRI SKORLAMASI DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions)

Hasta ile Görüşme

Soru 1. Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

Sorular	EVET	HAYIR
1.Yanma		
2.Ağrılı Soğuk Hissi		
3.Elektrik çarpması		

Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?

Sorular	EVET	HAYIR
4.Karıncalanma		
5.İğnelenme		
6.Hissizlik		
7.Kaşınma		

Hastanın Muayenesi

Soru 3. Ağrı; fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

Sorular	EVET	HAYIR
8.Dokunma Hipoestezisi		
9.İğne Hipoestezisi		

Soru 4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?

Sorular	EVET	HAYIR
10.Fırçalama		

Hastanın puanı: .../10

4/10 ve üstü nöropatik ağrı tanısı koydurur.