



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ TAKİBİNDE HASTALIK AKTİVİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM BETA 2 MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

**Dr. Helin YESİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK**

ADANA 2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ TAKİBİNDE HASTALIK AKTİVİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM BETA 2 MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

**Dr. Helin YESİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK**

ADANA 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk yılından itibaren beraber çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, mesleki bilgisiyle her zaman bana ışık tutan, tezimi planlamada ve yürütmede sonsuz anlayışını ve desteğini esirgemeyen, tecrübesiyle her zaman güvendiğim bir gölge bildiğim sevgili hocam, mentörüm Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK'e,

Uzmanlık yolundaki mesleki eğitimim ve öğretimimde üzerimde emeği geçen çok kıymetli hocalarıma,

Zorlu asistanlık sürecimde hastanemdeki ve şehrimdeki ailem olan, desteklerini ve güvenlerini asla eksiltmeyen eş kıdemlerime,

Ekip çalışmasını her haliyle güzel kılan değerli uzmanlarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerime ve personellerime,

Bugünlere gelebilmemdeki tüm zorlukları sevgi ve sabırla her adımda benimle paylaşan, verdiğim her kararda koşulsuz yanımda olan her zaman şanslı ve özel hissettiren canım aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Helin YESİN

ADANA, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit (RA).....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi ve Tarihçesi.....	2
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler	3
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	4
2.1.3.3. Cinsiyet ve Endokrin Faktörler.....	4
2.1.3.4. Enfeksiyonlar	5
2.1.3.5. Diğer Nedenler.....	5
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Klinik	8
2.1.5.1. Eklem Bulguları	9
2.1.5.2. Eklem Dışı Bulguları	10
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.7. Radyolojik Bulgular.....	14
2.1.8. Tanı	14
2.1.9. Hastalık Aktivasyonun Değerlendirilmesi.....	15
2.1.10. Tedavi	17
2.1.10.1. Nonfarmakolojik Tedavi.....	17
2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi.....	18
2.1.10.2.1. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	18

2.1.10.2.2. Glukokortikoidler.....	18
2.1.10.2.3. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar	19
2.1.10.2.4. Biyolojik DMARD'lar	20
2.1.10.2.5. Hedefe Yönelik Konvansiyonel Sentetik Ajanlar.....	22
2.2. Beta 2 Mikroglobulin.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışma Tasarımı	25
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER.....	53
8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı	53
8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu.....	54
9. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Romatoid artrit eklemler dışı tutulumlar.....	12
Tablo 2. 1987 ACR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri	15
Tablo 3. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri	15
Tablo 4. DAS-28, CDAI, SDAI hastalık aktivite cut-off değerlerine göre aktivasyon ve remisyon dağılımı.....	16
Tablo 5. Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi.....	28
Tablo 6. Hastaların Das 28, HAQ, CCP ve RF bulgularının incelenmesi.....	29
Tablo 7. Hastaların Das 28, Beta, Sedim, CRP, HAQ, N/L, CCP ve RF değerlerinin incelenmesi.....	29
Tablo 8. Hastaların DAS-28'in gruplara göre sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	30
Tablo 9. Hastaların DAS-28'in kategorik parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	30
Tablo 10. DAS-28 ESH aktivitesi üzerine etkili faktörlerin incelenmesi	31
Tablo 11. Das 28 üzerine etkili faktörlerin incelenmesi.....	32
Tablo 12. Hastaların β 2-M değerleri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	32
Tablo 13. Hastaların β 2-M değerleri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	34
Tablo 14. Hastaların CCP titrasyon kategorisi ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	35
Tablo 15. Hastaların CCP pozitifliği ile kategorik parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	35
Tablo 16. Hastaların β 2-M değerleri DAS 28 grupları ile ilişkin cut off değerinin incelenmesi	36
Tablo 17. Hastaların β 2-M ile belirlenen cut off değerlerine göre grupların ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	37
Tablo 18. Hastaların β 2-M ile belirlenen cut off değerlerine göre grupların kategorik parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	37
Tablo 19. Hastaların β 2-M değerinin HAQ Skor gruplarına ilişkin cut off değerinin incelenmesi.....	38
Tablo 20. Hastaların β 2-M değerleri ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Romatoid artrit'ten etkilenmemiş ve romatoid artrit'ten etkilenmiş eklem görüntüsü	7
Şekil 2. RA etyopatogenezi	8
Şekil 3. Hastaların β 2-M değerleri ile Das 28 sedim bulguları arasındaki ilişki	33
Şekil 4. Hastaların β 2-M değerleri ile CRP bulguları arasındaki ilişki	33
Şekil 5. Hastaların β 2-M mikroglobulin değerinin DAS 28 değeri açısından roc curve analizinin incelenmesi.....	36
Şekil 6. Hastaların β 2-M mikroglobulin değerinin HAQ skoru değeri açısından roc curve analizinin incelenmesi.....	39

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American College of Rheumatology
Anti-CCP/ACPA	: Anti Sitrüline Peptid/Protein Antikorları
CDAI	: Clinical Disease Activity Index
CRP	: C Reaktif Protein
DAS28	: Disease Activity Score 28
DIP	: Distal İnterfalangeal Eklem
DMARD	: Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: Human Lökosit Antijen
HTLV	: Human T Lenfotropik Virüs
IFN	: Interferon
IL	: İnterlökin
LEF	: Leflunamid
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal Eklem
MRG	: Manyetik Rezonans
MTF	: Metatarsofalangeal Eklem
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PG	: Prostoglandin
PIF	: Proksimal İnterfalangeal Eklem
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SDAI	: Simplified Disease Activity Index
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozus
TGF	: Tranforme Büyüme Faktörü
TNF	: Tumor Nekrozis Faktör

VAS : Visual Analog Scale
β2-M : Beta 2 Mikroglobulin



ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarının Takibinde Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesinde Serum Beta 2 Mikroglobulin Düzeylerinin Önemi

Amaç: Romatoid Artrit ilerleyici eklem hasarı ve yeti kaybına sebep olan multifaktöriyel, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı Romatoid Artrit hastalarında hastalık aktivitesi ile serum Beta 2 Mikroglobulin seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ağustos 2019 ve Nisan 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalına başvuran 119 RA hastası dahil edilmiştir. RA grubu 3 alt gruptan oluşmaktadır: DMARD tedavisine yeni başlanan, Biyolojik ajan tedavisine yeni başlanan ve aldığı mevcut tedavi ile remisyonda izlenen hastalar. Hastaların hastalık aktiviteleri değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerine ve Beta 2 Mikroglobulin düzeyine bakıldı. Hastalardan sağlık değerlendirme anketi doldurmaları istendi.

Bulgular: Beta 2 Mikroglobulin düzeyleri aktif gruplarda, remisyon grubundan belirgin olarak yüksekti. RA hastalık aktivasyon değerlendirmesinde diğer parametreler ile ilişkisi tüm gruplarda anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastalığın şiddetini tahmin etme konusunda belirlenen cut off değerine göre %66,67 sensitif, %75,61 spesifik olduğu görüldü. Bu etkinlik istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p>0,001$).

Sonuç: Serum Beta 2 Mikroglobulin seviyeleri RA hastalarında hastalık aktivitesini göstermekte kullanılabilir bir parametredir. Beta 2 Mikroglobulin diğer değişkenler göre CRP ile en güçlü korelasyonda olduğu gözlemlendi. Hastalık aktivitesini öngörmede kullanılabilir bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Beta 2 Mikroglobulin, Romatoid Artrit, Hastalık Aktivitesi

ABSTRACT

The Importance of Serum Beta 2 Microglobulin Levels in the Evaluation of Disease Activity in the Follow-up of Rheumatoid Arthritis Patients

Aim: Rheumatoid arthritis is a multifactorial, systemic, autoimmune disease that causes progressive joint damage and disability. The aim of this study is to research whether there is relationship between disease activity and serum beta microglobulin levels in patients with rheumatoid arthritis.

Material and method: The study included 119 RA patients who applied to the Rheumatology Department of Cukurova University Faculty of Medicine between August 2019 and April 2020. The RA group consist of 3 subgroups: patients with on-set of DMARD therapy, with new on-set of biological agent therapy and patients monitored in remission with current treatment. Disease activity of patients was evaluated. Laboratory parameters and beta 2 microglobulin were analyzed. Patients were asked to complete Health Assessment Questionnaire.

Results: Beta 2 microglobulin levels were significantly higher in active groups than remission group. In RA disease activation evaluation, its relationship with other parameters was found to be significant in all groups ($p < 0,05$) According to the cut off value determined to predict the severity of the disease. It was 66.67% sensitive and 75.61% specific. This activity was found to be statistically significant.

Discussion: Serum beta 2 microglobulin levels are a parameter that can be used to show disease activity in RA patients. Beta 2 microglobulin was observed to have the strongest correlation with crp among other parameters. B2 microglobulin may be useful parameter to predict disease activity.

Keywords: Beta 2 Microglobulin, Rheumatoid Arthritis, Disease Activity

1. GİRİŞ

Romatoid artrit erişkinlerde sık görülen, öncelikli olarak sinovyal dokuları hedef alan etyolojisi net olarak bilinmeyen kronik, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır.

Hastalığın eklem ağrısı, şişliği gibi bulgular dışında ciddi sakat bırakıcı özelliği mevcuttur. Fonksiyon bozukluğu, eklem kısıtlılığı ve sakatlığa yol açması nedeniyle RA'nın erken tedavi edilmesinin önemi son yıllarda özellikle vurgulanmaktadır. İdeal tedavi, semptomları geriletmenin yanında hastalığın sakatlıkla sonuçlanan uzun vadeli komplikasyonlarını da düzeltmelidir.

RA'nın etyopatogenezi diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde multifaktöryeldir. Beta 2 mikroglobulin çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA klas I molekülünün bir parçasıdır. HLA klas I molekülünün hafif zincirinde bulunur. Ağır zincir ayrıldıktan sonra serumda serbest monomer olarak dolaşır ve glomerüllerden filtre edildikten sonra, proksimal renal tübüllerde sırası ile reabsorbsiyon ve degradasyona uğrar. Beta 2 mikroglobulinin yapısı küçük polipeptit özelliğinde olup B ve T lenfositlerini de kapsayan bütün çekirdekli hücrelerin membranlarında, çeşitli biyolojik sıvılarda (serum, idrar, serebrospinal sıvı, tükürük, colostrum ve amniyotik sıvı) bulunmaktadır. Beta-2 mikroglobulin (β 2M) seviyesi malign durumların çoğunda ve böbrek yetersizliğinde önemli derecede artmaktadır. Otoimmün hastalıklarda lenfosit proliferasyonu ve aktivasyonu nedeniyle serum β 2M seviyelerinde artış gözlenebilir. Literatürde romatoid artritli (RA) hastaların serum ve sinoviyal sıvılarında, sjögren sendromlu hastaların ise serum ve tükürüklerinde artmış β 2M seviyeleri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı romatoid artrit hastalarında yüksek hastalık aktivitesi ile serum β 2M seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit (RA)

Romatoid artrit erişkinlerde sık görülen, öncelikli olarak sinovyal dokuları hedef alan etyolojisi net olarak bilinmeyen kronik, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın eklem ağrısı, şişliği gibi bulgular dışında ciddi sakat bırakıcı özelliği mevcuttur.¹

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit (RA) fiziksel işlevi ve yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilecek ağrılı, şişmiş eklemlerle karakterize yaygın bir sistemik inflamatuvar otoimmün hastalıktır. Kas-iskelet ağrısı, şişme ve sertlik belirtileri klinik uygulamada yaygındır, bu nedenle RA tanısı ve tedavisine aşina olmak çok önemlidir. RA'lı hastalar, genel popülasyondan daha ciddi enfeksiyon, solunum yolu hastalığı, osteoporoz, kardiyovasküler hastalık, kanser ve mortalite için daha büyük risk altındadır. Son yıllarda, erken tanı, agresif tedavi ve genişletilmiş hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların tedavi seçenekleri, RA'nın hem yönetimini hem de uzun vadeli prognozunu önemli ölçüde geliştirmiştir.¹

2.1.2. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi ve Tarihçesi

Romatoid artrit (RA) yıllık insidansının 100.000'de 40 civarında olduğu bildirilmiştir. Hastalık prevalansı Kafkasyalılarda yaklaşık yüzde 1'dir, ancak yüzde 0,1 (kırsal kesimde Afrika) ile yüzde 5 arasında (Pima, Blackfeet ve Chippewa Hintlilerinde) değişmektedir. Kadınlar erkeklerden iki ila üç kat daha fazla etkilenir.^{1,2}

RA her yaşta hastalarda ortaya çıkabilir. Zirve başlangıcı 50 ile 75 yaş arasındadır ve kadınlarda sürekli olarak daha yüksek oranlar olması nedeniyle, 65 yaş üstü kadınlarda RA prevalansı yüzde 5'e kadardır. Yetişkinlerde yaşam boyu RA riski, kadınlar için yüzde 3,6 (28'de 1) ve erkekler için yüzde 1,7'dir (59'da 1).^{3,4}

İnsanlarda bilinen ilk artrit bulguları, Amerika Birleşik Devletleri'nde Tennessee'de bulunan milattan önce 4500'lü yıllara ait iskeletlerde tespit edilmiştir. Amerikan yerlilerine ait bu iskeletlerde romatoid artrit bulgularına rastlanmıştır.

Milattan önce altıncı yüzyılda Hipokrat, romatizmal hastalıklar ile yoğun olarak uğraşmış, eklem ağrılarına beyinden eklemlere akan kötü vasıftaki sıvının neden olduğunu düşünerek eski Yunan dilinde akan sıvı anlamı taşıyan “rheuma” kelimesini kullanmış ve romatoid artritin isim babası olmuştur.

RA’ya ait tarih öncesi kanıtlar bulunmuşsa da hastalığın diğer kronik artropatilerden ayırt edilebilmesi ancak 19’uncu yüzyılın başında mümkün olabilmektedir. Bu hastalığa RA adı 19.yy’da Garrod tarafından verilmiştir. 1940 yılında Waaler ve 1948 yılında Rose ve arkadaşları’nın romatoid faktörü (RF) tanımlamaları ve sonraki ilerlemeler RA’da otoimmün mekanizmaların önemi ortaya çıkarmıştır.⁵

2.1.3. Etiyoloji

Uzun yıllardan beri yapılan yoğun araştırmalara rağmen RA etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etiyoloji söz konusudur. Genetik, immünolojik disregülasyon, cinsiyet, hormonal faktörler, sigara, enfeksiyonlar, travma, stresin etiyolojide rol oynadığı bilinmektedir.⁶

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Romatoid artrit gelişiminde genler kadar, genler arası ilişki ve genlerle çevresel faktörlerin etkileşimi büyük rol oynar.⁷ Genetik risk faktörlerinin RA’ya katkısı yaklaşık %60 oranındadır.⁶ İkizler ve kardeşler üzerinde yapılan araştırmalarda RA oluşumunda genetik yatkınlığın önemi ortaya konmuştur. Romatoid artritli kişilerin kardeşlerinde, diğer kişilere oranla 2-4 kat daha sık hastalık gelişme riski bulunmaktadır. Monozigotik ikiz ve kardeş çalışmalarında, RA duyarlılığında genetik faktörlerin önemi gösterilmektedir. Monozigotik ikizler, RA gelişimi için, dizigotik ikizlere göre daha yüksek bir uyumluluğa sahiptir.⁸ Genetik yatkınlık, hem hastalığın oluşumunda, hem de hastalık şiddetinde önemli rol oynamaktadır. Hastalıkla ilişkili genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan Human Lökosit Antijen (HLA) genleri veya diğer adıyla Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) ile ilişkili olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birçok genin RA’yı etkilediği düşünülmektedir. Özellikle RA ile HLA-DR4 arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Normal popülasyonda HLA-DR4 %25 oranında pozitif bulunurken, RA’lı hastalarda %60-70 oranında pozitiflik

saptanmıştır. HLA-DR'nin beta zincirinin üçüncü yüksek derecede değişken bölgesindeki 70-74 aminoasit diziliminin “glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin” şeklinde olmasına “Ortak Epitop” denir. Ortak Epitop'un varlığı hem hastalığın riskini artırır hem de ağır seyretmesine neden olur. HLA dışındaki genetik polimorfizmlerin de RA için risk oluşturduğu bildirilmektedir. Bu konu ile ilgili yeni genler keşfedilmiştir. Örneğin; hücre içi protein tirozin fosfatazin (N22, PTPN22) fonksiyonel olarak farklı tipi olan R620W yeni saptanmış bir gendir. Bu geni heterozigot olarak taşıyanlarda RA gelişme riski 2 kat, homozigot olarak taşıyanlarda ise 4 kat artmaktadır.^{9,10}

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Sigara içiciliği, mesleki ve atmosferik ajanlar gibi birçok çevresel faktörün genetik yatkınlığı olan kişilerde RA gelişmesi için tetikleyici unsurlar olduğu belirtilmiştir. RA'nın etyolojisinde rol oynayan çevresel faktörler arasında en güçlü kanıtlara sahip olan sigara kullanımı, özellikle tespit edilmiş ortak epitop allellerini taşıyan deneklerde sitriline proteinlerin üretimine zemin hazırlar. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara kullanımı ve RA arasındaki ilişkinin önemini vurgulamaktadır. Son zamanlarda Svendsen ve arkadaşları bir Danimarka kohortunda RA geliştirme riskinin 20 yıl sigara içtikten sonra her iki cinsiyette de iki katından daha fazla olduğunu göstermiştir.¹¹

Bazı kanıtlar RA gelişimi ile mesleki ve atmosferik ajanlara maruz kalma arasında olası bir ilişki olduğunu göstermektedir. Küçük bir İsveç kohortunda silikaya maruz kalma ve endüstriyel hava kirliliği emisyonlarına yakın olma ile Anti siklik sitrillenmiş peptid (AntiCCP) pozitif RA geliştirme olasılığı arasında ilişki gözlenmiştir.¹²

2.1.3.3. Cinsiyet ve Endokrin Faktörler

RA kadınlarda daha yaygın görülmektedir. Hastalığın kadın erkek cinsiyet oranı, 50 yaşından küçük hastalarda 4:1, yaşlı nüfusta ise 2:1 arasında değişmektedir. Kadınlarda artmış prevalansın nedeni hala belirsizdir.¹³ RA gelişiminde hormonal faktörlerin rolü ile ilgili birçok tartışma vardır. Hem yüksek hem de düşük östrojen maruziyeti artan RA riski ile ilişkilendirilmiştir. Östrojenlerin proinflamatuvar, androjenlerin ise antiinflamatuvar bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. Bununla

birlikte, östrojenler, bağışıklık sistemi üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkilere sahip olabilir.¹⁴ Hastaların gebelik döneminde remisyona girmesi, gebelik sonrası laktasyon dönemlerinde hastalığın tekrar alevlenmesi, postmenapozal dönemde kadın-erkek popülasyon arasındaki farkın azalması, hastalık ve hormonal düzen arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Hormonlar ile inflamasyon arasındaki bu ilişkiyle premenopozal kadınlarda RA'nın erkeklere göre daha fazla olması açıklanabilir.¹⁵

2.1.3.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonun RA'da uzun süredir teşvik edici bir faktör olduğundan şüphelenilmektedir. Ancak RA'ya neden olan spesifik bir bakteriyel enfeksiyon kanıtlanmamıştır. Viral patojenler ayrıca aktif bir araştırma alanıdır.

RA'da suçlanan bakteriler arasında *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma* türleri ve *Porphyromonas gingivalis* bulunmaktadır. Birçok çalışma RA gelişimi ile periodontitis arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu ortamda *Porphyromonas Gingivalis* (*P. Gingivalis*) enfeksiyonu özel bir öneme sahiptir ve periodontitis ile sitrülasyon arasındaki bağlantıyı temsil eder. *P. gingivalis*, yapısal olarak peptidin arjinin deaminaz enzimi ile donatılmış tek bakteridir. Schmickler ve ark. RA gelişimi ve daha kötü hijyen arasında bir ilişki olduğunu doğrulamışlardır ve periodontal ceplerde *P. Gingivalis*'in varlığının RA otoantikorlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁶

Parvovirus B19, Hepatit B-C, Sitomegalovirus, İnsan T-lenfotropik Virüsü (HTLV-1), Epstein-Barr virüs (EBV) ve Rubella gibi bazı viral ajanlar ve bunların ürünlerinin RA'ya neden olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁷

2.1.3.5. Diğer Nedenler

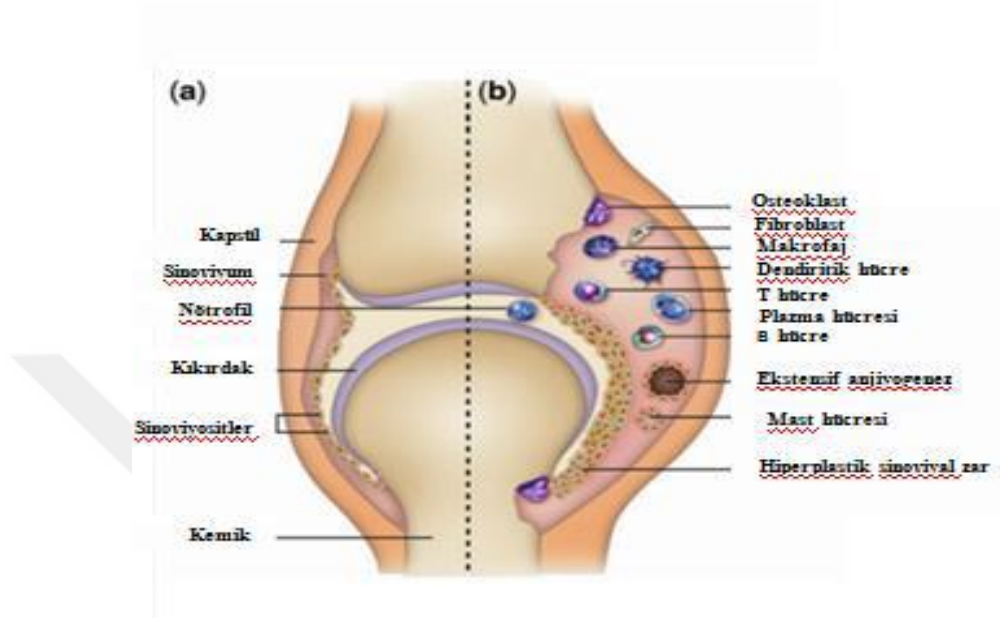
Çeşitli yaşam tarzı değişkenleri risk faktörleri olarak incelemeye alınmıştır. Obezite öyküsü istatistiksel olarak anlamlı RA artışı ile ilişkili bulunmuştur. Diyet ilişkili çalışmalarda zeytinyağı ve balık yağı tüketiminin RA gelişme riskine karşı koruyuculuğu gösterilmiştir. Vitamin C'den zengin diyetlerin hastalık riskinde azalmaya sebep olduğu görülmüştür.¹⁸

2.1.4. Patogenez

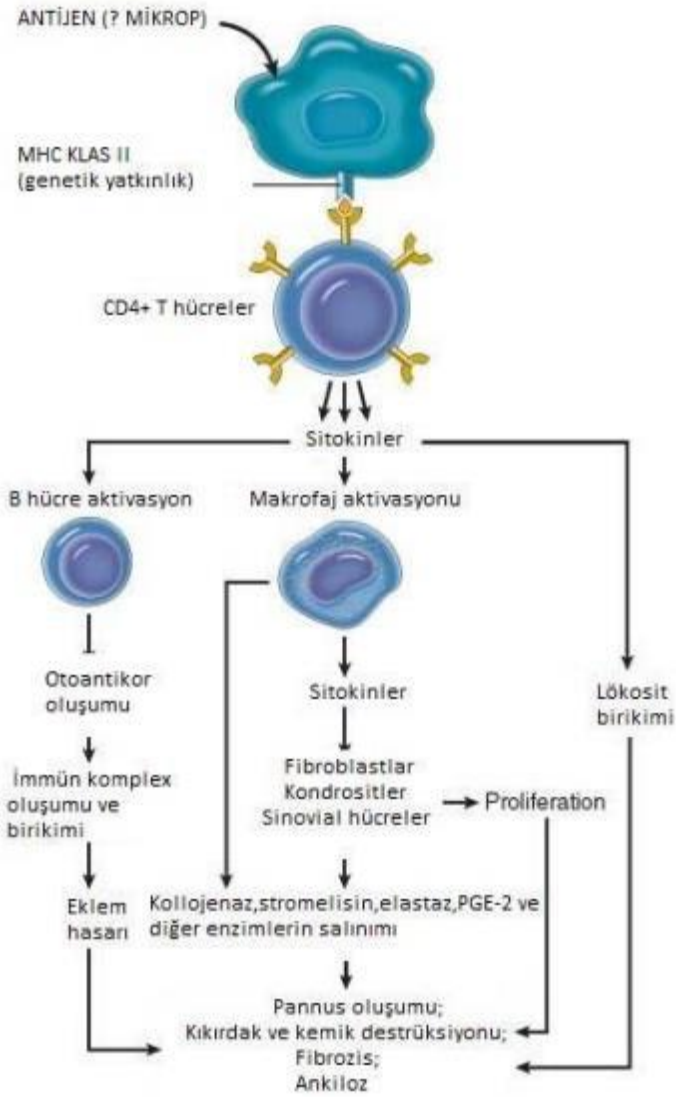
RA'daki inflamasyonun patogenetik mekanizması immün sistemin selftoleransının kırılmasıdır ve hem hücresel hem de humoral immünite rol oynamaktadır. RA'da immün aktivasyonun birincil hedefi sinoviyumdur. Sinoviyumun en önemli görevi sinoviyal sıvıyı salgılamaktır. Sinoviyal sıvı eklem kıkırdağının beslenmesini sağlar ve eklem sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı görevi görür. Hastalığın erken döneminde, mikrovasküler hasar ve sinoviyumun etrafındaki hücrelerin sayısında artış ile birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu gözlenir. İlerleyen dönemde sinoviyum ödematöz hal alır ve sinoviyal membran eklem boşluğuna doğru ilerler. Lokal invaziv sinoviyal doku oluşur. Bu görünüme pannus denir. Periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir ve pannus komşu eklem kıkırdağını erozyona uğratar. Eklemde kalıcı fibroze ve ankiloza neden olabilir. Romatoid sinoviyum içerisinde aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlarca salgılanan çok sayıda ürünler bulunmaktadır. Bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimleri, RA'nın çeşitli patolojik ve klinik bulgularının gelişmesine yol açmaktadır. Romatoid sinoviyum ve pannusun önemli bir diğer özelliği de neovaskülarizasyondur. Burada bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfositler anjiogenezde rol oynarlar.

Romatoid sinoviyum gelişiminde hem hücresel hem de humoral immün mekanizmalar rol oynar. Hücresel immün mekanizmada tetikleyici antijen; antijen sunan hücre aracılığı ile T lenfositleri aktifleştirir ve böylelikle immün yanıt başlar. CD4⁺ T hücreleri, CD8⁺ T hücrelerine göre daha etkilidir ve sıklıkla HLA DR4⁺ makrofajlara ve dendritik hücrelere çok yakın yer alırlar. CD4⁺ T lenfositler uyarılınca interferon gama (INF- γ) ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfositleri, makrofajları ve fibroblastları aktive ederler. Eklem aralığına yönelen makrofajlar IL-1 ve TNF- α dahil olmak üzere birçok mediyatör salarlar. TNF üretiminin artışı, IL-1 ve IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımını sağlar.⁹ IL-1, T hücrelerinin IL-2 salınımını ve IL-2'ye yanıtlarını sağlar. IL-6 salınımı ise akut faz proteinlerinin yapımını, prostasiklin salınımını, endotel hücrelerinin çoğalmasını, nötrofil-endotel yapışmasını, fibroblastların çoğalmasını, kollajen yapımı ve kemik rezorbsiyonunu artırır. TNF- α , Treg hücrelerini baskılar ve ağrı oluşumunu tetikler. Ayrıca makrofajlar, kıkırdağa doğrudan zarar veren; oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO), metalloproteinaz ve prostoglandin (PG) olmak üzere çeşitli maddeler de üretirler. Makrofaj koloni

stimüle edici faktör (M-CSF) önemli bir sitokin olup osteoklast gelişimine katkı sağlar. Fibroblastlar da özellikle kollajenaz ve katepsinler gibi eklem matrisi öğelerini dejenere edebilen bir dizi enzim üreterek aktivasyon gösterirler.¹⁹



Şekil 1. Romatoid artrit'ten etkilenmemiş ve romatoid artrit'ten etkilenmiş eklem görüntüsü²⁰



Şekil 2. RA etyopatogenezi²¹

2.1.5. Klinik

RA karakteristik olarak simetrik bir artritir. Eklem ve periartiküler bulgular, eklem sertliği ve palpasyonla hassasiyet, sabah tutukluğu ve tutulan eklemlerde ciddi hareket bozukluğu ile birlikte. RA pulmoner, kardiyovasküler, sinir sistemi ve retikuloendotelial sistemleri tutabilir. RA'nın klinik prezentasyonu değişkendir, ancak küçük eklemlerin simetrik şişmesi ile sinsi bir ağrı başlangıcı en sık rastlanan bulgudur. Sabah tutukluğu, ağrı öncesinde de başlayabilir. Sabah tutukluğu uyku sırasında ödemin inflame dokuda birikimiyle oluşur. RA'da sabah tutukluğu genellikle en az 30-45 dakikadır.²² RA hastaların %50'sinde haftalar ve aylar içerisinde yavaş ve sinsi şekilde başlar. Başlangıç bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk veya yaygın kas iskelet ağrıları

gibi spesifik olmayan semptomlar daha önce olabilir. Eklem tutulumu daha geç görülmektedir. Önce asimetrik tutuluş izlenmekle beraber hastalık ilerledikçe simetrik tutuluş ön plana çıkar. Hastaların ortalama %10-25'inde akut başlangıç görülür. Semptomlar birkaç gün içinde maksimum düzeye çıkar. Sistemik başlangıç daha çok orta yaşlı erkeklerde görülen başlangıç şeklindedir. Bulgular ağırlıklı olarak eklem dışındadır ve ateş, anemi, halsizlik, kilo kaybı, kas ağrıları, perikardit, plörezi, deri döküntüleri ve organomegali görülür. Palindromik başlangıç, radyolojik hasara neden olmayan ve tekrarlayan oligoartrit atakları ile karakterizedir.²³ Polimiyaljik başlangıç şekli daha çok yaşlılarda gözlenir. Kalça kuşağı ve omuz kuşağında ağrı sabah tutukluğuna eşlik eder.

2.1.5.1. Eklem Bulguları

Romatoid artrit tüm diartrodiyal eklemleri tutabilmekle beraber genellikle tipik eklem tutulumu ile diğer vakalardan ayrılır. Başlangıçta ağrı, şişlik ve eklem hassasiyeti tipiktir, büyük eklemlerde sıcaklık artışı görülebilir, kızarıklık nadirdir. Sabahları yataktan kalktığında ve uzun süren istirahat sonra eklemlerde tutukluk görülür. Sabahları bir saatten uzun süren tutukluk inflamatuvar artritlerin tipik özelliğidir. Erken dönemlerde metakarpofalangeal (MKP), proksimal interfalangeal (PIP) ve metatarsofalangeal (MTP) eklemler en sık etkilenen eklemlerdir. Hastalık süresince artrit, diz, dirsek, ayak bileği, kalça ve omuz eklemlerinde de görülebilir. Nadiren temporomandibular, krikaritenoid ve sternoklavikular eklemleri içerebilir. RA, servikal omurganın üst kısmını, özellikle C1-C2 eklemi içerebilir, ancak spondiloartropatilerin aksine, omurganın geri kalan kısmını içermez. Parmaklarda distal interfalangeal eklemler (DIP) genellikle hastalıktan korunur.²⁴ Tipik olarak hastalık, PIP'lerin ve MKP'lerin şişmesi ile başlar. DIP eklemler neredeyse hiç etkilenmez; DIP eklemlerin tutulumu, farklı bir tanı olasılığını (yani osteoartrit veya psoriatik artrit) düşündürmelidir. Eklemlerde şekil bozukluğu daha geç dönemlerde görülmektedir. MKF eklemlerin subluksasyonu, PIP eklemlerin hiperekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi) ya da PIP hiperfleksiyonu (düğme iliği deformitesi) gibi deformiteler saptanabilir.

El bileği eklemi tutulumu RA'lı hastaların çoğunda yer alır; ciddi tutulumu olan hastalar volar subluksasyona ilerleyebilir. Hastalığın erken dönemlerinde bile, el bileği

çevresindeki sinoviyal proliferasyon, median siniri sıkıştırarak karpal tünel sendromuna neden olabilir.²⁵ RA'da alt ekstremit eklemlerinden özellikle ayaklarda ve ayak bileklerindeki eklemler tutulur; dizler ve kalçalar da etkilenebilir. Dizdeki sinovit popliteal kistlerin (Baker kisti) gelişimine zemin hazırlayabilir.²²

2.1.5.2. Eklem Dışı Bulguları

Cilt Tutulumu

RA'da en sık gözlenen inflamatuvar eklem dışı bulgu romatoid nodüllerdir ve hastaların yaklaşık %20-35'inde görülür. Bu nodüller genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ortaya çıksa da tendonlarda ve iç organlarda dahi görülebilir. Hemen daima RF pozitif olan hastalarda gelişir.²⁶

Göz Tutulumu

Sjögren sendromunun en sık birlikte olduğu romatolojik hastalığın RA olduğu dikkate alındığında göz kuruluğu sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda görüldüğü bildirilmektedir.²⁷ Kuru göz dışında hastalarda anterior sklerit, periferik ülseratif keratit, episklerit görülebilmektedir.

Pulmoner Tutulum

Otopsi serilerinde, plevral tutulumun sıklığının %50 düzeyinde olduğu bildirilse de bunların sadece %10 klinik olarak tespit edilmiştir. Sıklıkla plevral effüzyon şeklinde görülür. Plevral sıvı eksüda karakterindedir.²⁸ Romatoid nodüller, erkeklerde daha sık görülür ve sıklıkla asemptomatiktir. Klinik seyri değişkendir.²⁹ En sık görülen RA ile ilişkili intertisyel akciğer hastalığı tipi klasik usual intertisyel pnömonidir. Genel olarak bu tip kötü prognoz ve steroide kötü yanıt ile birliktedir.³⁰

Kardiyak Tutulum

RA'lı hastalarda artmış koroner arter hastalığı riski vardır ve kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon riskinde artış olabilir. Perikardit, aktif romatoid hastalığı ve diğer ekstraartiküler bulguları olan hastalarda daha sık görülür. %30'a varan oranlarda, klinik önemi olmayan perikardiyal efüzyonların ekokardiyografik kanıtı vardır. Kalp yetmezliği gelişen RA'lı bir hastada anti-malaryal ilaçlara bağlı miyopati ve NSAİİ

kullanımı sorgulanmalıdır. Uzun süreli aktif RA olan hastalarda amiloidoz sıklığı artmıştır. RA koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. RA'lı hastalar arasında, sistemik tutulumu olanlar daha yüksek koroner olay riski taşırlar.³¹

Nörolojik Tutulum

RA'da periferik sinir sistemi tutulumunun oldukça sık olduğu bildirilmiştir. Periferik nörolojik tutulum genel olarak tuzak nöropatisi, mononöritis multipleks, distal duysal nöropati ve sensorimotor nöropati olarak sınıflandırılabilir. Periferik tuzak nöropatileri, lokal sinovitin şiddeti ve derecesi ile ilişkilidir. Median, ulnar, tibialis posterior ve radial sinirin posterior interosseöz dalı en çok etkilenen sinirlerdir. C1-C2 vertebralardaki sinovit zamanla subluksasyona ve bunun sonucu olarak nörolojik bulgulara neden olabilir.³¹

Vasküler Tutulum

Romatoid vaskülit tipik olarak uzun süreli, eklem hasarı gelişmiş olan RA hastalarında görülür. Hastaların hemen tamamında romatoid nodül mevcuttur ve neredeyse daima RF pozitifliği ile birlikte. Romatoid vaskülitin en sık görülen şekli cilt tutulumudur. Hastalarda tırnak yatağı veya parmak pulpalarında küçük infarktlar, tromboz görülebilir. Şiddetli vakalarda ülserasyon, nekroz ve gangren ortaya çıkabilir. Vaskülitte bağlı iç organ tutulumu bağırsak, akciğer, kalp, dalak ve diğer organlarda görülebilir.³²

Hematolojik Tutulum

En sık görülen hematolojik bulgu anemidir. En sık iki neden demir eksikliği ve kronik hastalık anemisidir. Daha az sıklıkla vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı makrositer anemi de gözlenebilir. RA'da lökopeni sık olmakla birlikte genellikle kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak hastalığın doğal seyrinde gözlenen esas lökopeni şekli Felty sendromudur. Bu sendrom, lökopeni, splenomegali ve RA birlikteliği ile karakterizedir. Bu hastalarda yüksek düzeyde RF pozitifliği tespit edilir.³³

Böbrek Tutulumu

Böbrek tutulumu nadir olarak görülmektedir. Olguların birçoğunda neden ilaç toksisitesidir. Özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve siklosporin de dahil olmak üzere RA'da kullanılan ilaçların birçoğu böbrek hastalığına neden olabilir. RA'nın doğrudan böbrek tutulumu olan hastalardaki en sık patoloji, mesengioproliferatif karakterde olmak üzere glomerülonefrittir.

Uzun süren inflamatuvar süreç, AA tipi (sekonder) amiloidoz gelişimine neden olabilir.³⁴

Kas ve Kemik Tutulumu

Kaslarda güçsüzlük RA'lı hastalarda sıkça görülen bir sorundur. Bunlar arasında en sık neden eklem inflamasyonuna ve hareketle artan ağrı nedeniyle immobilizasyona bağlı güçsüzlüktür. Nadiren hastalarda yüksek kas enzimleri ve EMG bulguları ile tipik bir polimiyozit tablosu ortaya çıkabilir. Kas güçsüzlüğü olan RA'lı hastalarda göz önüne alınması gereken bir diğer neden de steroide bağlı miyopatidir.³⁵

Hastalık seyrinde osteopeni veya osteoporoz görülebilir. Bu generalize olabileceği gibi inflamasyona bağlı olarak periartiküler demineralizasyon şeklinde de görülebilir. Generalize osteoporozun nedenleri arasında immobilizasyon, inflamatuvar süreç ve özellikle kortikosteroid yan etkisi sayılabilir.³⁶

Tablo 1. Romatoid artritte eklem dışı tutulumlar

Deri	Romatoid nodüller, vaskülit (% 25-50)
Hematolojik	Normokrom normositer anemi (%25-30), trombositoz, trombositopeni (< % 5), lökositoz, lenfadenopati
Göz	Keratokonjunktivitis sikka (% 10-15) , iritis, episklerit
Karaciğer	Transaminazlarda nonspesifik yükseklik
Damar	Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit (% 5)
Kas	Kas atrofisi; inflamatuvar miyozit (< % 5)
Kalp	Perikardit, nodül oluşumu (% 5), miyokardit
Felty sendromu	Nötropeni ile beraber splenomegali
Solunum sistemi	Plevral efüzyon, plevrada kalınlaşma, pulmoner nodüller, interstisyel akciğer hastalığı, Caplan sendromu, pulmoner hipertansiyon, bronşiolitis obliterans
Böbrek	Membranöz glomerulonefrit, sekonder amiloidoz
Nörolojik	Periferik tuzak nöropati, atlantoaksiyel subluksasyona bağlı servikal miyelopati.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artrit tanısı için kendine özgün bir laboratuvar testi yoktur. Ancak bazı testler klinik olarak şüpheli hastalarda tanı koymaya yardım eder ve hastalık izleminde progresyon ve aktivasyon açısından takip sağlar. RA'lı hastaların kan tablosunda anemi oluşabilir. Bunlar: kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, tedavi ilişkili makrositer anemi şeklindedir. Romatoid artrit aktif inflamasyon sürecinde polimorfonükleer lökositlerin çoğalması ve erken formların baskınlığı ile lökositoz görülebilir. Romatoid artritli hastalarda görülen başlıca lökopenik bozukluk, nötropeni, splenomegali ile beraber Felty sendromu olarak adlandırılır. Romatoid artritte hastalık aktivitesi artışı ile trombositoz arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur.³⁷

RA'lı hastaların %85'inde IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş IgM yapısında olan ve Romatoid Faktör (RF) olarak adlandırılan otoantikör bulunur. RF tanısal yararlılığı sınırlı, hastalığa özgül değildir.³⁸ Sağlıklı popülasyonun %5-10'unda pozitif saptanabilir. Diğer romatolojik otoimmün hastalıklarda (Sistemik Lupus Eritematozus, Sistemik Skleroz), kronik bakteriyel infeksiyonlarda (subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifiliz), viral infeksiyonlarda (sitomegalovirüs, rubella), kronik karaciğer, sarkoidoz, aşılama sonrası ve ilerleyen yaş ile artan bir sıklıkta olmak üzere bu kişilerde RF pozitifliği tespit edilebilir. RF'nin yüksek titrede pozitifliği şiddetli hastalık göstergesidir. Radyolojik erozyonlar, hızlı hastalık progresyonu, eklem dışı bulguların ortaya çıkışı gibi hastalığın şiddeti ile ilgili bulgular RF ile yaygın birliktelik gösterebilir.³⁹

Anti-Sitrüline Peptid Antikorları (ACPA); sitrülüne olmuş peptidlere / proteinlere karşı gelişen antikorlardır laboratuvar olarak tespitinde antijen olarak siklik sitriline peptid (CCP) kullanılır. ACPA, RF ile benzer duyarlılığa sahip olmakla birlikte; RF'e göre özgüllüğü daha yüksektir. ACPA spesifitesi %95-98'dir. Bu özgüllük oranı yüksek titreye sahip RA hastalarında(en azından normalin 3 katı) daha da artmaktadır.⁴⁰

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C reaktif protein (CRP), akut faz cevabı hakkında iyi bilgiyi vermektedir. CRP seviyesi ile, hastalığın ciddiyeti ve radyografik değişiklikler arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu testler tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de yardımcı olabilir.²³

Sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit varlığını doğrular ancak RA için spesifik bulgu yoktur. Sıvı çoğu kez bulanıktır, viskozitesi azalmıştır, protein içeriği artmıştır ve glukoz konsantrasyonu hafif azalmıştır. Beyaz küre sayısı 5000 ile 50.000 arasında değişir.

2.1.7. Radyolojik Bulgular

Romatoid artritte erken dönemde radyolojik değerlendirme genellikle tanıya yardımcı değildir. Düz radyografiler hastalığın erken döneminde genellikle normaldir ve düz filmlerde görülen erken değişiklikler sadece yumuşak doku şişmesi ve periartiküler osteopeni içerebilir.⁴¹ Bunlara ek olarak eklem aralığı daralması, kemik erozyonu, yumuşak doku şişliği, sinovyal kistler ve simetrik tutulum görülebilmektedir. Kıkırdak kaybı ve kemiklerde erozif değişiklikler uzun süren hastalık aktivitesi sonrası gelişmektedir.

Ultrasonografi, inflamasyonun derecesini ve inflamasyonlu doku hacmini tahmin etmek için kullanılan hassas alternatif bir görüntüleme tekniğidir. Ultrasonografi, hastalık seyrinin erken dönemlerinde etkilenebilecek olan PIF, MKF, MTF eklemleri değerlendirmek için de kullanılabilir.⁴²

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik erozyonlarını, eklem efüzyonlarını ve sinovitlerini saptamada radyografiden daha hassas bir tekniktir. MRG kullanılarak hipertrofik sinovyal doku miktarını tanımlamak ve tahmin etmek de mümkündür. MRG ile tespit edilen sinovyal proliferasyonun varlığı, daha sonra kemik erozyonlarının gelişimi ile ilişkili olabilmektedir.⁴³

2.1.8. Tanı

RA, başlangıç semptomlarının spesifik olmamasından dolayı tanı koyması zor bir hastalıktır. Kesin tanıya tipik hastalık bulguları ve diğer inflamatuvar süreçlerin ekarte edilmesiyle ulaşılabılır. Diğer inflamatuvar artritlerden kolay ayırmak, hastalığın hangi aşamada olduğu ve buna uygun tedavi düzenlenmesi amacıyla sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur. Amerikan Romatoloji Cemiyeti (American College of Rheumatology, ACR) 1987 yılında RA için sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterlerin uzun süre kabul görülüp, kullanılmakla beraber erken tanıdaki yetersizliği nedeniyle 2010 ACR ve EULAR (European League Against Rheumatism) ortak çalışmasıyla 2010

ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu sınıflama kriterlerinde daha önceden tanımlanmış olan 1987 ACR kriterlerine göre daha erken aşamada hastalığı tanımlayacak özelliklere odaklanılmıştır.⁴⁴

Tablo 2. 1987 ACR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri

1.	Eklemlerde ve çevrelerinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
2.	3 veya daha fazla eklemden doktor tarafından gözlenebilen yumuşak doku şişliği-artrit
3.	PIF, MKF veya el bilek eklemlerinde artrit
4.	Simetrik artrit
5.	Deri altı nodülleri
6.	RF pozitifliği
7.	Radyografi: El veya bilek eklemlerinde periartiküler, osteopeni veya erozyonların saptanması

PIF: Proksimal interfalangeal, MKF: Metakarpofalangeal, RF: Romatoid Faktör

Kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması gerekmektedir. 1-4 arası kriterlerin en az 6 haftadır devam etmesi gerekmektedir.

Tablo 3. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri

Eklemler tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
	4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
	>10 (1 küçük eklem tutulumu var)	5
Seroloji	Negatif RF veya negatif CCP	0
(en az bir test sonucu gerekli)	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif CCP	2
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif CCP	3
Akut faz reaktanları	Normal CRP veya normal ESR	0
(en az bir test sonucu gerekli)	Anormal CRP veya anormal ESR	1
Semptomların Süresi	< 6 hafta	0
	≥6 hafta	1

RF: Romatoid faktör, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, Anti-CCP: Anti siklik sitrillenmiş peptid, CRP: C-reaktif protein

Kategorilere göre skorlar toplanır. Kesin RA tanısı için skor toplamı ≥6 olmalıdır.

2.1.9. Hastalık Aktivasyonun Değerlendirilmesi

RA hastalarında hastalığın şiddetinin ve buna göre en uygun tedavinin belirlenmesi, hastalık takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için hastalık aktivitesinin belirlenmesi gereklidir. Bu amaçla hastalığın ana özelliklerini baz alan farklı değişkenler ve aktivite skorları kullanılmaktadır.

• Şiş ve Hassas Eklem Sayısı

Şiş ve hassas eklemleri belirlemek için kullanılan ve 28 eklemi içeren skala, hem rutin klinik pratikte hem de klinik çalışmalarda kullanım için bir standart haline gelmiştir.⁴⁵

• Ağrı

Ağrı genellikle vizüel analog skala (VAS) ile ölçülür. Bu ölçek yatay 100 mmlik cetvel kullanılarak hesaplanır. Hastalar ağrı derecelerini “ağrı yok” (sol uç, 0 mm) ile dayanılmaz ağrı (sağ uç, 100 mm) arasına bir işaret koyarak gösterirler.⁴⁶

• DAS-28

Hastalık Aktivite Skoru (Disease Activity Score-DAS 28) eklem şişliği, eklem hassasiyeti ve ESH, CRP gibi parametrelerin kullanılarak hastalık aktivitesini değerlendiren ve sık kullanılan bir skarlama yöntemidir. 28 eklemi kullanarak yapılan DAS28 hesaplanırken omuzlar, el bilekleri, dirsekler, ellerin MKP ve PIP eklemleri ve diz hesaba katılır.⁴⁷ Hastaların hastalık ile ilgili olarak değerlendirdiği 0-100 arasındaki genel sağlık durumu ile ESH veya CRP değerlerinin özel bir formüle yerleştirilmesi ile hesaplanan RA hastalık aktivite ölçeklerinden biridir. DAS-28-ESH skoru ≤ 2.6 olanlar remisyonda, >2.6 ve ≤ 3.2 arasında olanlar düşük hastalık aktivitesi, >3.2 ve ≤ 5.1 arasındakiler orta hastalık aktivitesi, >5.1 olanlar yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir.

Pratikte DAS-28 dışında, klinik hastalık aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index-CDAI), basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru (Simplified Disease Activity Index-SDAI) gibi skarlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

CDAI, hastalık aktivitesini belirlerken akut faz cevabını kullanmaz. Yapılan bir çalışmada CDAI, SDAI ve DAS-28 düzeyleri birbirleriyle korele saptanmıştır.⁴⁸

Tablo 4. DAS-28, CDAI, SDAI hastalık aktivite cut-off değerlerine göre aktivasyon ve remisyon dağılımı

Hastalık Aktivitesi	CDAI	SDAI	DAS-28
Remisyon	< 2.8	≤ 5	<2.6
Düşük Hastalık Aktivitesi	≤ 10	≤ 20	≤ 3.2
Orta Hastalık Aktivitesi	>10 ve ≤ 22	≤ 40	>3.2 ve ≤ 5.1
Yüksek Hastalık Aktivitesi	>22	$40>$	>5.1

• Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

HAQ, hastanın sağlık durumunun günlük yaşamını nasıl etkilediğini sorgulayan bir anket olup 20 soruya verdikleri yanıtlarla, üst veya alt ekstremitelerini kullanma kapasitesini içeren, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini değerlendirir. Hastanın bu aktivitelerdeki zorlanmaları değerlendirilir.⁴⁹

2.1.10. Tedavi

RA tedavisi multidisipliner yaklaşım ile erken tanı ve tedavisi önemlidir. Günümüz pratiğinde, agresif tedavi ve takip ile inflamasyonun baskılanması temel yaklaşımdır.⁵⁰ RA tedavisinde amaç; erken başlangıçlı RA’de remisyon sağlamak veya oturmuş olan RA’de remisyon sağlanamasa dahi düşük aktiviteli hastalık durumuna ulaşmaktır ve bu sayede eklemlerde fonksiyon kaybı ve deformitelerin gelişimini önlemektir.⁵¹

2.1.10.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedaviye ek olarak, hastalığın tüm aşamalarında farmakolojik olmayan önleyici tedaviler ve tıbbi müdahaleler önemlidir. Hastalık ve tedavisi ile ilgili konuları ele alan eğitimler, sağlıklı yaşam önerileri ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerini ve maliyeti en aza indirmeyi hedefleyen stratejiler tüm hastalarda ele alınmalıdır.

Bu stratejiler kısaca şunları içerir;

- Hasta eğitimi
- Psikososyal müdahaleler
- Dinlenme, egzersiz ve fizyoterapi ve iş-uğraşı tedavisi
- Beslenme ve diyet danışmanlığı
- Sigarayı bırakma ve lipit kontrolü dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmaya yönelik müdahaleler
- Osteoporoz taraması ve tedavisi
- Cerrahi tedavi
- İmmünsüpresif tedavilerin enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmak için uygun aşılama.⁵²

2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi

RA tedavisinde ederek fonksiyon kaybı ve deformitelerin gelişimini önlemek amaçlı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçları (disease modifying antirheumatic drugs–DMARD) hemen başlamak gereklidir.

Farmakolojik tedavide non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, konvansiyonel sentetik DMARD’lar, hedefe yönelik sentetik DMARD’lar ve biyolojik DMARD’lar yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde hastalık aktivitesi, ek hastalıkların varlığı, hasta tercihi, agresif hastalık seyrini öngören prognostik faktörlerin varlığı, hastalığın evresi ve geri ödeme koşulları göz önünde bulundurularak monoterapi veya kombinasyon tedavisi uygulanabilir.⁵³

2.1.10.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ hastanın şikayetlerinin olduğu ilk haftalarda, RA tanısı alıncaya kadar ağrının ve tutukluluğun kısmi azalmasını sağlar. NSAİİ hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilmese de, uzun tedavi sürecinde DMARD ile beraber kullanılması önerilir.⁵⁴ NSAİİ uzun dönem kullanımları gastrointestinal hemoraji ve perforasyona neden olabilir. Proton pompa inhibitörlerinin NSAİİ tedaviye eklenmesi de ülser kanama insidansını azaltmaktadır.⁵⁵

2.1.10.2.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, RA hastalarında sinovite bağlı semptom ve bulguların hızlı baskılamasında oldukça etkili ilaçlardır. Oral glukokortikoidler RA tedavisinde yaygın olarak kullanılır, bazı hastalarda intraartiküler veya intramüsküler kullanımdan da yararlanılabilir. Kısa ve orta dönemde radyolojik progresyonu yavaşlattığı gösterilse de glukokortikoidler uzun dönem tedavide tek başına kullanılmamalıdır.⁵⁶

Şiddetli aktif RA’nın tedavisinde, ilk etapta hastalık aktivitesinin kontrol edilmesinde oral glukokortikoidler kullanılmalıdır. Çünkü, NSAİİ’lere nazaran etkisi oldukça hızlı başlar ve semptomları düzeltmede daha fazla etkindirler. Sinovit üzerinde kontrol elde etmek için genellikle 5 ile 20 mg arasında prednizon yeterli olmaktadır. Daha sonra hastalık kontrol edildiğinde glukokortikoidler tolere edilebilen en düşük doza inilmeli ve mümkün olabilen bir grup hastada azaltılarak kesilmelidir.⁵⁷

2.1.10.2.3. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

RA kür edilebilen bir hastalık olmamasına rağmen tedavi seçiminde doğru ilaç veya ilaçların kombinasyonu olan yaklaşımlar hastalığın çok iyi kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. RA tanısı alan hastalar DMARD'lar ile tedavi edilmelidir. Etkileri yavaş olarak, zamanla başlar. Bu nedenle kontrendikasyon yok ise mümkün olan en erken zamanda başlanmaları gereklidir.

Metotreksat

Metotreksat tedavide ilk tercih edilen altın standart ilaçtır, RA tedavisinde en fazla kullanılan DMARD tedavisidir. Haftada bir kez 7.5 ile 15 mg arasında bir dozla tedaviye başlanılmaktadır. MTX dozu tolere edildikçe, artrit semptom ve bulgularını kontrol etmek için gerektiğinde arttırılır. Genel yaklaşım dört hafta sonra, hastalık aktivitesi ve hasta toleransına göre haftada 2.5-5 mg arasında artırılması şeklindedir. Haftalık maksimum doz 25 mg'dır.⁵⁸ Metotreksat ile eklem hasarında yavaşlama, radyolojik iyileşme, hastalıkta remisyon hali elde edilebilir.. Etkinliğin başlaması 4-8 haftayı bulabilir Yan etkileri iyi bilinen MTX tedavisine proflaktik olarak folik asit eklenir (1 mg/gün veya 10 mg/hafta).⁵⁹

Leflunamid

İmmun modölatör bir ilaç olup dihidroorotate dehidrogenazı inhibe ederek B hücre çoğalmasını, nötrofil kemotaksisini ve immün globülin sentezini engeller.

Metotreksat ve leflunomidin sırasıyla pürin ve pirimidin sentezini inhibe etmesi nedeniyle bu iki ilaç potansiyel olarak birbirini tamamlayıcı terapiler olarak düşünülebilir.⁶⁰ MTX'a yetersiz yanıt olan hastalarda ek olarak veya MTX tedavisi yerine kullanılabilir. LEF'in MTX yerine kullanıldığı durumlarda günlük doz 20 mg'dır. Kombinasyon halinde kullanılıyorsa başlangıçta günlük 10 mg verilmeli veya MTX dozu azaltılmalıdır. LEF'in en sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinde olup diyare görülebilir. En önemli yan etkisi karaciğer üzerinedir. %5-10'unda karaciğer enzimlerinde yükselme görülür, izlem gerektirir ve doz bağımlıdır.⁶¹

Sülfasalazin

Antibakteriyel, antiinflamatuvar ve immünosupresif etkilere sahiptir. Sulfapiridin romatoid artritli hastalarda aktif olarak rol oynar. Sülfasalazin bir ön ilaç olup, bir azot bağı ile sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşmaktadır.

Sulfapiridin anti-romatizmal etkinliği olup, CRP ve ESH düzeyini azaltarak hastalığı düzenleyici özellik gösterebilir.⁶² Tedaviye başlarken yan etki riskini açısından düzenli laboratuvar takibi ile doz kademeli olarak artırılmalıdır. Başlangıç dozu 500mg/gün olup günlük etkin dozu 2 gr ve günlük maksimum dozu 3 gr olarak bildirilmiştir. En önemli yan etkisi lökopenidir, ürtiker ve Stevens-Johnson sendromu da gelişebilir. SSZ erkeklerde geri dönüşümlü oligospermi ve erkek fertilitesinde azalmaya neden olabilir.

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ) hem anti-inflamatuvar hemde immunomodülatör etki gösterir. Hamilelikteki kullanım güvenilirliği RA'da kullanımını çekici kılmaktadır.

İlacın klinik cevabını görmek için 6 ay beklemek gerekir. HCQ monoterapide hafif hastalığı olanlarla sınırlanmalıdır. Daha çok yardımcı tedavi olarak kullanılır. Oral günlük dozu 200-400 mg'dır.⁶³ En önemli olan yan etki retinopatidir. Bu yan etki, yüksek ilaç dozuyla ilişkilidir. 6 ayda bir göz muayenesi ile retinal toksisitenin değerlendirilmesi gerekir.⁶⁴

2.1.10.2.4. Biyolojik DMARD'lar

EULAR klavuzları yeni teşhis edilen her hastanın glukokortikoidlerle kombine MTX ve hedefe yönelik bir yaklaşım kullanarak mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmesini önerir.⁵¹ ACR klavuzları da benzer tedavi yaklaşımlarıyla tedavi önerileri sunmaktadır. Konvansiyonel tedavi kombinasyonlarıyla tedavi hedefine ulaşılmazsa, hastalar prognostik belirteçler kullanılarak kategorize edilmelidir. Kötü prognostik faktörlere sahip olan hastalarda, erken eklem hasarı ve yüksek hastalık aktivitesi ile giden hızlı hastalık progresyonu varlığında biyolojik DMARD'lar veya hedefe yönelik sentetik DMARD'ların tedaviye eklenmesi gerekmektedir.⁶⁵

Biyolojik DMARD'lar bu şekilde incelenebilir;

- TNF inhibitörleri: Adalimumab, Etanercept, İnfliksımab, Golimumab, Sertolizumab Pegol
- T hücre kostimülatör inhibitörleri (Anti-CD80/86): Abatacept
- IL-6 reseptör antagonisti: Tosilizumab
- B hücre depleasyonu yapan-Anti CD 20 antikoru: Rituximab
- IL-1 reseptör antagonisti: Anakinra

Adalimumab

Adalimumab TNF- α 'ya karşı etkili, insan kaynaklı bir monoklonal antikorudur. Yarı ömrü ortalama 14 gündür. 15 günde bir deri altına enjeksiyon şeklinde verilir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir. Bu ajanla birlikte MTX kullanımının ilacın yanıt süresini uzattığı görülmüştü.⁶⁶

Etanercept

TNF- α reseptörlerinin IgG1'in Fc parçasına bağlanmasıyla ortaya çıkan TNF- α füzyon proteinidir. Bu füzyon protein hem TNF alfa hemde TNF betaya bağlanır, sonuç olarak her ikisini de reseptörlerinden uzaklaştırır. Subkutan yoldan haftada 50 mg şeklinde kullanılır.⁶⁷

İnfliksımab

İnfliksımab TNF- α 'yı monoklonal antikorudur. Başlangıçta 3 mg/kg 0, 2 ve 6. Haftalarda ardından 6-8 haftada bir intravenöz yoldan uygulanır.⁶⁶

Golimumab

TNF- α 'yı soluble ve transmembran biyoaktif formlarına bağlanarak inative eden monoklonal antikorudur. Ayda bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır.⁶⁸

Sertolizumab

TNF- α antikoru Fab parçasıdır. İlaç memrana bağlı çözünür TNF- α 'yı nötralize eder. 2 haftada bir subkutan uygulanır ve bazı hastalarda 4 haftada bir de idame tedavisi için verilebilir.⁶⁸

Tocilizumab

Tocilizumab insan IL-6 reseptör antagonisitidir. Önerilen başlangıç dozu aylık 4 mg/kg şeklindedir ve 8 mg/kg' a kadar artırılabilir. İnfüzyon ya da subkutan formları vardır.⁶⁸

Rituksimab

B hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikordur. CD20 pozitif hücreleri ortadan kaldırır, kompleman aracılı sitotoksiteyi indükler, B hücrelerinde azalmaya neden olur. Yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için tedavide önerilmektedir. Genellikle 6 ayda bir ve gerektiğinde daha uzun aralıklarla intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.⁶⁹

Anakinra

Rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, konvansiyonel DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanımı önerilmiştir.⁷⁰

2.1.10.2.5. Hedefe Yönelik Konvansiyonel Sentetik Ajanlar

Tofasitinib: Bir janus kinaz (JAK) inhibitörü olup orta ve şiddetli aktif RA hastalarında kullanılır. Monoterapi olarak veya sentetik DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanıla bilir. Tofasitinib günde iki kez oral olarak 5 mg'lık dozlar şeklinde kullanılır.⁷¹

2.2. Beta 2 Mikroglobulin

İlk kez 1968'de Wilson hastalığında ve kadmiyum zehirlenmesinde idrarda saptanmıştır. Moleküler ağırlığı 11,800 daltondur ve küçük non-glikolize bir proteindir. 25. ve 81. pozisyonlar arasında disülfid köprüsü olan 100 aminoasitten meydana gelir.⁷²

Beta-2 Mikroglobulin (β 2-M) birçok çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunan class-I majör doku-uygunluk antijenlerinin hafif zinciri olarak tanımlanmıştır. β 2-M, bütün çekirdekli hücrelerde sentez edilir. HLA'nın metabolizması ve parçalanması sonrası β 2-M ağır zincirden ayrılarak serbest şekilde ekstrasellüler alana geçer, bunun dışında

serbest olarak da salgılanır. β 2-M plazmada, serumda, idrarda, tükürükte, serebrospinal sıvıda ve plevral sıvı gibi tüm vücut sıvılarında bulunur.⁷³

Beta-2 Mikroglobulin atılımı böbreklerle olur. Serbest β 2-M'in % 95'i glomerüler membrandan geçer. Membrandan geçerek filtre edilen β 2-M' in % 99.9 gibi büyük bir kısmı proksimal tubulus hücreleri tarafından endositoz yolu ile absorbe edilir.⁷⁴ Beta-2 Mikroglobulin'in hemen tamamı glomerüler filtrasyon ile atılır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azaldığı zaman β 2-M'in böbrekle atılımı da azalır ve serum β 2-M seviyesi orantılı olarak artar. Glomerüler filtrasyon hızının ve serum β 2-M düzeyinin normal olduğu durumlarda üriner β 2-M atılımının artması, proksimal tubuler hasarın göstergesidir. Plazmanın normal yapısında bulunur. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve yaştan bağımsızdır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez.⁷⁵

Böbrek fonksiyonlarının normal olduğu kişilerde artmış β 2-M konsantrasyonu üretimini ya da salınımını düşündürür. Bu daha çok lenfositler olmak üzere hücre döngüsünden kaynaklanır. Yine a-IFN ve IFN-y gibi bazı interferonlara bağlı olarak salınımı artabilir. Serumda artmış β 2-M seviyeleri multiple myelom, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı gibi lenfoproliferatif hastalıklarda, SLE, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı ve bazı viral hastalıklarda bildirilmiştir.

Bu hastalıklarda serumda β 2-M'in yükselmesi B hücre aktivasyonunu ya da T hücre proliferatif bozukluğunu yansıtır olabilir. β 2-M'nin hücre metabolik hızı durumunu da yansıttığı ve bazı tümör belirleyicileri gibi davranarak proliferatif aktiviteyi yansıtabileceği ortaya konulmuştur. Sistemik lupus eritematosus'ta aktif hastalıkta HLA-DR+ ve CD8+ lenfositlerde artış olduğu gösterilmiştir. Bir diğer olasılık da sitokinlerin etkileridir.⁷⁶

IFN-y'nin terapötik kullanımı ile serumda çözünebilir HLA seviyelerinin arttığı bildirilmiştir SLE'de de IFN-y seviyeleri artmıştır. Sjögren sendromunda tükürükte artmış β 2-M seviyelerinin invaziv olmayan bir şekilde immunopatolojik olayı yansıtabileceği belirtilmekle beraber, bunun sensitivitesinin düşük olduğunu belirten yayınlar da vardır. Sjögren sendromlu hastalarda artmış serum β 2-M seviyelerinin pulmoner tutulum ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir.⁷⁷

RA'lı hastalarda eklem sıvı analizinde de β 2-M'in arttığı gösterilmiştir. Bazı hemodiyaliz hastalarında ve renal transplant rejeksiyonlarında da artmış serum β 2-M

seviyelerine rastlanmıştır.⁷⁸ β 2-M'nin osteokalsin gibi artmış kemik remodellingini de yansıtabileceği gözlenmiştir.⁷⁹



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak tasarlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, Ağustos 2019 ve Nisan 2020 tarihleri arasında hastanemizin Romatoloji Polikliniğine başvuran 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma kriterlerine uygun RA tanılı hastalardan seçilmesi planlandı. Çalışmaya 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı almış 119 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalarda muayene sırasında hastalık aktivitesi DAS-28 skoru ile hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen bireylerden tedaviye başlamadan önce serum beta 2 mikrogobulin düzeyi bakıldı ve sağlık değerlendirme anketi (HAQ skoru) doldurmaları istendi. Formun doldurulduğu dönemdeki hastalık aktiviteleri hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve ağrı düzeyleri ile laboratuvar parametreleri olan hemogram, CRP ve sedimentasyon düzeyleri bakılarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması istatistiksel olarak yapıldı. Çalışmaya katılan her bireyden onam alındı. Çalışmamıza DAS-28 ESH >5,1 üstü sentetik DMARD başlanacak grupta, >5,1 üstü Biyolojik DMARD başlanacak grup olmak üzere iki aktif grup alındı. Bunun haricinde DAS-28 ESH skoru <2,6 olarak remisyon grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

Çalışmamızın başında 3. Ayda kontrol tedavi yanıt değerlerini görmeyi planladığımız hastaların yeterli hasta toplandıktan sonraki kontrol süreci yeni tip covid-19 başlangıç ve izolasyon dönemine denk geldiğinden dolayı hastalarımız poliklinik kontrollerine devam edememiş olup, tezin başında planlanan 3. Ay kontrol verileri yeterli ve düzgün kaydedilemedi. Bu nedenle mevcut hastaların ilk başvuru verileri genişletilerek kesitsel bir çalışma olarak revize edildi. Bu çalışma değişikliği için etik onay yeniden alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Otoimmün hastalık hikayesi,
2. Malign hastalık hikayesi,
3. Renal işlevlerde bozukluk yaratan durum ya da hastalıklar,
4. Hamilelik şüphesi,

5. Madde/ilaç bağımlılığı olması,
6. Organ nakli hastaları,
7. Son 1 ay içinde herhangi bir enfeksiyon geçirmiş olmak (Üst/alt solunum yolu, idrar yolu).
8. Viral hepatiti olan hastalar

Çalışma amaçları

Bu bulgular ışığında beta 2 mikroglobulin düzeyi ile romatoid artrit hastalıkları arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

1. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmak.
 2. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyinin diğer belirteçler ile korelasyonunu araştırmak.
 3. Gruplar arasında beta 2 mikroglobulin düzeyi açısından farklılığı araştırmak.
- β 2M beckman coulter DXC 800 cihazı ile türbidimetrik yöntemle çalışıldı.

Bu test yönteminde serum örnekleri seyreltildikten sonra β 2M için spesifik antikorlarla kaplı lateks parçacıkları içeren bir tamponla reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda antijen-antikor kompleksi oluşumu parçacık yoğunluğunun artışıyla sonuçlandı ve bu da, 545 nm’de emilen ışık miktarıyla ölçüldü. Örnekteki β 2M konsantrasyonu boş reaktif emilimi ve tek düzeyli kalibratörden elde edilen standart bir eğri oluşturularak belirlendi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum - maksimum olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer’in Kesinlik Testine başvuruldu. Normal dağılıma uymayan gruplarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada hastaların BETA 2 değeri baz alınarak hastaların DAS 28 ve HAQ skoru değişkenleri için sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan

incelenerek, cut off değeri belirlendi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji polikliniğine başvuran EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterlerini karşılayan 119 hasta dahil edildi.

Çalışmamızda yer alan hastaların % 84,9 (n=101)'unun kadın,%15,1 (n=18)'nin erkek olduğu gözlenirken, hastaların yaş ortalamaları 52, 33±12,68 (med: 55, min: 20, maks: 76) yıl olduğu saptandı. Kadın hastaların yaş ortalamaları 52,86±12,12 yıl, erkek hastaların yaş ortalamalarından 49,33±15,53 yıl yüksek olmasına karşın aralarındaki farklılık anlamlı bulunmadı (p<0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	101	84,9
	Erkek	18	15,1
Sigara	İçmiyor	97	81,5
	İçiyor	22	18,5
		Ort±ss	Med (Min-Maks)
Yaş		52,33±12,68	55 (20-76)
Cinsiyet&Yaş*	Kadın	52,86±12,12	55 (20-76)
	Erkek	49,33±15,53	55,50 (26-73)

* p=0,483, p<0,05 Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 6'da Çalışmaya dahil edilen hastaların DAS28-ESH, β 2-M, HAQ skoru, CCP pozitiflik durumu, CCP titrasyonu, RF pozitiflik durumu ve RF titrasyon durumları özetlendi. Bu hastaların;

- % 65,5 (n: 78)'unun Das 28 ESH bulguları yüksek aktivite, %34,5 (n:41)'unun remisyonda,
- % 7,6 (n: 9)'sının HAQ skoru şiddetli, %25,2(n:30) 'sinin orta şiddetli, %67,2 (n:80)'sinin hafif şiddette,
- % 74,8 (n: 89)'inin CCP değeri pozitif, %25,2(n:30)'sinin negatif,
- % 64,7 (n: 77)'sinin CCP titrasyon bulgusu yüksek pozitif, %10,1 (n:12)'inin düşük pozitif,
- % 53,8 (n: 64)'inin RF bulgusu pozitif, %46,2 (n:55)'sinin negatif,
- % 27,7 (n: 33)'sinin RF titrasyon bulgusu yüksek pozitif,%26,1 (n:31)'inin düşük pozitif olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Das 28, HAQ, CCP ve RF bulgularının incelenmesi

		Sayı (n)	Yüzde (%)
DAS-28 ESH	Remisyon	41	34,5
	Aktif	78	65,5
β 2-M	$\leq 2,2$	60	50,4
	$> 2,2$	59	49,6
HAQ Skor	Hafif	80	67,2
	Orta	30	25,2
	Şiddetli	9	7,6
CCP Pozitifliği	Negatif	30	25,2
	Pozitif	89	74,8
CCP Titrasyon	Negatif	30	25,2
	Düşük pozitif	12	10,1
	Yüksek pozitif	77	64,7
RF pozitifliği	Negatif	55	46,2
	Pozitif	64	53,8
RF titrasyon	Negatif	55	46,2
	Düşük pozitif	31	26,1
	Yüksek pozitif	33	27,7

Tablo 7’de çalışmaya dahil edilen hastaların DAS-28 ESH, β 2-M, Sedim, CRP, HAQ, N/L, CCP ve RF değerleri özetlendi.

- DAS-28 ESH ortalanca değeri 6,3 (2,1-8,5),
- β 2-M ortalanca değeri 2,2 (1,08-8,74)
- Sedim ortalanca değeri 43 (6-114)
- CRP ortalanca değeri 11 (1,09-396)
- HAQ skor ortalanca değeri 0,5(0-2,8)
- N/L ortalanca değeri 2,3 (0,6-5,3)
- CCP ortalanca değeri 230 (0-4386)
- RF ortalanca değeri 22 (20-988) olarak gözlemlendi.

Tablo 7. Hastaların Das 28, β 2-M, Sedim, CRP, HAQ, N/L, CCP ve RF değerlerinin incelenmesi

	Ort $\pm$ ss	Med (Min-Maks)
DAS-28 ESH	5,35 $\pm$ 1,89	6,3 (2,1-8,50)
β 2-M	2,53 $\pm$ 1,26	2,2 (1,08-8,74)
Sedim	42,66 $\pm$ 21,68	43 (6-114)
CRP	26,01 $\pm$ 45,44	11,0 (1,09-396)
HAQ Skor	0,65 $\pm$ 0,71	0,50 (0,0-2,80)
N/L	2,36 $\pm$ 1,11	2,30 (0,6-5,3)
CCP	388,26 $\pm$ 567,62	230 (0-4386)
RF	112,23 $\pm$ 197,90	22 (20-988)

Tablo 8’de hastaların DAS-28 ESH skoruna göre yüksek aktivite ve remisyon olarak ayrılan gruplar diğer parametreler ile karşılaştırıldı.

- Yaş (p=0,268) ve RF (p=0,180) değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).
- DAS-28 ESH değeri yüksek aktiviteli olan hastaların β 2-M (p=0,000), Sedim (p=0,000), CRP (p=0,000), HAQ skoru (p=0,000), N/L oranı (p=0,000) ve CCP titrasyon değerlerinin (p=0,000) anlamlı yüksek olduğu saptandı (p<0,05).

Tablo 8. Hastaların DAS-28'in gruplara göre sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	DAS-28 ESH		P
	Remisyon (n: 41)	Aktif (n: 78)	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Yaş	54 (26-70)	55,5 (20-76)	0,268
β 2-M	1,87 (1,14-4,24)	2,60 (1,08-8,74)	0,000*
Sedim	24 (6-80)	48,5 (7-114)	0,000*
CRP	5 (1,09-28)	14,75 (1,55-396)	0,000*
HAQ Skor	0 (0-0)	0,95 (0-2,8)	0,000*
N/L	1,5 (0,6-4,0)	2,5 (0,7-5,3)	0,000*
CCP	53 (0-1843)	280,5 (2,8-4386)	0,002*
RF	20 (20-961)	26,5 (20-988)	0,180

* p<0,05, Mann Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 9'da Hastaların DAS-28 ESH skoruna göre yüksek aktivite ve remisyon olarak ayrılan gruplar katagorize edilmiş parametreler incelendi.

Cinsiyet (p=0,914), Sigara kullanımı (p=0,773), RF titrasyon (p=0,575) ve RF pozitifliği (p=0,428) bulgularıyla DAS-28 ESH grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

DAS-28 düzeyi aktif olan hastalarda HAQ skoru orta ve şiddetli (p=0,000), CCP titrasyon değeri yüksek pozitif (p=0,031), CCP değerinin pozitif (p=0,038) ve β 2-M düzeyinin 2,2 üzerinde görülme sıklığının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların DAS-28'in kategorik parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi

		DAS 28		P
		Remisyon (n: 41)	Aktif (n: 78)	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kadın	35 (85,4)	66 (84,6)	0,914
	Erkek	6 (14,6)	12 (15,4)	
Sigara	İçmiyor	34 (82,9)	63 (80,8)	0,773
	İçiyor	7 (17,1)	15 (19,2)	
HAQ skor	Hafif	41 (100,0)	39 (50,0)	0,000*
	Orta	0 (0,0)	30 (38,5)	
	Şiddetli	0 (0,0)	9 (11,5)	

Tablo 9'un devamı

CCP Titrasyon	Negatif	15 (36,6)	15 (19,2)	0,031*
	Düşük pozitif	6 (14,6)	6 (7,7)	
	Yüksek pozitif	20 (48,8)	57 (73,1)	
CCP Pozitifliği	Negatif	15 (36,6)	15 (19,2)	0,038*
	Pozitif	26 (63,4)	63 (80,8)	
RF Titrasyon	Negatif	21 (51,2)	34 (43,6)	0,575
	Düşük pozitif	11 (26,8)	20 (25,6)	
	Yüksek pozitif	9 (22,0)	24 (30,8)	
RF Pozitifliği	Negatif	21 (51,2)	34 (43,6)	0,428
	Pozitif	20 (48,8)	44 (56,4)	
β 2-M	$\leq 2,2$	31 (75,6)	29 (37,2)	0,000*
	$> 2,2$	10 (24,4)	49 (62,8)	

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Tablo 10'da DAS-28 ESH aktivitesi üzerine etkili faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi. Bu analiz sonucunda hastaların DAS- 28'e göre aktif olmasına;

- β 2-M değerinin 2,2 üzerinde olmasının OR: 5,238,
- β 2-M düzeyinin OR: 2,407,
- HAQ skorunun OR: 0,481,
- CCP negatifliğinin OR: 1,418,
- CCP yüksek pozitifliğinin OR: 2,850, CCP değerinin pozitif olmasının OR: 2,42,
- Sedim düzeyinin OR: 1,058,
- CRP değerinin OR: 1,080,
- N/L oranının OR: 2,483 etkisi olduğu tespit edildi.
- CCP değerinin ise OR: 1,001 olarak etkisi olduğu tespit edildi.

Tablo 10. DAS-28 ESH aktivitesi üzerine etkili faktörlerin incelenmesi

	R ²	Beta	SE	Odd ratio	95% CI		p
					Lower	Upper	
β 2-M ($> 2,2$)	0,178	1,656	0,433	5,238	2,243	12,229	0,000
Haqskor	0,414	0,355	0,062	0,481	0,232	0,477	0,000
CCP (Negatif)		0,349	0,244	1,418	0,347	1,925	0,034
CCP(Düşük pozitif)	,077	0,000	0,683	1,000	0,262	3,815	1,000
CCP(Yüksek pozitif)		1,047	0,448	2,850	1,184	6,860	0,019
CCP Pozitifliği (Pozitif)	0,047	0,885	0,433	2,423	1,037	5,664	0,041
β 2-M	0,170	0,878	0,268	2,407	1,423	4,071	0,001
Sedim	0,265	0,056	0,013	1,058	1,031	1,086	0,000
Crp	0,282	0,077	0,023	1,080	1,032	1,130	0,001
n/L	0,205	0,910	0,239	2,483	1,554	3,969	0,000
Ccp	0,080	0,001	0,001	1,001	1,000	1,003	0,025

* p<0,05, Regresyon analizi

Tablo 11’de DAS-28 ESH aktivitesi yüksek aktiviteli (>5.1) hastaların tedavi gruplarına göre ayırarak bunlar üzerine etkili faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi. Bu analizde yer alan hastalardan

- Sentetik grupta yer alanlarda DAS-28 ESH skoruna etki düzeyi incelendiğinde; HAQ skoru, N/L oranı ve CRP düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı saptanırken,
- Biyolojik grupta yer alanlarda DAS- 28 ESH skoruna hastaların CRP düzeyinin OR: 1,051 kat etkisi olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Das 28 üzerine etkili faktörlerin incelenmesi

	R ²	Beta	SE	Odd ratio	95% CI		p
					Lower	Upper	
β2-M (>2,2)	0,178	1,656	0,433	5,238	2,243	12,229	0,000
Haqskor	0,414	0,355	0,062	0,481	0,232	0,477	0,000
CCP (Negatif)		0,349	0,244	1,418	0,347	1,925	0,034
CCP(Düşük pozitif)	,077	0,000	0,683	1,000	0,262	3,815	1,000
CCP(Yüksek pozitif)		1,047	0,448	2,850	1,184	6,860	0,019
CCP Pozitifliği (Pozitif)	0,047	0,885	0,433	2,423	1,037	5,664	0,041
β2-M	0,170	0,878	0,268	2,407	1,423	4,071	0,001
Sedim	0,265	0,056	0,013	1,058	1,031	1,086	0,000
Crp	0,282	0,077	0,023	1,080	1,032	1,130	0,001
n/L	0,205	0,910	0,239	2,483	1,554	3,969	0,000
Ccp	0,080	0,001	0,001	1,001	1,000	1,003	0,025

* p<0,05, Regresyon analizi

Tablo 12’de hastaların β2-M değerleri ile diğer parametreler arasında ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi.

Bu analizde hastaların β2-M değerleri ile DAS-28 ESH skor (r=0,352), Sedim (r=0,310), CRP (r=0,444), HAQ Skor (r=0,413), CCP (r=0,235) ve Yaş (r=0,300) değerleri ile pozitif yönlü bir korelasyon varlığı tespit edildi (p<0,05) (Tablo 8).

- β2-M düzeyinin CRP ile korelasyon katsayısı en yüksek olduğu görülmüştür.
- β2-M düzeyinin CCP ile korelasyon katsayısı en düşük olduğu görülmüştür.

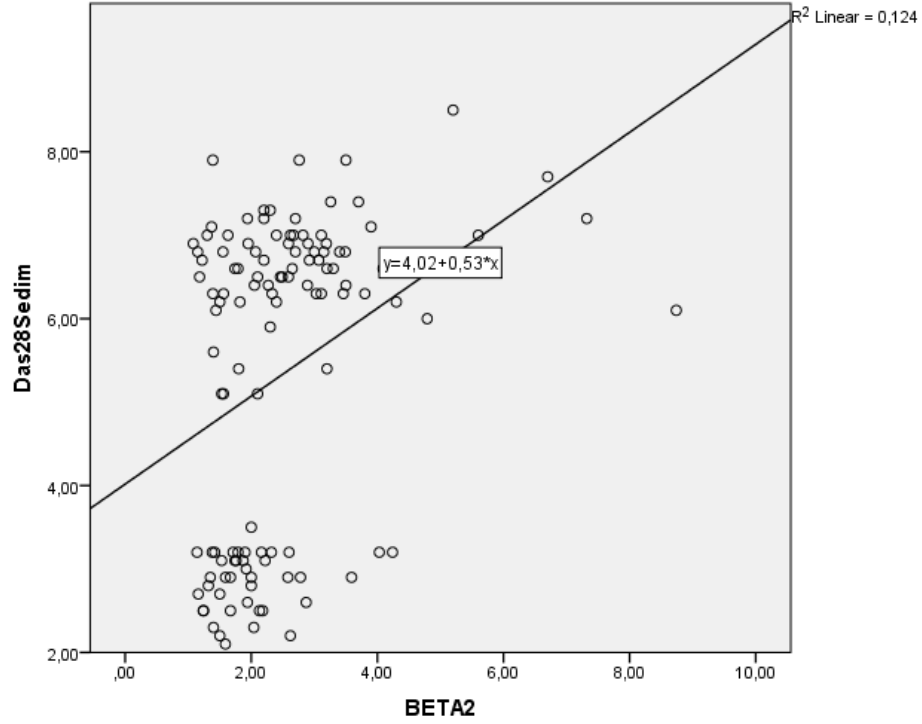
Tablo 12. Hastaların β2-M değerleri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	β2-M	
	r	p
DAS 28 ESH Skor	0,352	0,000*
Sedim	0,310	0,001*
CRP	0,444	0,000*
HAQ Skor	0,413	0,000*
CCP	0,235	0,010*

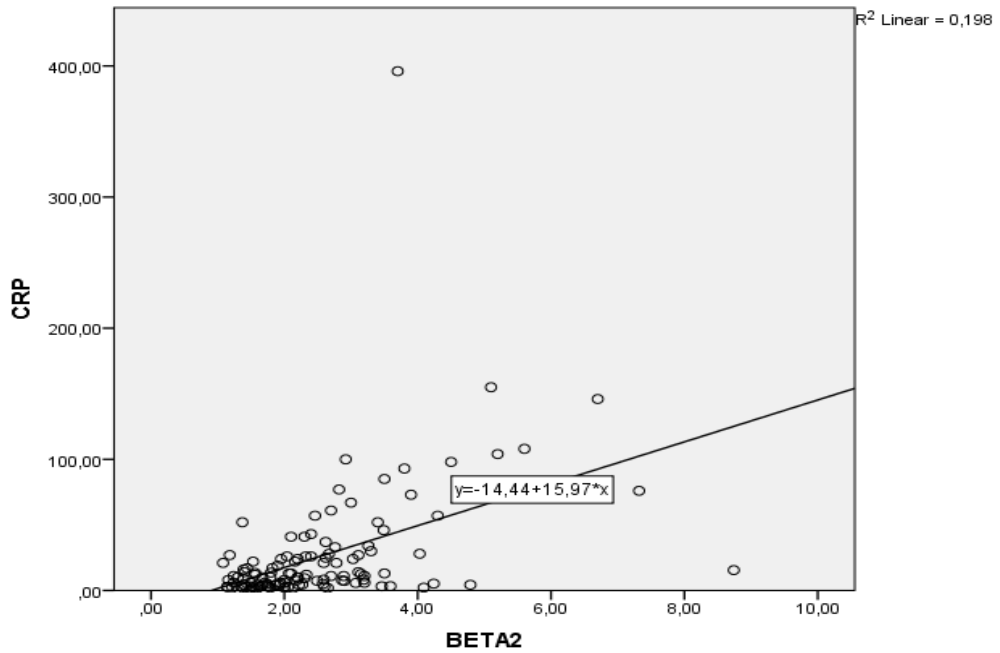
Tablo 12'nin devamı

RF	0,029	0,758
Yaş	0,300	0,001*
N/L	0,044	0,637

* p<0,05, Spearman korelasyon testi, r: korelasyon katsayısı



Şekil 3. Hastaların β 2-M değerleri ile Das 28 sedim bulguları arasındaki ilişki



Şekil 4. Hastaların β 2-M değerleri ile CRP bulguları arasındaki ilişki

Tablo 13’de hastalar DAS-28 ESH aktivitesi yüksek aktiviteli (>5.1) ve remisyona göre ayrılarak β 2-M değerleri ile diğer parametreler arasında ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi. Bulgular incelendiğinde;

- β 2-M değerleri remisyon olan grupta hastaların Yaş ($r=0,309$), Sedim ($r=0,432$) ve CRP ($r=0,332$) değerleri ile pozitif yönlü bir korelasyon varlığı gözlenirken,
- β 2-M değerleri aktif olan grupta ise hastaların Yaş ($r=0,287$), CRP ($r=0,406$) ve HAQ skor ($r=0,309$) bulguları ile aralarında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Tablo 13. Hastaların β 2-M değerleri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	β 2-M			
	Remisyon		Aktif	
	r	p	r	p
Yaş	0,309	0,049*	0,287	0,011*
Sedim	0,432	0,005*	0,162	0,157
CRP	0,332	0,034*	0,406	0,000*
HAQ skor	-	-	0,309	0,006*
N/L	-0,113	0,483	-0,078	0,500
CCP	-0,012	0,940	0,216	0,058
RF	0,245	0,122	-0,059	0,608

* $p<0,05$, Spearman korelasyon testi

Tablo 14’de hastaların CCP titrasyon katagorisi ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıklar incelendi. Çalışmada yer alan hastaların,

- CCP pozitifliği bulgusu β 2-M düzeyi ($p=0,029$) düzeyi CCP değeri yüksek pozitif olan hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). P1
- CCP değeri negatif ve yüksek pozitif olan hastalarda β 2-M düzeyi ($p=0,036$) ve HAQ skoru ($p=0,032$) bulguları anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). P2
- CCP değeri yüksek pozitif olan hastalarda β 2-M düzeyi ($p=0,047$) yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). P3

Tablo 14. Hastaların CCP titrasyon kategorisi ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	CCP titrasyon katagorisi			p	p1	p2	p3
	Negatif (n: 30)	Düşük pozitif (n: 12)	Yüksek pozitif (n: 77)				
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)				
β2-M	1,80 (1,14-5,20)	1,61 (1,08-4,50)	2,33 (1,15-8,74)	0,029*	0,436	0,036*	0,047*
DAS-28	4,70 (2,10-8,50)	4,40 (2,60-6,90)	6,40 (2,20-7,90)	0,155	0,867	0,176	0,092
ESH							
HAQ Skor	0,0 (0-2,20)	0,15 (0,0-1,60)	0,60 (0,0-2,80)	0,054	0,927	0,032*	0,141
Sedim	48 (14-114)	41 (9-73)	39 (6-99)	0,361	0,531	0,152	0,791
CRP	9 (1,88-396)	11 (1,80-98,0)	11,0 (1,09-146)	0,899	0,867	0,763	0,687
N/L	2,05 (0,7-4,9)	2,35 (0,6-4,4)	2,30 (0,7-5,3)	0,614	0,749	0,321	0,791

* p<0,05, Kruskall wallis testi, p: tüm gruplarda, p1: negatif&düşük pozitif, p2: negatif&yüksek pozitif, p3: düşük pozitif&yüksek pozitif

Tablo 15’de hastaların CCP titrasyon kategorisi ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıklar incelendi. Çalışmada yer alan hastaların;

- CCP pozitifliği ile cinsiyet (p=0,448), sigara (p=0,773), HAQ skor (p=0,219) ve β2-M (p=0,081) düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmazken (p>0,05),
- CCP değeri düşük ve yüksek pozitif olan hastalarda RF titrasyonu yüksek pozitif olma sıklığı (p=0,007) ile RF değerinin pozitif olma sıklıklarının (p=0,010) yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 15. Hastaların CCP pozitifliği ile kategorik parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi

		CCP Pozitifliği			p
		Negatif (n: 30)	Düşük pozitif (n: 12)	Yüksek pozitif (n: 77)	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kadın	27 (90,0)	11 (91,7)	63 (81,8)	0,448
	Erkek	3 (10,0)	1 (8,3)	14 (18,2)	
Sigara	İçmiyor	24 (80,0)	9 (75,0)	64 (83,1)	0,773
	İçiyor	6 (20,0)	3 (25,0)	13 (16,9)	
HAQ Skor	Hafif	23 (76,7)	9 (75,0)	48 (62,3)	0,219
	Orta	7 (23,3)	3 (25,0)	20 (26,0)	
	Şiddetli	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (11,7)	
RF Titrasyon	Negatif	21 (70,0)	5 (41,7)	29 (37,7)	0,007*
	Düşük pozitif	8 (26,7)	2 (16,7)	21 (27,3)	
	Yüksek pozitif	1 (3,3)	5 (41,7)	27 (35,1)	

Tablo 15'in devamı

RF Pozitifliği	Negatif	21 (70,0)	5 (41,7)	29 (37,7)	0,010*
	Pozitif	9 (30,0)	7 (58,3)	48 (62,3)	
β 2-M	$\leq 2,2$	19 (63,3)	8 (66,7)	33 (42,9)	0,081
	$> 2,2$	11 (36,7)	4 (33,3)	44 (57,1)	

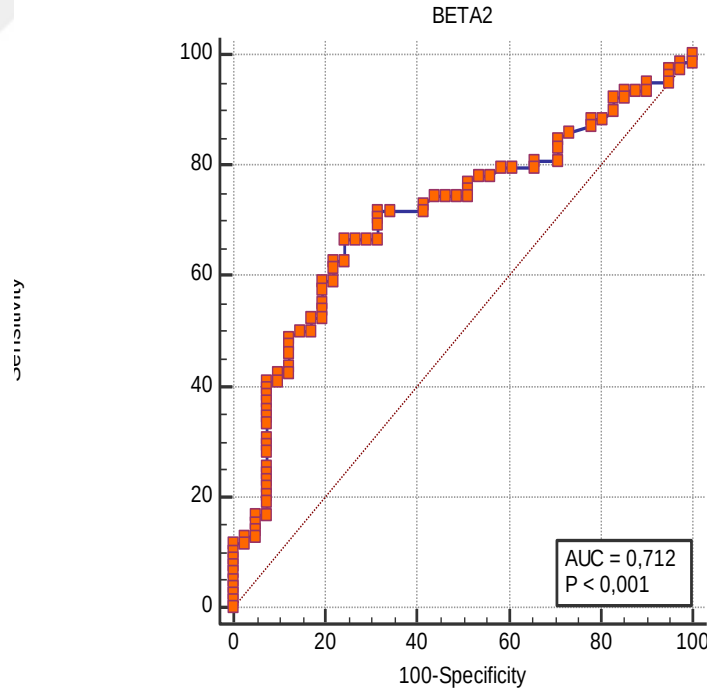
* $p < 0,05$, Ki-kare, Fisher exact testi

Tablo 16'de hastaların β 2-M değerleri ile DAS-28 gruplarına göre(yüksek aktivite-remisyon) ROC analizi ile cut off değerleri hesaplandı. Buna göre hastaların β 2-M değeri için hesaplanan cut off değeri 2,18'in üzerinde olması, % 66,67 sensitivite, % 75,61 spesifite ve AUC değeri 0,712 olup, β 2-M değişkenin DAS -28 ESH skoruna göre ait olduğu grubu ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 5).

Tablo 16. Hastaların β 2-M değerleri DAS 28 grupları ile ilişkin cut off değerinin incelenmesi

	Cut Off	Sensitivite (95% CI)	Spesifite (95% CI)	AUC $\pm$ se (95% CI)	P
β 2-M	$> 2,18$	66,67 (55,1-76,9)	75,61 (59,7-87,6)	0,712 $\pm$ 0,04 (0,622-0,791)	$< 0,001$

* $p < 0,05$, Roc curve testi. AUC: Diagnostic accuracy

**Şekil 5. Hastaların β 2-M mikroglobulin değerinin DAS 28 değeri açısından roc curve analizinin incelenmesi**

Tablo 17’de hastaların β 2-M ile belirlenen cut off değerleri ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelendi. Çalışmada belirlenen cut off değerine göre; β 2-M değeri 2,18 üzerinde olan hastaların yaş ($p=0,000$), sedim ($p=0,000$), CRP ($p=0,000$), HAQ skoru ($p=0,000$), N/L ($p=0,000$), CCP ($p=0,000$) ve RF ($p=0,007$) bulgularının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$)

Tablo 17. Hastaların β 2-M ile belirlenen cut off değerlerine göre grupların ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	BETA 2 mikroglobulin cut off		P
	$\leq 2,18$	$> 2,18$	
	(n: 57)	(n: 62)	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Yaş	50 (20-70)	59 (30-76)	0,000
Sedim	31 (6-96)	49 (7-114)	0,000
CRP	6 (1,09-52)	24 (1,88-396)	0,000
HAQ skor	0 (0-2,2)	0,8 (0-2,8)	0,000
N/L	1,7 (0,7-4,9)	2,5 (0,6-5,3)	0,000
CCP	77 (0-2021)	375,5 (1,4-4386)	0,000
RF	20 (20-961)	40,5 (20-988)	0,007

* $p<0,05$, Mann whitney u testi

Tablo 18’de hastaların β 2-M ile belirlenen cut off değerleri ile kategorik parametreler arasındaki farklılıkların incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların;

- Cinsiyet ($p=0,406$) ve Sigara kullanımı ($p=0,779$) bulgularıyla β 2-M’in belirlenen cut off değerlerine göre grupların arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- β 2-M değeri 2,18 üzerinde olan hastalarda HAQ skoru orta ve şiddetli ($p=0,044$), CCP titrasyon değeri yüksek pozitif ($p=0,030$), CCP değerinin pozitif ($p=0,040$), RF titrasyon ($p=0,017$) ve RF pozitifliği ($p=0,037$) görülme sıklığının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 18. Hastaların β 2-M ile belirlenen cut off değerlerine göre grupların kategorik parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi

		BETA 2 mikroglobulin cut off		P
		$\leq 2,18$	$> 2,18$	
		(n: 57)	(n: 62)	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kadın	50 (87,7)	51 (82,3)	0,406
	Erkek	7 (12,3)	11 (17,7)	
Sigara	İçmiyor	47 (82,5)	50 (80,6)	0,799
	İçiyor	10 (17,5)	12 (19,4)	

Tablo 18'in devamı

HAQ Skor	Hafif	43 (75,4)	37 (59,7)	0,044
	Orta	13 (22,8)	17 (27,4)	
	Şiddetli	1 (1,8)	8 (12,9)	
CCP Titrasyon	Negatif	19 (33,3)	11 (17,7)	0,030
	Düşük pozitif	8 (14,0)	4 (6,5)	
	Yüksek pozitif	30 (52,6)	47 (75,8)	
CCP Pozitifliği	Negatif	19 (33,3)	11 (17,7)	0,040
	Pozitif	38 (66,7)	51 (82,3)	
RF Titrasyon	Negatif	32 (56,1)	23 (37,1)	0,017
	Düşük pozitif	16 (28,1)	15 (24,2)	
	Yüksek pozitif	9 (15,8)	24 (38,7)	
RF Pozitifliği	Negatif	32 (56,1)	23 (37,1)	0,037
	Pozitif	25 (43,9)	39 (62,9)	

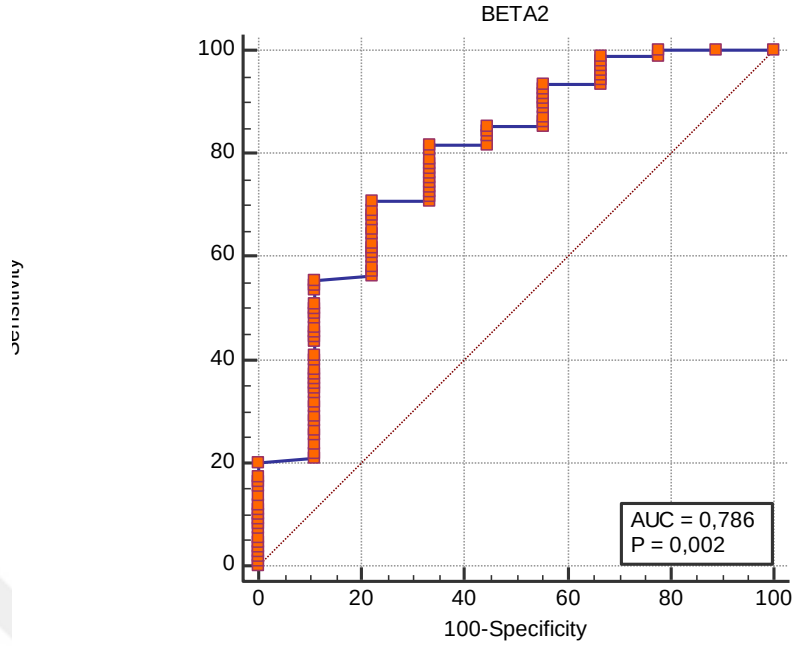
* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Tablo 19'da hastaların β 2-M değerleri ile HAQ skor grupları (düşük, orta, yüksek aktivite) arasında ROC analizi ile cut off değeri hesaplandı. Buna göre hastaların β 2-M için hesaplanan cut off değeri 2,70'nın üzerinde olması, % 77,78 sensitivite, % 70,91 spesifite ve AUC değeri 0,786 olup, β 2-M değeri düzey değişkeninin HAQ skor grubunu ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0,001) (Şekil 6).

Tablo 19. Hastaların β 2-M değerinin HAQ Skor gruplarına ilişkin cut off değerinin incelenmesi

	Cut Off	Sensitivite (95% CI)	Spesifite (95% CI)	AUC±se (95% CI)	P
β 2-M	> 2,70	77,78 (40,0-97,2)	70,91 (61,5-79,2)	0,786 (0,701-0,856)	<0,001

*p<0,05, Roc curve testi



Şekil 6. Hastaların β 2-M mikroglobulin değerinin HAQ skoru değeri açısından roc curve analizinin incelenmesi

Tablo 20’de belirlenen cut off değerine göre beta 2 mikroglobulin değeri 2,70 üzerinde olan hastaların yaş ($p=0,001$), sedim ($p=0,000$), CRP ($p=0,000$), DAS 28 sedim ($p=0,000$) ve CCP ($p=0,002$) bulgularının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken ($p<0,05$), N/L ve RF değerlerinin beta 2 mikroglobulin değeri ile aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 20. Hastaların β 2-M değerleri ile sürekli ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	β2-mikroglobulin cut off		P
	$\leq 2,70$	$> 2,70$	
	(n: 80)	(n: 39)	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Yaş	50,50 (20-70)	60 (30-76)	0,001
Sedim	35,5 (6-96)	50 (7-144)	0,000
Crp	8,15 (1,09-61)	28 (2,2-396)	0,000
Das 28 Sedim	5,5 (2,1-7,9)	6,6 (2,6-8,5)	0,000
n/L	2,1 (0,6-5,0)	2,5 (0,9-5,3)	0,163
Ccp	147 (0-2157)	470 (1,4-4386)	0,002
Rf	21,5 (20-961)	36 (20-988)	0,369

* $p<0,05$, Mann whitney u testi

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit kronik, inflamasyonla ve deformitelerle giden bir sistemik hastalık olması nedeniyle erken tanı ve tedavinin uygulanması ve uygun izlemin yapılması hastanın hassas bir şekilde değerlendirilmesi hastanın prognozu açısından son derece önemlidir. Tanıda önemli yere sahip alan fizik muayenenin yanında kullanılan laboratuvar testlerinin çoğu spesifik değildir ve hastalık aktivitesinin yanısıra pek çok faktörden etkilenirler. Biz bu çalışmamızda β 2-M'in RA'da hastalık aktivitesini belirlemedeki rollerini araştırdık.

β 2-M yüksekliğinin kronik inflamatuvar hastalıklar, akut enfeksiyonlar, hematolojik malignitelerin tedavi ve progresyonunda önemli bir belirteç olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.⁸⁰ β 2-M düzeyleri özellikle lenfosit aktivasyonu olan çeşitli inflamatuvar durumlarda (örneğin RA, SLE, Sarkoidoz, Sjögren Sendromu, Crohn Hastalığı) ve bazı enfeksiyöz durumlarda (CMV, Hepatit C, CMV, HIV) sentezi artar. Ayrıca yüksek değerler lenfoproliferatif hastalıklarda da (MM, KLL, B-Hücreli lenfoma) görülebilir. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde ise glomeruler filtrasyon hızı azaldığı için β 2-M serum seviyesi artar.

Serum β 2-M seviyeleri daha önce yaş ile ilişkisi literatürde az sayıda çalışmada değerlendirilmiş ve serum β 2-M seviyelerinin yaşla birlikte arttığı saptanmıştır. Matoković ve arkadaşları tarafından ortalama yaşları 40-86 arasında değişen 51 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada serum β 2-M seviyesinin yaşla birlikte arttığı saptanmıştır.⁸¹ Çalışmamızda RA hastalarında β 2-M seviyesinin yaşla birlikte artış gösterdiğini saptadık. Bu bulgunun bunu destekleyen az sayıda yayınlı uyumlu olduğu görüldü. Serum β 2-M yaşla artması artan yaşla birlikte azalan glomeruler filtrasyonu ve takiben artan serum β 2-M düzeylerine bağlı olabilir.

RA'lı hastalarda serum β 2-M seviyelerinin hastalık aktivasyonunu yansıtan klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu konusunda ise literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Bu çalışmalarda ya klinik ya da laboratuvar parametreleri ile korelasyon bulunmuş, ancak hem klinik hem de laboratuvar parametreleri ile iyi korelasyon hiç bir yayında bildirilmemiştir.

Strom ve arkadaşları 51 RA'lı hastayı hastalık aktivitesine göre iki gruba ayırmışlardır. Hafif ve orta şiddette aktivitesi olan grupta sadece birkaç eklemdede

enflamasyon bulguları varken diğer grupta yaygın aktif artriti ve ateş, nöropati, amiloidoz, Sjögren sendromu gibi sistemik semptomlar olan hastalar yer almıştır. Her iki grupta da serum β 2-M seviyeleri artmakla beraber yaygın artriti olan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur.⁸²

Sjöblom ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada 135 RA'lı hastada single radial immuno-diffusion tekniği ile serum β 2-M seviyeleri araştırılmıştır. Bu çalışmada serum β 2-M seviyeleri artmış bulunmakla beraber klinik ve laboratuvar parametreleri ile arasında sadece zayıf korelasyonlar görülmüştür. Bu çalışmada ESH ve CRP gibi akut faz reaktanlarının klinik aktivite ile iyi korele oldukları gözlenmiştir.⁸³

Çalışmamızda RA hastalarında β 2-M seviyelerinin DAS-28 ESH, Sedim, CRP, HAQ Skoru ve CCP titrasyonu ile pozitif yönde korele olduğu görülmüştür ve bu korelasyonun anlamlı olduğu gözlenmiştir.

Bunların arasında korelasyon katsayısı en yüksek CRP olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ve literatür bilgileri ışığında β 2-M inflamasyonda aktif rol alan bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz ancak bu durumun net ve kesin mekanizmalarıyla ortaya konabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Söderblom ve arkadaşlarının çalışmasında RA'lı hastaların plevral sıvı ve serumlarında β 2-M seviyeleri bakılmış ve tüberküloz, kanser, ampiyem ve pnömoni tanıları olan hastalar ile karşılaştırılmıştır. RA tanısı için plevral efüzyonda β 2-M seviyelerinin % 91 sensitiviteye ve % 86 spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiştir.⁸⁴

Bizim çalışmamızda RA hastalarında β 2-M düzeyi için belirlenen cut off değerine göre β 2-M'nin 2,18 üzerinde olması %66,67 sensitivite, %75,61 spesifiteye sahip olduğu gözlemlendi.

Bu değere göre bakıldığında yaş, sedim, CRP, HAQ skoru, N/L, CCP ve RF bulgularının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu sonuçlarla ilgili literatürde yeterli çalışma olmayıp bu yüksekliğin β 2-M'nin inflamasyonda aktif rol oynayabileceği konusunda da belirteç olabileceği düşünülebilir ancak bunun mekanizmalarla ortaya konması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda β 2-M düzeyi için belirlenen cut off değerine göre cinsiyet arasında anlamlı fark gözlenmemiş olup, hastalarımızda sedime göre hesaplanan DAS-28 in literatüre göre cinsiyete göre değişkenlik gösterebilecekken

β 2-M düzeyi ile ilişkisiz olması hastanın aktif olması konusunda bu belirteci avantajlı hale getirebilmektedir. Bunu destekleyen bir çalışma literatürde bulunamamıştır.

Lewndowsky ve arkadaşları tarafından 50 RA'lı hastada yapılan bir çalışmada serum ve idrar β 2-M düzeyi değerlendirilmiş. Bu hasta grubunda en sık patolojinin proteinüri olduğu saptanmış. Tüm RA hastalarında serum ve idrar β 2-M 'nin sağlıklı 50 kontrollere göre yüksek olduğu ve proteinürili RF(-) negatif hastalarda ise bu yükselmenin en fazla olduğu tespit edilmiş.⁸⁵

Bizim çalışmamızda tüm gruplarda bakılan DAS-28 ESH skorunun gruplara göre β 2-M düzeyi ile anlamlı yüksek bulunurken, RF titrasyonu ile ilişkisi anlamlı bulunmadı. Bu çıkarım anlatılan çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Bu sonuç RF'nin bir aktivasyon kriteri olmamasını destekler. Ayrıca bir çok faktörden etkilenebilmektedir.

Çalışmamıza dair hastalık aktivasyonun tüm veriler lojistik regresyonla analizi ile değerlendirildiğinde hastaların DAS-28 skoruna göre aktif olmasına β 2-M düzeyinin yüksek olmasının 2,4 kat; hastanemiz laboratuvar aralığına göre $>2,2$ olmasının 5,2 kat, CCP yüksek pozitifliğinin 2,8 kat ,HAQ skorunun 0,4 kat ,CRP değerinin 1,08 kat etkisi olduğu görülmüştür. Buna benzer bir bakış açısıyla hastalık aktivitesini değerlendirme literatürde olmamakla beraber hastalık aktivasyonunu değerlendirmede CRP'nin aktivasyon ve takip kriteri olabileceğini desteklemektedir. Bunla ilişkili olarak β 2-M'nin de bu konuda yüksek prediktif değeri olabileceği göz önünde bulundurulabilir. CRP'ye göre daha yüksek kat prediktif değerinin bulunmasını hasta gruplarımızın normal dağılımlı olmaması ve çalışmamızda CRP değerlerinin β 2-M'e göre geniş aralıkta değişmesine bağlayabiliriz. Bu bulguyu desteklemek için daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonucunu etkileyecek bazı kısıtlamalar mevcuttu. Bunları özetleyecek olursak; öncelikle çalışmaya katılan hasta sayımız azdı. Çalışmanın başında tasarlanan tedavi yanıtı yeni covid-19 salgını nedeniyle görülemedi. Ancak bazı örneklemelerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar mevcuttu.

6. SONUÇLAR

1. Serum β 2-M seviyeleri RA'lı hastalarda aktivasyon skoruna göre pozitif korele şekilde anlamlı artış göstermektedir.
2. RA'lı hastaların serum β 2-M seviyeleri, diğer aktivasyon belirteçleri ile (ESH,CRP) pozitif korele şekilde anlamlı artış göstermektedir. HAQ skoru ile pozitif korele şekilde anlamlı artış göstermektedir.
3. Çalışmamızda tüm grupta DAS-28 ESH değerleri ile CRP, HAQ , CCP, Sedim, β 2-M değerleri arasında ilişki anlamlı bulunmuştur. Ancak RF titrasyonu ile ilişkisinin anlamsız olması RF'nin bir takip ve aktivasyon kriteri olmadığını destekler.
4. Çalışmamızda Anti-CCP değerinin yüksek pozitif görülme durumu ile β 2-M değerinin >2.2 üzerinde görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu sonuç RA tanı aşamasında spesifitesi yüksek olan Anti-CCP düzeyini destekleyici ve pekiştirici bir bulgu olarak düşünülebilir.
5. Hastalık aktivitesini ve şiddetini öngörmeye β 2-M seviyeleri, HAQ skoru, Sedim, CRP ve yüksek Anti-CCP pozitifliği durumlarının anlamlı oranda etkisi olduğu gözlemlendi. Bu sonuçtan yola çıkarak ve odd ratio değerleri göz önünde bulundurularak CRP ve β 2-M düzeyinin hastalık şiddetini öngörmeye yüksek prediktif etkisi vardır. Bu ileri çalışmalarla kötü prognoz gibi algılanıp başlangıçta veya sonrasında daha yoğun tedavi gerekliliğini bizlere düşündürülebilir.
6. Çalışmamızda DAS 28 skoru esas alınarak belirlenen β 2-M cut off değerine(2,1) göre β 2-M düzeyleri yaş, sedim, CRP, HAQ skoru ve Anti-CCP düzeyleriyle ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Sedim; cinsiyetten etkilenebilen bir parametre iken β 2-M düzeylerinin ilişkisinin anlamsız görülmesi bu parametreyi şiddet öngörüsünde avantajlı kılmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda β 2-M düzeylerinin önemini vurgulamak istedik. Bu sayede halen morbiditesi yüksek, sistemik, kronik iltihabi bir hastalık olarak karşımıza çıkmakta olan RA yönetiminde prognozu iyileştirmek için; hastalığa daha erken tanı koymak, hastalığı daha etkin şekilde tedavi etmek, tedaviye ait yan etkileri

azaltmak ve güvenilir takip parametreleri gereklidir. $\beta 2M$ düzeyi bir şiddet parametresi olarak kabul edilerek klinik olarak kötü seyredebilecek hastalar ve daha yoğun tedaviye ihtiyacı olan hastalar önceden tahmin edilebilir hale gelecektir. Bu çalışma RA kalıcı eklem hasarı ve şekil bozukluklarının önüne geçmek için $\beta 2M$ ile hastalık şiddeti algısını pekiştirme, hastaların tanı koyma aşamasında yardımcı bir parametre olabilirliğine bakış açısı kazandırmak istemiştir. Bu rolü daha iyi anlayabilmek daha geniş ve çok hastalı, uzun takipli çalışmalar gereklidir.



7. KAYNAKLAR

1. **Spector TD.** Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* **1990;** 16(3):513-37.
2. **Peschken CA, Esdaile JM.** Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum.* **1999;** 28(6):368-91.
3. **Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang XY, Globe DR.** Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol.* **2010;** 37(3):544-9.
4. **Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al.** The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* **2011;** 63(3):633-9.
5. **Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE.** Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* **2002;** 46(3):625-31.
6. **MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al.** Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* **2000;** 43(1):30-7.
7. **Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al.** Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* **1993;** 32(10):903-7.
8. **Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J.** Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol.* **1986;** 13(5):899-902.
9. **Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW.** Rheumatoid arthritis. *Lancet.* **2010;** 376:1094-108.
10. **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.
11. **Svendsen AJ, Junker P, Houen G, Kyvik KO, Nielsen C, Skytthe A, et al.** Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* **2017;** 69(5):616-24.

12. **Bernatsky S, Smargiassi A, Joseph L, Awadalla P, Colmegna I, Hudson M, et al.** Industrial air emissions, and proximity to major industrial emitters, are associated with anti-citrullinated protein antibodies. *Environ Res.* **2017**; 157:60-3.
13. **Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J.** Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* **2016**; 12(6):335-43.
14. **Straub RH.** The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* **2007**; 28(5):521-74.
15. **Oliver JE, Silman AJ.** Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* **2009**; 11(5):252.
16. **Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Muller GA, Haak R, et al.** Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* **2017**; 88(4):368-79.
17. **Bloemendal A, Van der Zee R, Rutten VP, van Kooten PJ, Farine JC, van Eden W.** Experimental immunization with anti-rheumatic bacterial extract OM-89 induces T cell responses to heat shock protein (hsp)60 and hsp70; modulation of peripheral immunological tolerance as its possible mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol.* **1997**; 110(1):72-8.
18. **Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP.** Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis.* **2001**; 60(3):223-7.
19. **Feldmann M, Brennan FM, Maini RN.** Rheumatoid arthritis. *Cell.* **1996**; 85(3):307-10.
20. **Smolen JS, Steiner G.** Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov.* **2003**; 2(6):473-88.
21. **Doğan A.** Romatolojik hastalığı olan bireylerin sigaraya yönelik bilgi, tutum ve davranışları. **2015**.
22. **Gerber N, Dixon ASJ, editors.** Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; **1974**.
23. **Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C.** The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* **1998**; 27(1):18-24.

24. **Horsten NC, Ursum J, Roorda LD, van Schaardenburg D, Dekker J, Hoeksma AF.** Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *Journal of Rehabilitation Medicine.* **2010**; 42(10):916-21.

25. **Hastings DE, Evans JA.** Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* **1975**; 57(7):930-4.

26. **Ziff M.** The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum.* **1990**; 33(6):761-7.

27. **Cronstein BN.** Interleukin-6--a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* **2007**; 65(1):11-5.

28. **Provenzano G.** Asymptomatic pulmonary involvement in RA. *Thorax.* **2002**; 57(2):187-8.

29. **Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al.** Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* **1995**; 24(4):242-54.

30. **Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al.** Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998**; 157(1):199-203.

31. **Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL.** Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **2007**; 66(1):70-5.

32. **Sayah A, English JC.** Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* **2005**; 53(2):191-209.

33. **Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A.** Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol.* **1988**; 27(3):191-7.

34. **Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A.** Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* **1997**; 36(11):1189-95.

35. **Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE.** Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum.* **1984**; 27(7):737-43.

36. **Haugeberg G, Ørstavik R, Uhlig T, Falch J, Halse J, Kvien T.** Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **2002**; 61(12):1085-9.
37. **Farr M, Scott DL, Constable TJ, Hawker RJ, Hawkins CF, Stuart J.** Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. **1983**;42(5):545-9.
38. **Firestein G.** Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. BR Harris ED. Kelly's Textbook of Rheumatology. **2005**:996-1042.
39. **Salvador G, Gomez A, Vinas O, Ercilla G, Canete J, Munoz-Gomez J, et al.** Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology*. **2003**; 42(8):972-5.
40. **Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al.** Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. **2007**; 146(11):797-808.
41. **Koh JH, Jung SM, Lee JJ, Kang KY, Kwok SK, Park SH, et al.** Radiographic Structural Damage Is Worse in the Dominant than the Non-Dominant Hand in Individuals with Early Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. **2015**; 10(8):409.
42. **Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M.** Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum*. **2004**; 50(7):2103-12.
43. **Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjodt H, Lorenzen I.** Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis*. **2000**; 59(7):521-8.
44. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al.** 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. **2010**; 62(9):2569-81.
45. **Prevoo M, Van'T Hof MA, Kuper H, Van Leeuwen M, Van De Putte L, Van Riel P.** Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1995**; 38(1):44-8.

46. **Scott J, Huskisson E.** Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis.* **1979**; 38(6):560.
47. **Smolen JS, Aletaha D.** Monitoring rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology.* **2011**; 23(3):252-8.
48. **Rintelen B, Sautner J, Haindl PM, Andel I, Maktari A, Leeb BF.** Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* **2009**; 38(5):336-41.
49. **Scott D, Pugner K, Kaarela K, Doyle D, Woolf A, Holmes J, et al.** The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* **2000**; 39(2):122-32.
50. **Harris Jr ED.** Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *New England Journal of Medicine.* **1990**; 322(18):1277-89.
51. **Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* **2017**; 76(6):960-77.
52. **Newsome G.** Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners.* **2002**; 14(10):432-7.
53. **Ataman Ş, Borman P, Evcik D, Aydoğ E, Ayhan F, Yildizlar D, et al.** Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Archives of Rheumatology.* **2011**; 26(4):273-94.
54. **Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al.** A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* **2006**; 54(1):38-46.
55. **Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JYL, Hung LCT, et al.** Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *The Lancet.* **2007**; 369(9573):1621-6.
56. **Hoes J, Jacobs J, Verstappen S, Bijlsma J, Van der Heijden G.** Adverse events of low-to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* **2009**; 68(12):1833-8.

57. **Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea B.** Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2007**; 1.
58. **Kremer JM, Phelps CT.** Long-Term Prospective Study of the Use of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1992**; 35(2):138-45.
59. **Tugwell P, Wells G, Strand V, Maetzel A, Bombardier C, Crawford B, et al.** Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2000**; 43(3):506-14.
60. **Kremer JM.** Methotrexate and leflunomide: Biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; **1999**..
61. **Cohen S, Cannella M.** Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial biologic DMARD therapy. *UptoDate*, **2017**.
62. **Pullar T, Hunter J, Capell H.** Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br Med J*. **1985**; 290:1535-8.
63. **Van der Heijde D, Van Riel P, Nuvér-Zwart I, Van de Putte L.** Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet*. **1990**; 335(8688):539.
64. **Nika M, Blachley TS, Edwards P, Lee PP, Stein JD.** Regular examinations for toxic maculopathy in long-term chloroquine or hydroxychloroquine users. *JAMA ophthalmology*. **2014**; 132(10):1199-208.
65. **Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al.** Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **2016**; 75(1):3-15.
66. **Detert J, Klaus P.** Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: targets & therapy*. **2015**; 9:35.
67. **Olsen NJ, Stein CM.** New drugs for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. **2004**; 350(21):2167-79.

68. **Burmester G.** Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases, UpToDate Inc. **2019**.
69. **Fransen J, Van Riel PL.** The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheumatic Disease Clinics*. **2009**; 35(4):745-57.
70. **Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. **2002**; 46(3):614-24.
71. **Harnett J, Curtis JR, Gerber R, Gruben D, Koenig A.** Initial experience with tofacitinib in clinical practice: treatment patterns and costs of Tofacitinib administered as Monotherapy or in combination with conventional synthetic DMARDs in 2 US health care claims databases. *Clinical Therapeutics*. **2016**; 38(6):1451-63.
72. **Kaçar AG, Şilfeler İ, Kacar A, Pekun F, Türkkan E, Adal E.** Levels of beta-2 microglobulin and cystatin C in beta thalassemia major patients. **2015**.
73. **Jantusch BA, Criss VR, O'Donnell R, Wiedermann BL, Majd M, Rushton HG, et al.** Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *The Journal of pediatrics*. **1994**; 124(6):863-8.
74. **Jialal I, Nathoo B, Bejai S, Joubert S.** Serum beta-2-microglobulin estimation as an indicator of the glomerular filtration rate. *South African Medical Journal*, **1982**; 61(25):953-4.
75. **Bethea M, Forman DT.** Beta 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci*. **1990**; 20(3):163-8.
76. **Tsuchiya N, Shiota M, Yamaguchi A, Ito K.** Elevated serum level of soluble HLA class I antigens in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. **1996**; 39(5):792-6.
77. **Laan R, Jansen T, Van Riel P.** Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. **1999**; 38(1):6-12.
78. **Punzi L, Schiavon F, Cavasin F, Ramonda R, Gambari P, Todesco S.** The influence of intra-articular hyaluronic acid on IL-1 and IL-6 of synovial fluid. *Clinical and Experimental Rheumatology*. **1989**; 7:247-50.

79. **Ripoll E, Arribas I, Relea P, Varela L, Villa L, Revilla M, et al.** Beta-2-microglobulin in diseases with high bone remodeling. *Calcified Tissue International*. **1995**; 57(4):272-6.

80. **Nakao Y, Matsumoto H, Miyazaki T, Watanabe S, Masaoka T, Takatsuki K, et al.** Genetic and clinical studies of serum beta 2-microglobulin levels in haematological malignancies. *Clinical and Experimental Immunology*. **1981**; 46(1):134.

81. **Matoković D, Hašpl M, Petrić P, Škorvaga S, Rajić MT.** Value of β 2-Microglobulin in the Serum of Healthy Subjects Older Than 40 Years. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. **2011**; 15(3):315-8.

82. **Munetomo K.** Discriminant analysis and comparison between rheumatoid arthritis and osteoarthritis after measurement of determinants in the blood and synovial fluid. *Okayama Igakkai Zasshi (Journal of Okayama Medical Association)*. **1993**; 105(1-2):63-72.

83. **Sjöblom K, Saxne T, Wollheim F.** Plasma levels of beta 2-microglobulin in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **1980**; 39(4):333-9.

84. **Söderblom T, Nyberg P, Pettersson T, Klockars M, Riska H.** Pleural fluid beta-2-microglobulin and angiotensin-converting enzyme concentrations in rheumatoid arthritis and tuberculosis. *Respiration*. **1996**; 63(5):272-6.

85. **Lewandowski B, Bernacka K, Kucharewicz B, Szmitkowski M, Klimiuk P.** Assessment of beta-2-microglobulin concentration in serum and urine in rheumatoid arthritis. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* **1996**; 41(2):482.

8. EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
102	7 Ağustos 2020

KARAR NO 31- Kurulumuzun 4 Ekim 2019 tarihli ve 92 sayılı toplantısında alınan 49 numaralı kararı ile onaylanan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Süleyman Özbek yönetiminde, Uzm. Dr. Emrah Koç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Helin Yesin tarafından yürütülen, "Romatoid Artrit Hastalarının Takibinde Hastalık Aktivitesi ve Tedavi Yanıt Değerlendirilmesinde Düzeyinin Önemi" başlıklı tıpta uzmanlık tez çalışmasında protokol değişikliği yapılması ve başlığının "Romatoid Artrit Hastalarının Takibinde Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesinde Serum Beta 2 Mikroglobulin Düzeylerinin Önemi" olarak değiştirilmesi hakkındaki başvuru araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

Romatoid Artrit Hastalarının Takibinde Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesinde Serum Beta 2 Mikroglobulin Düzeylerinin Önemi

Romatoid atrit (RA), kronik, sebebi bilinmeyen, immünolojik bozukluklarla birlikte, otoimmün karakterli, eklem tutulumunun ön planda olduğu, birçok organ ve sistemi tutan bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalığın eklem ağrısı, şişliği gibi bulgular dışında ciddi sakat bırakıcı özelliği mevcuttur. Fonksiyon bozukluğu, eklem kısıtlılığı ve sakatlığa yol açması nedeniyle RA'in erken tedavi edilmesi son derece önemlidir. Bu çalışma ile kliniğimizde takipli RA hastalarında beta 2 mikroglobulin düzeyleri değerlendirilecektir.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubumuz ÇÜTF Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen RA tanılı hastalardan oluşacaktır. Bu çalışmada hastalığınız gereği yapılan rutin poliklinik muayenesinde bireylerin yaş, cinsiyet, aldığı tedavi, varsa yakınmaları, fizik muayeneleri, laboratuvar tetkikleri ve aktivite skorlamaları bir veri formu aracılığı ile kaydedilecektir. Hastaların rutin poliklinik kontrolleri devam edecek, tetkik ve tedavileri aksatılmayacaktır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır. Ek bilgi için 05069350995 telefon numarası ile Dr. Helin Yesin ile iletişime geçebilirsiniz.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ
RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH
AD-SOYADI

Katılımcı

Adı-soyadı:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı-soyadı:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Tel.

İmza

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Helin YESİN
Doğum Tarih ve Yeri : 05.01.1991 / DİYARBAKIR
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi
Dahiliye Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA
Telefon : 0322 338 60 84
E-posta : helinyesin@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Van İpekyolu Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Balcalı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil(ler) : İngilizce