



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM
NETRİN-1 DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ÖZAN

Ankara/2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM
NETRİN-1 DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ÖZAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükran ERTEN

Ankara/2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Serum Netrin-1 Düzeyinin Hastalık Aktivitesi
ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Gizem ÖZAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

23.06.2022

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükran ERTEN

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şükran ERTEN

Doç. Dr. Yüksel MARAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Salih BAŞER

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta Uzmanlık Tezi derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

23.06.2022



Dr. Gizem ÖZAN

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimi sırasında üzerimde büyük emekleri olan, verdikleri kıymetli eğitimle yetişmemde katkıları sonsuz olan saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman ERSOY'a, rotasyonunu yaptığım bilim dallarında bilgileriyle bizlere eğitim veren, iyi hekim olma yolunda bizlere örnek teşkil eden kıymetli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Doç. Dr. Kamile SILAY'a, Dr. Öğretim Üyesi Salih BAŞER'e, Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e,

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini sürekli yanımda hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Şükran ERTEN'e,

Uz. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na ve beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza, birlikte yol yürüdüğüm asistan arkadaşlarıma,

Ve hayatım boyunca beni hep destekleyen bugünlerimin mimarı değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem ÖZAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xiii
KISALTMALAR.....	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
TABLolar DİZİNİ.....	xviii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1-Romatoid Artrit.....	3
2.1.1- Tanım.....	3
2.1.2- Tarihçe.....	3
2.1.3- Epidemiyoloji.....	3
2.1.4- Etyoloji.....	4
2.1.4.1- Genetik Faktörler.....	4
2.1.4.2- Çevresel Faktörler.....	5
2.1.4.3- Cinsiyet ve Hormonal Faktörler.....	6
2.1.4.4- Enfeksiyonlar.....	6
2.1.5- Patogenez.....	7
2.1.5.1- Histolojik Değişimler.....	7
2.1.5.2- T Hücreleri.....	7
2.1.5.3- Sitokinler.....	9
2.1.5.4- Matriks Metalloproteinazları.....	10
2.1.5.5- Adezyon.....	11

2.1.5.6- Anjiogenezis.....	11
2.1.6- Klinik Belirtiler ve Bulgular.....	11
2.1.6.1- Eklem Bulguları.....	12
2.1.6.2- Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular.....	15
2.1.7- Progresyon.....	24
2.1.7.1. Erken Hastalık.....	24
2.1.7.2. İleri Hastalık.....	24
2.1.8- Başlangıç Şekli.....	24
2.1.8.1- Sinsi Başlangıç.....	24
2.1.8.2. Akut veya Subakut Başlangıç.....	25
2.1.9- Tanı.....	25
2.1.10- Ayırıcı Tanı.....	27
2.1.11- Laboratuvar.....	27
2.1.12- Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi.....	31
2.1.12.1- Ağrı Vizuel Analog Skalası (Pain Visual Analog Scale -VAS).....	31
2.1.12.2- Romatoid Artrit Hastalık Hasarı (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease -RAID) Skoru.....	31
2.1.12.3- Hastalık Aktivite Skoru 28 (Disease Activity Score - DAS 28).....	33
2.1.12.4- Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index) (CDAI).....	33
2.1.12.5- Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (Simplified Disease Activity Index) (SDAI).....	33
2.1.13- Görüntüleme.....	34
2.1.13.1- Radyografi.....	34

2.1.13.2- Ultrasonografi (USG).....	35
2.1.13.3- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	36
2.1.14- Tedavi.....	37
2.1.14.1- Farmakolojik Olmayan Tedaviler.....	37
2.1.14.2- Farmakolojik Tedaviler.....	38
2.2-Netrin-1 Molekülü.....	43
3- MATERYAL VE YÖNTEM.....	46
4- BULGULAR.....	48
5- TARTIŞMA.....	56
6- SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
7- KAYNAKLAR.....	64

ÖZET

Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Serum Netrin-1 Düzeyinin Hastalık Aktivitesi ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Romatoid artrit (RA) en sık rastlanılan sistemik, otoimmün, kronik inflamatuvar bir artrittir. Netrin-1 molekül düzeyinin inflamatuvar hastalıklarda arttığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı RA hastalarında serum netrin-1 düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırarak ileride aktivite belirteci olarak kullanılabilirliğini tespit etmek ve yeni tedavi protokollerinin oluşturulmasını sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu tez çalışmasına American College of Rheumatology (ACR) 2010 RA tanı kriterlerine göre tanı almış Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 60 gönüllü RA hastası ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 41 gönüllü sağlıklı birey alınmıştır. Gruplar 18-70 yaş aralığında olup, hasta grubunun yaş ortalaması 48.6 ± 12.1 idi. RA haricinde ek sistemik hastalığı bulunan, kronik hastalığı nedeni ile ilaç kullanımı olan ve gebe hastalar çalışmaya alınmamıştır. Romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, hastalar ile görüşülerek edinilen anamnez ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastalar ve kontrol grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet); hasta grubunun aile öyküsü, boy ve kilosu, sigara kullanımı, tanı yaşı, semptom başlama yaşı, hastalık süresi, tedavileri, tanı aldıkları dönemdeki ACR European League Against Rheumatism(EULAR) RA 2010 kriter puanı, laboratuvar değerleri [WBC, nötrofil, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), anti-siklik sitriline peptid (anti-CCP), idrarda protein miktarı, anti-nüklear antikor (ANA)], klinik bulguları(eklem tutulum bölgesi ve kalıcı eklem hasarı varlığı, sabah tutukluluğunun süresi, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer nodülü, romatoid nodül varlığı), hastalık aktivite skorları [hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28) CRP, DAS-28 ESH, RA hastalık hasarı skoru (RAID), hasta ağrı vizuel analog skalası(VAS), doktor VAS, klinik hastalık aktivite indeksi (RA CDAI)] tespit edilip kaydedildi. Hastaların klinik takibinde rutin olarak kullanılan parametrelere ek olarak serum netrin-1 düzeyi Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza 60 RA tanılı hasta ve 41 sağlıklı kontrol grubu alındı. RA grubunun serum netrin-1 düzeyi ortalaması 64.4(35.8-1832.9), kontrol grubunun serum netrin-1 düzeyi ortalaması 65(35.8-436.6) olarak görüldü. RA tanılı hastalar serum RF ve anti-CCP düzeyine göre seropozitif RA ve seronegatif RA olarak iki gruba sınıflandırılıp serum netrin-1 düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalar demografik özellikleri, sigara kullanımı, hastalık süresi, tanı yaşı, sabah tutukluluğu süresi, eklem tutulum bölgesi, kalıcı eklem hasarı varlığı, eklem dışı tutulum varlığına göre de gruplandırıldı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalar ayrıca DAS-28 CRP, DAS-28 ESH, RAID SKORU, hasta VAS, doktor VAS, RA CDAI skalalarına göre sınıflandırıldı ve serum netrin-1 düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki hastalar DAS-28 ve CDAI hastalık aktivitelerinde göre remisyonunda ve düşük, orta, yüksek hastalık aktivitesine sahip olmasına göre sınıflandırıldı, hastaların hastalık aktivite durumu ile netrin-1 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların aldıkları tedaviler [steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİD), kortikosteroidler, sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD)] ile serum netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İncelenen laboratuvar tetkiklerinden nötrofil düzeyiyle serum netrin-1 pozitif korelasyon saptanmış olup bakılan diğer laboratuvar sonuçları ile anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: İnflamasyon belirtici olarak kullanılabileceği öngörülen netrin-1 molekülünün nötrofil düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Literatür taramasında özellikle fareler üzerinde yapılan çalışmalarda RA'lı farelerde netrin-1 düzeyinin anlamlı yüksek bulunması ve anti-netrin antikor tedavisi ile klinik düzelme sağlanması daha kapsamlı bir çalışmanın literatüre önemli katkısının olabileceğini ve RA tedavisinde yeni ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, İnflamasyon, Netrin-1

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of Serum Netrin-1 Level with Disease Activity and Laboratory Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common systemic, autoimmune, chronic inflammatory arthritis. It has been shown that the level of netrin-1 molecule increases in inflammatory diseases and is associated with disease activity. The aim of this study is to investigate the relationship between serum netrin-1 level and disease activity in RA patients, to determine its use as an activity marker in the future, and to establish new treatment protocols.

Materials and Methods: In this thesis study, 60 volunteer RA patients, who were diagnosed according to the American College of Rheumatology (ACR) 2010 RA diagnostic criteria and applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine-Ankara City Hospital Rheumatology and Internal Diseases outpatient clinics, and 41 healthy volunteer who applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine-Ankara City Hospital Internal Diseases outpatient clinic participated in the study. The groups were between the ages of 18-70 and the mean age of the patient group was 48.6 ± 12.1 . Patients who had additional systemic diseases other than RA, who were taking medication due to their chronic disease, and who were pregnant were not included in the study. Rheumatology outpatient epicrisis, re-evaluation notes, anamnesis and physical examination findings obtained by interviewing the patients were recorded. Demographic information (age, sex) of the patients and control group, family history, height and weight of the patient group, smoking, age at diagnosis, age of symptom onset, disease duration, treatments, ACR European League Against Rheumatism (EULAR) RA 2010 criteria score, laboratory values [WBC, neutrophil, erythrocyte sedimentation rate (ESH), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrulline peptide (anti-CCP), amount of protein in urine, anti-nuclear antibody (ANA)], clinical findings (joint involvement area and presence of permanent joint damage, duration of morning stiffness, presence of interstitial lung disease, lung nodule, rheumatoid nodule), disease activity scores

[disease activity score-28 (DAS-28) CRP, DAS-28 ESH, rheumatoid nodule arthritis disease injury score (RAID), patient pain visual analog scale (VAS), physician VAS, clinical disease activity index (RA CDAI)] were determined and recorded. In addition to the parameters routinely used in the clinical follow-up of the patients, serum netrin-1 level was measured with the Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: 60 patients with RA and a control group consist of 41 healthy were included in the study. The mean serum netrin-1 level of the RA group was 64.4 (35.8-1832.9) and the mean serum netrin-1 level of the control group was 65 (35.8-436.6). When the patients with RA were classified into two groups as seropositive RA and seronegative RA according to serum RF and anti-CCP levels, no statistically significant difference was found when their serum netrin-1 levels were compared. The patients were grouped according to demographic characteristics, smoking, duration of disease, age at diagnosis, duration of morning stiffness, joint involvement area, presence of permanent joint damage, presence of extra-articular involvement, and no statistically significant difference was found either. Patients were also classified according to DAS-28 CRP, DAS-28 ESR, RAID SCORE, patient VAS, physician VAS, RA CDAI scales, and no statistically significant difference was found in terms of serum netrin-1 level. The patients in the study were classified according to their DAS-28 and CDAI disease activity, being in remission, and having low, moderate, or high disease activity, and no significant difference was found between the disease activity status of the patients and their netrin-1 level. There was no statistically significant difference between the treatments received by the patients [non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), corticosteroids, synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)] and serum netrin-1 levels. Among the laboratory tests evaluated, a positive correlation was found between the neutrophil level and serum netrin-1, and no significant difference was found with the other laboratory results.

Conclusion: It has been observed that netrin-1 molecule, which is predicted to be used as an inflammation marker, is associated with the level of neutrophils. The fact that netrin-1 levels were found to be significantly higher in mice with RA and that clinical improvement was achieved with anti-netrin antibody treatment, especially in studies conducted on mice, suggests that a more comprehensive study may contribute

significantly to the literature and may guide the development of new agents in the treatment of RA.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Inflammation, Netrin-1



KISALTMALAR

AA Amiloidoz	Sekonder/inflamasyon ilişkili amiloidoz
ACR	American Collage of Rheumatology
ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Anti-nüklear antikor
Anti-CCP	Anti-siklik sitriline peptid
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AST	Aspartat aminotransferaz
BMI	Vücut kitle indeksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CDAI	Klinik hastalık aktivite indeksi
CRP	C-reaktif protein
DAS-28	Hastalık aktivite skoru-28
DİF	Distal interfalangial eklem
DMARD	Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
ELISA	Enzyme liked immuno sorbent assay
ESH	Eritrosit Sedimentasyon hızı
EULAR	European League Against Rheumatism(Avrupa Romatoloji Birliği)
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HB	Hemogram
HIV	Human immunodeficiency virüs
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
IG	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KRE	Kreatinin
MHC-II	Major histokompatibilite kompleks class II
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MKF	Metakarpofalangeal eklem

MTF	Metatarsofalangeal eklem
NSAİD	Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
NSİP	Nonspesifik interstisyel pnömonitis
PİF	Proksimal interfalangial eklem
RA	Romatoid artrit
RAİD	Romatoid artrit hastalık hasarı skoru
RF	Romatoid faktör
SDAİ	Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SSS	Merkezi sinir sistemi
STIR	Short TI Inversion Recovery
TNF	Tümör nekroz faktör
USG	Ultrasonografi
VAS	Ağrı vizuel analog skalası
VİP	Klasik interstisyel pnömonitis
WBC	Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal eklem ve RA'lı eklemın kıyaslanması.....	7
Şekil 2. RA'daki histolojik değışimler	8
Şekil 3. RA'da sitokin ağının basitleştirilmiş şematik sunumu	10
Şekil 4. Netrin protein ailesi	43
Şekil 5. Netrin reseptör ailesi	44
Şekil 6. Netrin-1 reseptör sinyali ve bilinen fonksiyonları.....	45
Şekil 7. Netrin-1 düzeylerinin kontrol grubu ve RA hastalarındaki dağılımı.....	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri.....	26
Tablo 2. 2010 ACR EULAR RA Kriterleri.....	26
Tablo 3. DAS-28 hastalık aktivite sınıflaması.....	33
Tablo 4. CDAI hastalık aktivite sınıflaması.....	33
Tablo 5. SDAI hastalık aktivite sınıflaması.....	34
Tablo 6. RA hastalarının demografik özellikleri.....	48
Tablo 7. RA ve kontrol grubunda demografik özellikler ve netrin-1 düzeylerinin dağılımı.....	49
Tablo 8. RA hastaların demografik özellikleri ve netrin-1 düzeyleri ile ilişkisi.....	49
Tablo 9. Yaş, hastalık süresi ve sigara kullanım miktarı ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki.....	50
Tablo 10. İlaç grupları ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişkisi.....	51
Tablo 11. İlaç kullanımı ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişkisi.....	51
Tablo 12. RA hastaların ilk tanı aldığı dönemdeki klinik puanları ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki.....	51
Tablo 13. RA hastaların klinik özellikleri ile netrin-1 düzeyleri arasında ilişki.....	52
Tablo 14. Hastaların klinik skorları ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki.....	53
Tablo 15. DAS28 ve CDAI hastalık aktivitesi ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki.....	53
Tablo 16. Hastaların laboratuvar bulguların dağılımı ve netrin-1 düzeyleri ile ilişkisi.....	54
Tablo 17. ANA ve proteinüri pozitifliğine göre netrin-1 düzeyinin dağılımı.....	54



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit sinovit ile karakterize, kronik, inflamatuvar, multisistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Prevalansı dünyada %0.24 olup ülkemizde %0.36'dır. Diğer otoimmün hastalıklarda da olduğu gibi özellikle kadınlarda daha sık görülmektedir. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel, hormonal faktörler ve enfeksiyonlar suçlanmaktadır.

Romatoid artrit, genellikle sinsi başlangıçlı, eklemlerde sertlik, ağrı, şişlik gibi sinoviyal; yorgunluk, subferil ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular gösterebilen bir poliartrittir. Genellikle başlangıçta küçük eklem tutulumu, ilerleyen dönemlerde de büyük eklem tutulumu görülmektedir. Semptomlar sıklıkla proksimal interfalangial (PIF), metakarpofalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve sırasıyla el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve omuzlar etkilenmektedir. RA, ön planda sinovit ile karakterize olmasına rağmen cilt, pulmoner, hematolojik, gastrointestinal, kardiyak, oküler, nörolojik ve vasküler tutulumlara da neden olabilen multisistemik bir hastalıktır. RA tanısında klinik bulguların yeri önemli olup RA hastalık hasarı skoru (RAID), hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28), klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) klinikte sık kullanılan yöntemlerdir. CRP, ESH, RF, anti-CCP gibi laboratuvar; radyografi, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinin tanıdaki yeri kısıtlı olmasına rağmen, bu tetkikler hastalık takibinde ve tedavi planında yardımcı olmaktadır.

Netrinler, ilk olarak sinir sisteminin embriyogenezisi sırasında nöronal migrasyonda yol aldığı gösterilen laminin ilişkili proteinlerdir. İlerleyen dönemlerde netrinlerin bu görevleri dışında apoptozis, doku farklılaşması ve angiogenezde de etkili olduğu ve birçok dokuda bulunabildiği görülmüştür. Son zamanlarda ise inflamasyondaki rolü araştırılmaktadır ve inflamatuvar hastalıklarda bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız bir inflamatuvar hastalık olan RA'da serum netrin-1 düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırarak ileride hastalık belirteci olarak kullanılabilirliğini tespit etmek ve yeni tedavi protokollerinin oluşturulması açısından değerlendirilmesini sağlamaktır. Bu araştırmanın ilk kez yapılacak olması nedeni ile literatüre orijinal, etkin ve güvenilir sonuçlarıyla katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit, nedeni bilinmeyen, öncelikle sinoviyumu hedefleyen, sinoviyal inflamasyona ve proliferasyona, eklem-kıkırdak kaybına, jukstaartiküler kemik erozyonuna neden olan ve çok sayıda sistemi etkileyebilen kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1).

2.1.2. Tarihçe

Romatoid artrit tarihçesi Kızılderili kalıntılarına kadar (MÖ 4500) dayanmakta olup modern tıbbı uygun tanımlama ilk kez Augustin Jacob Landré-Beauvais tarafından 19. yüzyılın başında yapılmıştır ve “Goutte Asthénique Primitive” olarak gut hastalığının bir varyantı olarak tanımlanmıştır (2). 19. yüzyılın ortalarında Alfred Garrod hastalığı “romatizmal gut” olarak isimlendirmiştir. Archibald Garrod ise 1890'da yayınlanan “Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis” kitabında ilk kez “Romatoid Artrit” terimini kullanmıştır (3). RA terimi Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) tarafından 1941 yılında kabul edilmiştir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Romatoid artrit, populasyonun yaklaşık olarak 2.4-10/1000'unu etkilemektedir ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülmektedir (4). 2010 yılında yapılan bir çalışmada RA'nın dünya çapında prevalansı yüzde 0.24 olarak saptanmış olup coğrafik ve ırksal faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Görülme sıklığı; ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde % 0.5-1, Pima'da %5.3, Chippewa Amerikalılarda % 6.8, Fransa'da %0.31'dir (5). Ülkemizdeki RA prevalansı ise 2006 yılında AKAR ve AKKOÇ'un yaptığı kapsamlı bir çalışmada %0.36 olarak görülmüştür.

Romatoid artrit her yaşta görülebilen bir hastalık olmakla birlikte, özellikle kadınlarda geç doğurganlık döneminde, erkeklerde ise altıncı ve sekizinci dekatlarda sıktır. Genel olarak yaşla birlikte insidanda artış görülmekte olup 18-34 yaş arasında

8.7/100 000, 65-74 yaş arasında 89/100 000, 85 yaş üzerinde 54/100 000 kişi hastalıktan etkilenmiştir (6). Yaşam boyu RA gelişme riski ise kadınlarda %3.6, erkeklerde %1.72'tir ve en yaygın görülen inflamatuvar artrit tablosu olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (7).

2.1.4. Etiyoloji

Romatooid artrit etiyolojisini belirlemek için genetik, demografik, yaşam tarzı, çevresel, fizyolojik ve epidemiyolojik birçok çalışma yapılmış olup çoğu anlamlı sonuçlanmamış veya etki boyutunun düşük olduğu görülmüştür.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Romatooid artrit gelişiminde genetik yatkınlık önemli bir faktördür. Genetik faktörlerin etkisini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya da devam edecektir. İsveç menşeli geniş çaplı bir çalışmada (Thomas Frisell ve arkadaşları, 2013) genetik faktörlerin hastalık gelişiminde %40 oranda etkili olduğu görülmüştür. Monozigot ikizlerde konkordans oranı %15 iken dizigot ikizlerde %3-4 olarak bulunmuştur. Ayrıca birinci derece akrabalarda hastalık gelişme riski 3 kat, ikinci derece akrabalarda 2 kat yüksek saptanmıştır. Okada ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan (2019) bir çalışmada ise seropozitif ve erken başlangıçlı RA'da hastalık riskinin aile öyküsü olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Romatooid artrit ile ilişkisi olduğu gösterilen çok sayıda genetik risk lokusu bulunmuştur. Bilinen en güçlü ilişki, kromozom 6 üzerinde bulunan HLA-DR'nin β zincirini kodlayan HLA-DB1 (özellikle DR4 ve DR1)'in allelleri ile ve major histokompatibilite class II (MHC-II) molekülü T hücrelerine antijen sunumunda doğrudan etkilidir. Ayrıca diğer otoimmün hastalıklarla [tip 1 diabetes mellitus, RA, sistemik lupus eritematozus(SLE), vitiligo, graves hastalığı gibi] da ilişkisi gösterilmiş olan protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22 (PTPN22) allelleri de RA'nın etiyolojisinde yer alan genetik faktörlerden biri olması, otoimmün hastalıkların ortak bir tek nükleotid polimorfizmi üzerinden geliştiği görüşünü desteklemekte ve tek tip otoimmün hastalığı olan kişilerde diğer otoimmün hastalık riskinin artmasının nedeni olduğunu düşündürmektedir (8). Hastalık ile ilişkili HLA-DB1 allelleri, "ortak epitop" olarak adlandırılan beş aminoasitlik (glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin) korunmuş

bir diziye sahiptir. Ortak epitop hipotezi, korunmuş diziye sahip belirli allellerin, otoantijenlerin antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerine yanlış sunulmasına neden olarak aracılı immün yanıt ile RA patogeneğinde rol aldığını göstermiştir (8,9).

Yirminci yüzyıl sonlarında yapılan çalışmalarda HLA allelinin genetik çeşitliliğe katkısı %37 olarak belirtilmesine rağmen (10), son çalışmalarda bu oran %11 olarak saptanmıştır. Bu düşüşün sebebinin HLA-DRB1 lokusunun ortak epitopunun sadece hastalık ilişkili olmayıp koruyucu allelleri de içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (9). Ortak epitopun QQRAA/QKRAA/KKRRRA motifi içermesi seropozitif RA riskini, seronegatif RA göre daha fazla artırdığı, DERAA pozitif DRB1 allellerin bulunması ise koruyucu etki yarattığı görülmüştür (8). Jawaheer ve arkadaşları (1994) tarafından yapılan çalışmada ortak epitop için homozigot olan ikizler, tamamen yoksun olan bireylerden beş kat daha yüksek konkordansa sahip olduğu gösterilmiştir ve araştırmacılar bu epitopun RA konkordansını belirleyen en önemli faktör olduğunu belirtmiştir.

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Romatooid artrit etyolojisinde pek çok çevresel faktör suçlanmıştır.

Sigara kullanımı, romatooid artrit için bilinen en güçlü çevresel risk faktörüdür (11). Sigara kullanımı ile RA arasında doza bağımlı bir ilişki mevcut olup, seropozitif RA ile daha yakından ilişkilidir. Sigaranın ortak epitop allel varlığında ve kopya sayısında değişikliğe neden olarak etyolojide yer aldığı düşünülmektedir (12). Pasif içicilikle RA riski ile ilgili çelişkili bulgular olmakla birlikte, çocukluk çağında pasif sigara maruziyeti ile RA gelişimi yakından ilişkili bulunmuştur (13).

Ayrıca birçok uçucu madde maruziyeti de RA ile ilişkilendirilmiştir (14). Silika dahil olmak üzere inhaler maddelere, tarım ve kimyasal gübrelere, çözücülere maruziyet hastalık ile ilişkili bulunmuş olup, özellikle erkeklerde RA etyolojisinde önemli faktörlerdir (15).

Çevre kirliliğinin RA etyolojisindeki yeri de araştırılmış olup konutların trafiğe yakınlığı risk artışına sebep olurken, genel hava kirliliği hastalık riski ile ilişkilendirilememiştir (16).

2.1.4.3. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler

Romatoid artrit kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülmektedir. Fakat erkeklerde subkutan nodül ve interstisyel hastalık gibi ekstraartiküler bulguların sıklığı daha fazladır.

Premenapozal dönemde kadınlarda daha sık görülmesi, postmenapozal dönemde tanı alan kadın sayısı ile erkek popülasyonunun verilerinin benzer olması ve bu grupta seronegatif RA sıklığının diğer gruplara göre yüksek olması, hastalığın gebelik döneminde remisyona girmesi RA etyolojisinde hormonal etkinin önemli bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir (17,18).

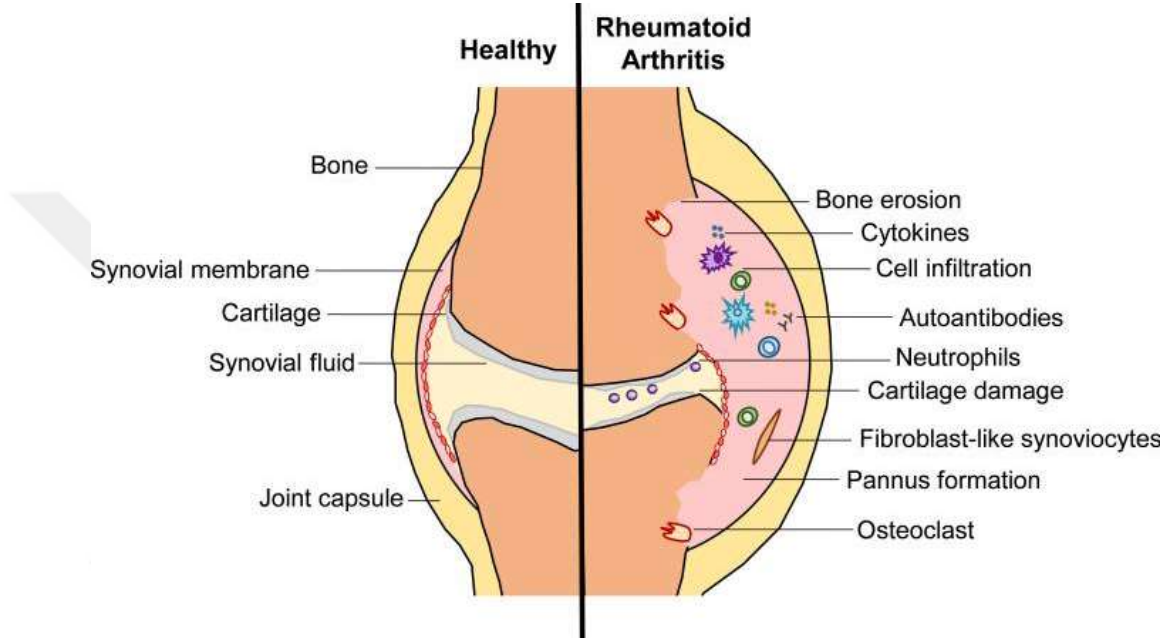
2.1.4.4. Enfeksiyonlar

Romatoid artrit hastalığının başlamasında tetikleyici faktör olarak enfeksiyonların rolü uzun süredir araştırılan bir konudur. Otoimmuniteye neden olan etkenin ön planda mukozal bölgelerin kronik enfeksiyonları olduğu düşünülmüş olup bu konu üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Bu görüşü destekleyici bulgulardan birisi RA hastalarının sağlık kontrollerinde periodontal, bağırsak ve distal hava yolu mikrobiyal disbiyozunun sık görülmüş olmasıdır (19). Oral patojenlerden *Porphyromonas gingivalis* (20), *Prevotella* türleri, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; barsak patojenlerinden *Prevotella copri* (21) hastalarda saptanan olası bakteriyel patojenlerdir. Ayrıca *Mycoplasma pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Escherichia coli*'nin RA'da sık görüldüğü bildirilmiştir (22).

Viral enfeksiyonlar içinde ise parvovirüs B19, hepatit B, hepatit C ve kızamıkçık poliartite sebep olan viral ajanlar olup primer etkisi dışında ayrıca RA'nın tetikleyicisi de olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar sonucunda Chikungunya virüsü (23), Parvovirüs B19, kızamıkçık, Sitomegalovirüs human T-lenfotropik virüs-1'in RA etyolojisinde yer alan virüsler olduğu gösterilmiştir. Farklı bir görüş ise Epstein-Barr virüsünün (EBV) neden olacağı bir molekül taklidin ortak epitop üzerinden etki ederek seropozitif RA ile ilişkisi olabileceği düşüncesi olup Top RJ ve arkadaşlarının (2015) yapmış olduğu 23 vakalı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şiddetli akut solunum sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonun ve aşısının RA riski üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir (24).

2.1.5. Patogenez

Romatoid artrit sinovial inflamasyon ve hiperplazi, otoantikör üretimi [RF ve anti-sitrülin protein antikoru (APCA)] ile kemik ve kıkırdak harabiyeti, kardiyovasküler ve pulmoner sistem tutulumu ile ortaya çıkabilen sistemik bir hastalıktır. Patogenezinde birçok mekanizma yer almaktadır.



Şekil 1. Normal eklem ve romatoid artritli eklem kiyaslanması (25)

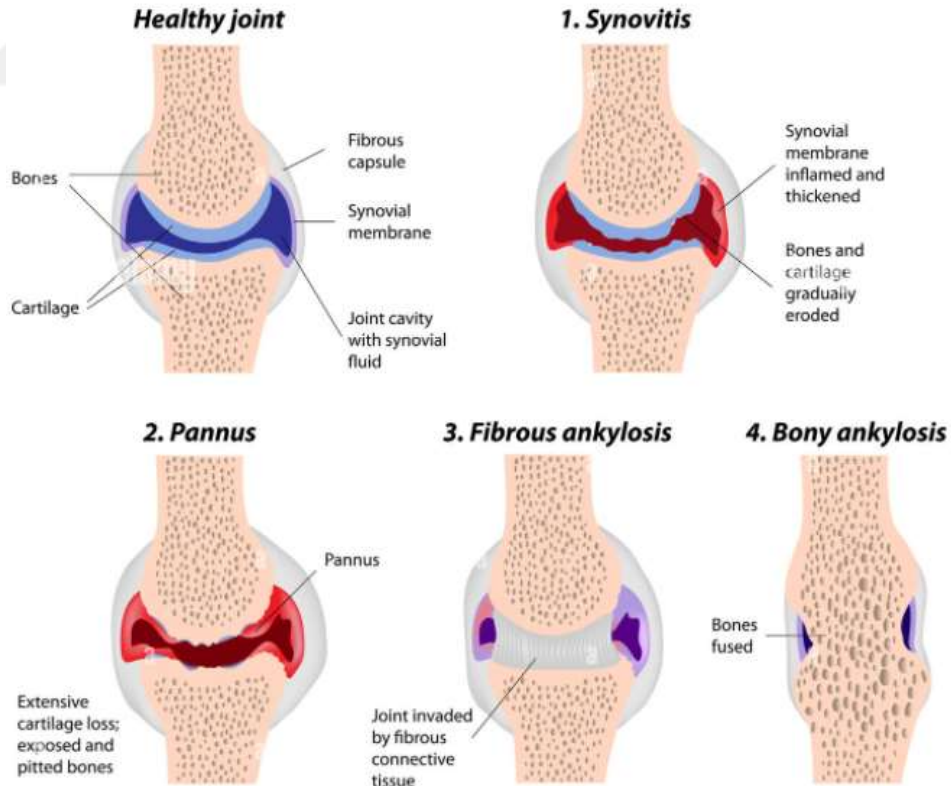
2.1.5.1. Histolojik Değişimler

Sinovyum inflamasyonu, RA patofizyolojisinin temeli oluşturmaktadır. Belirgin anjiogenez, hücresel hiperplazi, inflamatuvar lökosit artışı, hücre yüzey adezyon molekülleri, proteinaz ve proteinaz inhibitörleri, birçok sitokin ekspresyonundaki değişiklik histolojik belirteçlerdir.

Romatoid artritte sinoviyal değişimler hastalığın seyrinde farklılıklar göstermektedir. Hastalığın ilk evrelerinde doku ödemi ve fibrin birikimi belirgindir ve klinikte eklemde ağrı ve şişlik ile kendisini gösterebilir. Kısa bir süre sonra, sinovial duvar hiperplastik hal alır ve bu hiperplazi sonucunda tip A (makrofaj benzeri) ve tip B (fibroblast benzeri) sinovitlerden meydana gelen onlarca katman oluşur. Alt katmanda T hücreler, B hücreler, makrofajlar ve plazma hücrelerinin de dahil olduğu mononükleer hücrelerin belirgin infiltrasyonu ile hücre sayısı ve çeşitliliğinde belirgin

değişiklikler görülür. Ayrıca hastalığın erken evrelerinde sinovial damar endotel hücreleri; ikincil lenfoid dokularda (daha sık görülmektedir) ve non-lenfoid dokularda bulunabilen yüksek endotelial venlere dönüşerek lökositlerin kan dolaşımından dokulara geçişini kolaylaştırır (26).

Pannus dokusu olarak isimlendirilen lokal invaziv sinoviyal dokunun oluşumu ise RA'nın karakteristik bir özelliğidir ve eklem erozyonuna neden olmaktadır. Pannus, diğer sinovium bölgelerinden histolojik olarak farklılık gösterir ve süreç içerisinde değişiklik göstermektedir. Hastalığın başlangıcında, mononükleer hücrelerden oluşan pannus dokusunda, kırıldak penetrasyonunda rol alan matriks metalloproteinazın aşırı düzeyde salındığı ve hastalığın ilerleyen döneminde matriks metalloproteinazların salınımının azaldığı saptanmıştır (27). Zamanla bu pannus dokusu kırıldakdağı da saran, kollajenden oluşan fibröz pannusa dönüşebilmektedir ve bu fibrozis kalıcı ankiloza sebep olmaktadır. Anlatılan bu süreç şekil-1'de şematize edilmiştir (28).



Şekil 2. RA'daki histolojik değişimler (Birmingham Üniversitesi)

2.1.5.2. T hücreleri

Romatoid artrit patogenezinde T hücreleri de rol oynamaktadır. T hücreleri, sinovial alt tabakadaki mononükleer infiltratın bir elemanıdır ve lenf düğümlerinde, peyer plaklarındakindekine benzer şekilde kümeler halinde organize olabilmektedir.

HLA-DR (MHC-II) allelleri içeren genetik kanıt RA patogenezinde T lenfositlerinin de rolü olduğunu düşündürmektedir. MHC-II molekülünün T lenfositlere sunduğu bir peptid yapıda molekül, CD4+ T lenfosit özelleşmesinde rol almaktadır. Bu mekanizma göz önüne alındığında, HLA-DR allelleri MHC molekülü tarafından antijen sunumu ve antijen tanınması için özelleştirilen CD4+ T hücrelerinin patogenezde rol aldığı düşünülmektedir (29). Nyaken ve arkadaşları (1986) tarafından yapılan bir çalışmada da, sınırlı çeşitlilikteki birkaç T hücresi reseptörü ile etkileşime giren MHC-II allellerinin T hücrelerinin anormal sistemik aktivasyonuna neden olarak RA patogenezinde etkin olduğu belirtilmektedir.

2.1.5.3. Sitokinler

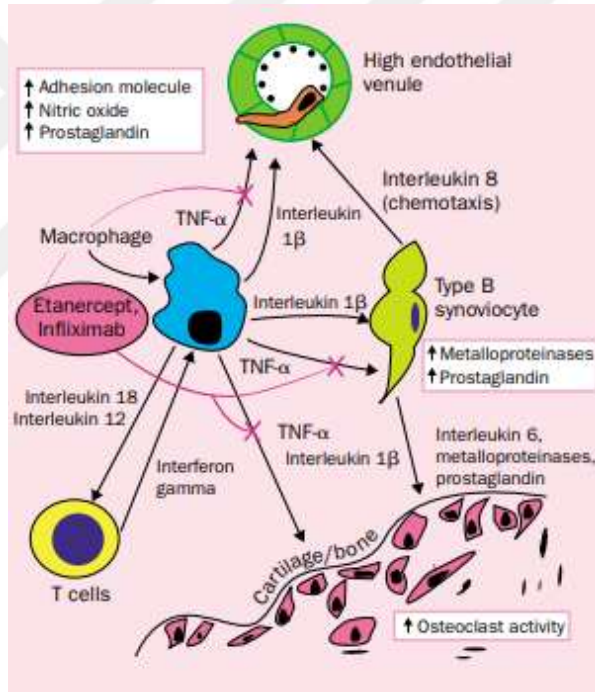
Sitokinler, bağışıklık sisteminde yer alan hücreler tarafından salınan, hücreler arası iletişimde aracılık eden, hücre bölünmesinde, farklılaşmasında ve kemotaksisinde rol alan pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar etki gösterebilen çözünebilir protein yapıdaki moleküllerdir.

Kantitatif analizler (immunohistokimyasal ve mRNA in-situ hibridizasyon analizleri), RA hastalarının inflame sinovial dokusunda başta tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve IL-1 (interlökin-1) olmak üzere birçok sitokin (IL-2, IL-17, interferon gama gibi) bulunduğunu göstermektedir. TNF- α ve IL-1; proliferasyon, metalloproteinaz ekspresyonu, adezyon-molekül ekspresyonu, diğer sitokinlerin salgılanması ve prostoglandin üretimi sinovial doku efektör fonksiyonların invitro uyarıcılarıdır ve sinerjistik olarak işlev görmektedir (30,31).

Bu analizlerin tersine sitokinler ve sitokin reseptörlerinin bir alt sınıfının, inflamatuar yanıtların homeostazı ve down-regülasyonu için sinoviyumda anti-inflamatuar aktivite oluşturduğu düşünülmektedir. Sinoviumda çözünür halde bulunan P55 ve P75 olarak isimlendirilen iki TNF reseptörü hücre yüzey reseptörleri ile rekabet ederek TNF- α aktivitesini inhibe etmektedir (32).

Aynı şekilde, IL-1 R1 ve IL-1 R2 adı verilen IL-1 reseptörleri hücre yüzey reseptörleri ile rekabete girerek IL-1 aktivitesini inhibe eder (33). IL-1 reseptörü ve IL-1 için doğal olarak oluşturulan IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1 RA) RA eklem sıvısında bulunduğu saptanmış olup IL-1 reseptör antagonisti IL-1 R1'e bağlanarak IL-1'i inhibe etmektedir. Bu bulgular sitokinlerin hem inflamatuvar hem anti-inflamatuvar etki gösterebildiğinin örnekleridir.

Hayvan deneyleri ile sinovit ve eklem harabiyet sürecinde TNF- α ve IL-1'in önemli rolü olduğu gösterilmiş olup ayrıca TNF- α için transgenik ve disregüle TNF- α üretimi olan farelerde RA geliştiği görülmüştür (34,35). Fare deneylerinde ayrıca TNF- α ve IL-1 inhibitörlerinin hastalığı iyileştirdiği de gösterilmiştir (36).



Şekil 3. RA'da sitokin ağının basitleştirilmiş şematik sunumu (37)

2.1.5.4. Matris Metalloproteinazları

Metalloproteinazlar, RA'da B tipi sinovitler tarafından çok miktarda üretilen, hücre dışı matrisin yeniden şekillendirilmesi ve yıkımı için gerekli olan enzimlerdir. Bu görevler metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMPS), serin proteinaz inhibitörleri (SERPINS) ve 2-makroglobulin gibi moleküller tarafından düzenlenir. Fazla miktarda metalloproteinaz aktivitesinin romatoid artritte kıkırdak ve kemik yıkımına neden

olduğu düşünülmektedir. RA'da sinovial doku analizinde metalloproteinazların sinoviyumun intima tabakasında yoğun boyandığı görülmüştür (38,39).

2.1.5.4. Adezyon

Adezyon moleküllerinin, RA'da inflamatuvar hücrelerin eklemlere geçişinde rol oynadığı düşünülmektedir. Homeostaz, vasküler ve epitelyal bütünlük, bağışıklık reaksiyonları ve organogenez gibi çeşitli biyolojik süreçlerin merkezinde adezyon molekülleri yer almaktadır. İn vitro çalışmalarda, adezyon moleküllerinin blokajı ile T hücrelerinin tip B sinovitlere bağlanması engellenerek RA'da iyileşme görülmüştür ve bu çalışmalar adezyon moleküllerinin RA patogeneğinde yer aldığını göstermektedir (40,41).

2.1.5.5. Anjiogenezis

Anjiogenezis, özellikle RA'nın başlangıç döneminde daha aktif role sahiptir (42). Yeni oluşturulan damarlar, hipertrofik sinoviyuma besin ve oksijen desteği sağlar ve aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin eklem bölgesine göçüne aracılık eder. Genel olarak, anjiogenez indükleyici ve inhibitör maddeler tarafından düzenlenmektedir. Normal şartlarda, vasküler endotel hareketsizdir ve endotel hücrelerinin %0,01'den azı bölünebilmektedir. Yara onarımı ve dişi menstruasyon siklusu gibi fizyolojik; tümör büyümesi ve RA gibi patolojik süreçlerde; bu hareketsiz doku bölünmek için uyarılmaktadır. Ayrıca RA tanılı hastalarda sitokinler, büyüme faktörleri, koloni uyarıcı faktörler, çözünabilir adezyon molekülleri, kemokinler gibi faktörler de anjiogenetik etkide sorumlu tutulmuştur (43).

2.1.6. Klinik Belirtiler ve Bulgular

Romatoid artrit, genellikle sinsi başlangıçlı, eklemlerde sertlik, ağrı, şişlik gibi sinoviyal; yorgunluk, subferil ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular gösterebilen kronik simetrik inflamatuvar poliartrittir. Çoğu hastada RA, sinsi başlangıçlı, haftalar ve aylar içinde belirginleşen sertlik ve eklem şişliği ile ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda ise şiddetli bir başlangıç olabileceği gibi, poliartrit tipik paterni oluşmadan monoartrit veya oligoartrit şeklinde de görülebilmektedir. Ayrıca çoğu hastada

yorgunluk, subfebril ateş(<38°C), belirgin kilo kaybı görülmektedir. Yaklaşık olarak kadınlarda erkeklere oranla iki kat sık görülmektedir. RA patogenezinde genetik faktörler geniş yer almasına rağmen, hastaların büyük çoğunluğunda belirgin bir aile öyküsü yoktur.

Sabah sertliği, inflamatuvar artrit önemli bir ayırıcı özelliği olmakla birlikte RA hastalarında karakteristik olarak sabah veya uzun istirahat sonrası belirginleşen, aktivite ile azalan eklem sertliği görülmektedir. Genellikle bu sabah sertliği bir saatten fazla sürmektedir.

Geç başlangıçlı RA'da ise kadın erkek oranı birbirine yakındır ve şikayetler altmışlı yaşlarda akut bir şekilde başlamaktadır. Bu hasta grubunda ayrıca büyük eklemlerin etkilendiği mono-oligoartriküler başlangıç daha sık görülmektedir (44).

Palindromik Romatizma olarak adlandırılan daha nadir görülen diğer bir grupta ise birkaç eklem, aynı anda veya farklı zamanlarda, saatler veya günler içinde non-eroziv, inflamatuvar tipte tutulumu görülmektedir (45). Bu hastalık grubunda yapılan iki farklı çalışmada RA gelişim riski incelenmiş ve Maksymowych ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %27, Koskinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %67 oranlarında romatoid artrit geliştiği gösterilmiştir (46).

Romatoid artrit klinik bulguları eklem ve eklem dışı bulgular şeklinde iki grup olarak sınıflandırılabilir.

2.1.6.1. Eklem Bulguları

Romatoid artrit sinoviyal eklemlerden herhangi birini etkileyebilme potansiyeli olan bir hastalıktır. RA'lı çoğu hastada tipik olarak ilk önce küçük eklem tutulumu, daha sonra büyük eklem tutulumu görülmektedir. Semptomlar sıklıkla PİF, MTF eklemlerde başlar ve genellikle sırasıyla el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve omuzlar etkilenmektedir. Ayrıca erken dönemlerde veya eklem erozyonu gelişmesinden uzun zaman önce radyografik yöntemlerle eklem hasarı saptanabilmektedir. İleri vakalarda temporomandibuler, krikoaritenoid ve sternoklaviküler eklemler nadir de olsa etkilenebilmektedir. Servikal omurga üst kısımlarının (C1 ve C2) tutulumu RA'da görülebilmekle birlikte diğer

spondiloartropatilerin aksine omurga tutulumu nadirdir. Osteoartrit ve psöriatik artrit aksine RA'da distal interfalangeal (DİF) eklemler korunmuştur.

El ve el bilekleri

Romatooid artrit tanılı hastaların hemen hemen hepsinde el tutulumu görülmektedir. RA'nın yol açtığı maluliyetin önemli kısmından el tutulumu sorumludur. Tipik erken RA'da PİF eklemlerinde şişlik görülmektedir ve MKF, PİF artritli hastaların çoğunda vardır. MKF eklemlerinden özellikle 2. ve 3. parmaklarda daha sık tutulum görülmüştür. RA'da DİF tutulumu beklenmemektedir. Geç tanı konulmuş hastalarda ulnar deviasyon, kuğu boynu ve düğme deliği deformiteleri, MKF eklemlerinde subluksasyon, birinci parmakta Z deformitesi gibi ileri dönem komplikasyonlar görülmektedir. Aynı zamanda aktif hastalık dönemi de uzadıkça ellerdeki fonksiyon kaybı ilerlemektedir.

Romatooid artrit hastalarının çoğunda el bilekleri de tutulmaktadır. Erken dönemlerde sinoviyal proliferasyonun medial sinire basısıyla karpal tünel sendromu görülebilmektedir. Ayrıca erken dönemlerde ekstansiyon kısıtlılığı daha sık görülmekte olup, geç dönemlerde ulnar stiloid bölgesinin sinovial proliferasyonu ve radioulnar ligament gevşekliği nedeni ile piyano tuşu görünümü oluşmaktadır. Kronik sinovit ise el bileğinin radyal deviasyonuna, ileri vakalarda volar subluksasyona neden olabilmektedir. Ekstansör tendonların tenosinoviti, el bilek dorsumunda RA'ya özgü bir bulgu olan lokalize şişliklerin oluşumuna neden olabilmektedir.

Dirsekler

Romatooid artritte radiohumeral eklemden sinovial kalınlaşma, bilateral olekranon bursiti görülebilir ve sinovitin basısına bağlı ulnar nöropati bulgularına neden olabilir. Dirsek bölgesinde özellikle proksimal ulnanın ekstansör yüzünde ve olekranonda romatooid nodül sık görülmektedir. Aktif sinovite ve fleksiyon kontraktürüne bağlı gelişebilecek ekstansiyon kısıtlılığı ise rutin muayenelerde mutlaka değerlendirilmeli ve gözden kaçırılmamalıdır.

Omuzlar

Omuz tutulumu genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülmekte olup eklemlerdeki sinoviyal sıvı artışı fazla miktarda olsa dahi muayenede eklem şişliği görülemeyebilir. Uzun süreli sinovit rotator cuff kaslarında rüptüre, ağrıya ve hareket

kısıtlılığına neden olabilir, hareket kısıtlılığının sebat etmesi durumunda ileri dönemlerde donuk omuz gelişebilmektedir. Özellikle glomerulohumeral eklem tutulumu görülmekle birlikte daha az sıklıkla akromioklavikular ve sternoklavikular eklem tutulumu da görülebilmektedir.

Servikal omurlar

Romatooid artritte torakal, lomber, sakral omurga korunurken, özellikle C1 ve C2 olmak üzere servikal omurga tutulumu sıktır. Şiddetli ve uzun süre hastalık durumunda daha sık görülmekte olup yeni tedavi ajanlarının kullanıma başlanması ile omur tutulumunun azaldığı düşünülmektedir. Servikal omur tutulumu kemik erozyonlarına, ligaman hasarına ve subluksasyona neden olabilmektedir. C1 transvers ligamanı ve C2 odontoid çıkıntı arasındaki atlantoaksiyel eklemin sinoviti sonucu subluksasyon görülür ve spinal korda bası yaparak ağrıya, paresteziye, kas gücü kaybına, inkontinansa neden olabilmektedir. Nadiren görülse de odontoid çıkıntının foramen magnuma basısı mortal seyredebilmektedir. RA hastalarında özellikle preoperatif değerlendirmede atlantoaksiyel subluksasyon fleksiyonda çekilmiş lateral servikal grafide incelenmeli ve entübasyon gerektirecek durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Kalçalar

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kalça tutulumu görülmekte olup muayenede FABER testi (fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyon) ile değerlendirilmektedir. Tekrarlayan sinovit ataklarına ikincil osteoartrit gelişimi morbidite nedeni olup total eklem protezi gerektirebilecek eklem harabiyetine kadar ileri düzeylere ulaşabilmektedir. Ayrıca uzun süreli steroid kullanımı olan hastalarda avasküler nekroz gelişimi açısından da dikkatli olunmalıdır.

Dizler

Dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve omuzlar gibi büyük eklem tutulumu da RA'da sık görülür, fakat genellikle küçük eklem tutulumundan sonra ortaya çıkmaktadır. Karakteristik olarak tüm eklem yüzeyi simetrik tutulmaktadır. Diz tutulumunda; osteoartritte medial veya lateral kompartmandan sadece biri tutulurken, RA'da hem medial hem lateral kompartman tutulmaktadır ve ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur.

Romatooid artritte tutulan eklemlerin etrafında sinovial kistler oluşmaktadır. En sık diz eklemlerinde görülmektedir ve Baker kisti olarak adlandırılmaktadır. Baker kisti, inflame diz eklemine aşırı sinoviyal sıvı üretimi ile birlikte diz eklemi ve popliteal mesafedeki tek yönlü valf etkisiyle dizin arkasında sıvı birikmesi sonucu oluşmaktadır. Baker kisti, popliteal arter, sinir ve venlere bası yaparak, dokulara yayılarak veya rüptüre olarak hastalarda şikayetlere sebep olabilmektedir.

Uzun süreli hastalıklarda hastanın ağrısını azaltmak için dizini fleksiyonda tutması nedeni ile quadriceps kasında atrofi ve fleksiyon kontraktürü gelişebilmektedir. Kalça eklem tutulumunda anlatıldığı gibi diz tutulumunda da dejeneratif değişikliklerin kliniğe eklenmesi neticesinde artroplasti gereksinimi doğabilmektedir.

Ayak ve Ayak Bilekleri

Ayıklarda özellikle MTF eklemler hemen hemen tüm RA'lı hastaların erken döneminde tutulabilmektedir ve el tutulumuna benzer klinik göstermektedir. Özellikle MTF eklemlerinde olmak üzere diğer ayak parmaklarında da subluksasyonu sıktır ve parmaklarda cilt ülserasyonuna, metatarsal yastıkçık kaybına neden olarak ağırlı ambulasyon görülebilmektedir. MTF'lerdeki subluksasyon ve fleksör tendonlardaki artmış gerilim neticesinde çekiç parmak gelişebilmektedir. Tibialis posterior tendonunun tenosinovitine sekonder tibial sinirinin tuzaklanması paresteziye neden olabilmektedir.

Diğer Eklemler

Sinoviyal dokunun bulunduğu her yerlerde sinovite neden olabilen RA, özellikle temporomandibuler, krikoaritenoid, sternoklavikuler eklemleri de etkileyerek boğazda dolgunluk hissi, ses kısıklığı, stridor, akut respiratuar distress sendromuna neden olabilmektedir.

2.1.6.2. Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular

Romatooid artrit, ön planda eklem tutulumu görülmesine rağmen birçok eklem dışı doku tutulumunun da olduğu sistemik bir hastalıktır (47).

Romatooid artrit ekstraartiküler tutulumu sık görülmekte olup 2004'te Turesson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eklem dışı tutulum sıklığı %17.8-40.9, ciddi eklem

dışı tutulum sıklığı ise %1.5-21.5 olarak saptanmıştır (48). Bu çalışmada ayrıca RA'lı hastalarda sistemik tutulum sıklığının tedaviye rağmen azalmadığı gösterilmiş olsa da, Myasoedova ve arkadaşları tarafından yapılan daha yeni bir çalışmada tedavi protokollerinin gelişmesi ile birlikte hastalığın daha iyi tedavi edilebilmesine bağlı romatoid vaskülit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumların sıklığının zamanla azaldığı gösterilmiştir (49).

Cilt Tutulumu

Romatoid nodül, RA'da en sık görülen cilt ve eklem dışı sistem bulgusudur. En sık ciltte görünmekte olup ikinci sıklıkla akciğerde bulunmaktadır (50). Hastalığın başlangıcında %7, genel olarak ise %20-40 oranında görülmektedir (51).

Romatoid nodüller, 2 mm-5 cm boyutlarında, ağrısız, yumuşak, genellikle sabit veya mobilize olabilen cilt altı nodüllerdir. Histolojik incelemesinde lenfosit, histiyositlerin oluşturduğu granülom ve etrafında epitelooid hücrelerin sıralandığı santral nekroz görülmektedir. Özellikle tekrarlayan travmalara maruz kalan bası bölgelerinde daha sık görülse de vücudun diğer bölgelerinde ve iç organlarda da bulunabilmektedir. Ayrıca immobil hastalarda sakral, iskial, oksipital tutulum da görülebilmektedir (52).

Romatoid nodüller, RF ile yüksek ilişkili olup (vakaların %95 inde pozitif) genellikle RF ve anti-CCP antikorları pozitif, hastalık aktivitesi yüksek, HLA-DRB1*0401 homozigot mutant olan hastalarda sık görülmektedir (53,54).

Nyhall-Wahlin ve arkadaşları tarafından 1589 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise sigara kullanımı ile romatoid nodül gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.

Romatoid nodülozis terimi, palindromi romatizması, radyolojik subkondral kemik kistleri ve deri altı romatoid nodülleri ile ilişkili bir poliartrit türü için kullanılmaktadır ve özellikle erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu durum dışında cinsiyet ve romatoid nodül gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (54).

Romatoid nodül genellikle asemptomatiktir, ağrıya ve bası bulgularına yol açmadıkça tedavi gerektirmemektedir. Romatoid nodülü olan hastalarda daha hızlı klinik progresyon görülmekle birlikte romatoid vaskülit ve sistemik tutulum görülme riski artmaktadır, bu risk artışı nedeni ile hastalık takibinde dikkatli olunmalıdır.

Bunların dışında vaskülitte bağlı cilt ülserleri, tırnak infarktları, peteşi, purpura, pyoderma gangrenosum ve granülomatöz dermatit görülmektedir. Ayırıcı tanıda ise gut tofusleri, ksantomalar, Garrod eklem yastıkları, multisentrik retikulohistiyozis nodülleri, akut romatizmal ateş nodülleri, kalsinoz cutis bulunmaktadır.

Hematolojik Tutulum

Romatooid artritli hastalarda anemi, lökositoz, lökopeni, trombositoz, lenfadenopati görülebilmektedir ve lenfoproliferatif hastalık, non-hodgkin lenfoma gibi hematolojik hastalık riski artmaktadır.

Romatooid artritte anemi sıklığı %30-70'tir ve genellikle normokrom normositerdir. En sık kronik hastalık anemisi görülür ve ayrıca kronik hastalık anemisine B12, folat, demir eksikliği de eşik edebilmektedir. Patogenezinde eritropoetin eksikliği, eritropoetine yanıtızlığın neden olduğı bozulmuş eritropoez, alyuvarların dalakta yıkımı, pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına sekonder azalmış demir emilimi gibi birçok neden yer almaktadır (55). Ayrıca RA hastalık aktivitesi ile hemoglobin düzeyi negatif koreledir. Anemi radyolojik hasar için prediktif değeri olup mortalite ile ilişkilidir ve RA'nın başarılı tedavisi sonucunda aneminin de düzeldiğı görülmüştür (56).

Diğer bir hematolojik tutulum bulgusu olan trombositoz aktif RA'lı hastalarda sık görülmektedir. Trombositoz sık görölmesine rağmen ilaç yan etkisi ve Felty sendromu dışında RA'da trombositopeni beklenmemektedir.

Romatooid artritte hafif lökositoz görülebilmekte olup aktif hastalık döneminde ve tedavide kullanılabilen glukokortikoidlere sekonder oluşabilmektedir (57).

Bunlarla birlikte RA'da lenfadenopati sıklığı artmış olup genelde benign olsa bile, RA'da lenfoma sıklığının normal popölasyona göre iki kat fazla olduğı göz ardı edilmemelidir (58).

Felty Sendromu

Romatooid artrit, nötropeni ve splenomegali triadından oluşan, RA hastalarında %1'den az görülen ciddi eklem harabiyeti, romatooid nodül, lenfadenopati, romatooid vaskülit, splenomegali, nekrotik bacak ülseri, nadiren hepatik portal sistemde fibrozis gibi sistemik tutulumlarda birliktelik gösterebilen HLA-DRB1*0401 alleli ile ilişkili bir sendromdur (59).

Felty sendromlu hastaların yaklaşık %30'unda granüler lenfositik lösemi görülmektedir (60).

Romatooid artrit önemli ve ciddi bir tutulumu olan Felty sendromunda, granülosit yapımında azalma ve granülosit yıkımına bağlı nötropeni gelişmekte olup özellikle nötrofil sayısı 500×10^6 'dan az olduğunda enfeksiyon riskinde ve mortalitede artış görülmektedir (61).

Gastrointestinal Tutulum

Romatooid artritte gastrointestinal tutulum genellikle asemptomatiktir. Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluk aktif hastalığa veya ilaçlara bağlı olarak görülebilmektedir. Sülfasalazin tedavisine bağlı gelişen KCFT yüksekliği genellikle hipersensitivite reaksiyonu ile ilişkili olup ilaç kullanımı sonlandırılınca gerilemektedir. Metotreksata sekonder KCFT yüksekliği ise genellikle ılımlı seyreder, nadiren karaciğerde fibrozise neden olabilmektedir (62).

Hepatosplenomegali RA'da görülebilen bir bulgu olup Felty sendromunun bir komponentidir. Romatooid vaskülitli hastaların yaklaşık %5 inde gastrointestinal tutulum mevcuttur ve hastaların %10-38'inde intestinal tutulum görülmektedir. Sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen iskemik ülser, barsak infarktı gibi ciddi durumlara da yol açabilmektedir (63). Ayrıca RA'da %7-13 civarında gastrointestinal amiloidoz izlenmiş olup en sık duodenumda görülmektedir.

Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulum, kötü prognoz göstergelerinden biridir. Yaklaşık 10 hastadan 2'sinde akciğer tutulumu ilk bulgudur (64).

Romatooid artrit eklem dışı tutulumu olan hastaların %30-40 oranında akciğer tutulumu mevcut olup otopsi serilerinde bu oran yaklaşık olarak %50'dir. Sadece bu veriler bile pulmoner tutulumun önemini ortaya koymaktadır (65).

Romatooid artrit akciğer tutulumu çeşitlilik göstermekte olup hastalarda plevral effüzyon (en sık), parankimal pulmoner nodül, interstisyel akciğer hastalığı, küçük hava yolları obstruksiyonu şeklinde görülebilmektedir. RA'nın en sık akciğer bulgusu olan plevral effüzyon genellikle asemptomatik ve tek taraflıdır, genellikle de RA tanısından yıllar sonra ortaya çıkmaktadır.

Pulmoner nodüller ise daha çok seropozitif, sigara içen, subkutan romatoid nodülü bulunan hastalarda görülmektedir. Histopatolojisinde genellikle periferik yerleşimli epitelioid hücrelerle çevrilmiş santral fibrinoid nekroz, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve plazma hücreleri bulunmaktadır.

Bir diğer akciğer tutulumu örneği Caplan sendromudur (Romatoid pnömonkonyoz) ve romatoid pulmoner nodülozisin bir varyantıdır. İntrapulmoner nodüllerle karakterize progresif masif fibrozis ve RA birlikteliğinin görüldüğü bir sendromdur.

Romatoid artrit romatoid nodül dışında önemli diğer akciğer tutulumu pulmoner interstisyel fibrozistir ve en korkulan komplikasyonlardan biri olup mortalite ve morbidite sebebidir. Prevalansı yaklaşık %2-3, insidansı %10 civarındadır. İleri RA, yüksek titrede RF ve anti-CCP antikor pozitifliği, ileri yaş, sigara kullanımı, erkek cinsiyet pulmoner interstisyel fibrozis gelişimi için risk faktörleridir. Hastalar en sık efor dispnesi, kuru öksürük ile hastaneye başvurmaktadır ve fizik muayenede ince ral duyulabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) altın standart görüntüleme yöntemidir. Nonspesifik interstisyel pnömonitis (NSIP) ve klasik interstisyel pnömonitis (VIP) en sık rastlanılan pulmoner interstisyel fibrozis tipleridir. NSIP’de radyografide daha tekdüze bir dağılım, HRCT’de buzlu cam görünümü varken VIP’te daha baziller bir dağılım, HRCT’de bal peteği görünümü ve traksiyon bronşektazileri görülmektedir.

Romatoid artrit tedavisi başlığında daha ayrıntılı anlatılacak olan metotreksat ve metotreksatlı rejimler akciğer hipersensitivitesine neden olduğu için mevcut interstisyel hastalığı olan kişilerde tercih edilmemektedir. Bu hasta grubunda özellikle glukokortikoidler, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab kullanımı önerilmektedir (66).

Kardiyak Tutulum

Romatoid artrit, tüm kardiyak yapıları etkileyebilmektedir. Kardiyak komplikasyonların hepsi kötü prognoz belirteçlerinden biri olup RA hastaların takibinde kardiyak tutulum açısından dikkatli olunmalıdır. En sık perikardit görülmekte olup ekokardiyografik taramalarda ve otopsilerde perikardit oranı %30-50 olarak görülmüş olsa da genellikle asemptomatik seyretmesi nedeni ile klinikte %1-4

perikardit saptanmaktadır. En sık erkeklerde, eroziv ve nodüler RA hastalarında görülmektedir. Tedavisinde NSAİD'ler ve glukokortikoidler kullanılmaktadır (67).

Diğer bir kardiyak tutulum ise RA'ya sekonder gelişen miyokardittir. Hastalığın kendisine bağlı miyokardit gelişebildiği gibi RA tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin ve glukokortikoide bağlı da miyokardit görülebilmektedir. Perikarditte olduğu gibi miyokardit de genellikle asemptomatik olmakla birlikte konjestif kalp yetersizliğine kadar ilerleyebilmektedir (68).

Perikardit ve miyokardit dışında RA'lı hastaların %39'unda valvüler tutulum görülmektedir. Genellikle tek kapak etkilenmektedir, kapakta nodüller ve fibrozis görülmektedir. Özellikle kapak yetersizliğine neden olup nadiren darlık gelişmektedir (69).

Voskuyl ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma mitral kapak yetmezliği görülme sıklığının normal popülasyon göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

Kalpde de görülebilen romatoid nodüller epikardiyal yağ dokusu, epikard, miyokard, intraventriküler septum, korda tendinea, aorta ve kapaklarda oluşabilmektedir ve ritm bozukluklarına, fonksiyon kaybına, kapak hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu kadar geniş kardiyak tutulum görülmesine rağmen koroner vaskülit nadirdir.

Romatoid artrit ayrıca koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve miyokardiyal infarktüse bağlı mortalite oranı RA'lı hastalarda anlamlı olarak artmıştır. Patogenezinde IL-6, CRP, TNF- α yüksekliği sorumlu tutulmaktadır (70).

Romatoid artritte kardiyak tutulum gelişmesi özellikle mortalite önemli bir rol alması nedeni ile hastalık yönetiminde dikkatli olunmalıdır. Metotreksat gibi DMARD'lar ve anti-TNF ajanlar tedavisinde önemli fayda sağlamaktadır (71).

Oküler Tutulum

Romatoid artritte genellikle periferik ülseratif keratit, sklerit, episklerit gibi ön segment tutulumu görülmekle birlikte vaskülit, posterior sklerit daha nadir görülmektedir. En sık göz tutulumu keratokonjunktivitis sikkadır ve hastalık süresi ile ilişkili olduğu gibi ayrıca sekonder Sjögren sendromuna bağlı da olarak görülmektedir.

Episklerit yüzeyel oküler tabakanın hiperemisine bağlı gelişen genellikle kendisini sınırlayan bir bulgudur. Ağrıdan çok irritasyon şikayetlerine neden olur, fakat görmeyi tehdit eden bir durum değildir.

Daha önemli olan ve görmeyi tehdit eden göz tutulumu sklerittir ve vasküler yapılarda tutulum mevcuttur. Özellikle on yıldan uzun süredir hasta olanlarda, RF ve anti-CCP antikor pozitifliği olan hastalarda şiddetli olma eğilimindedir. Skleritte göz; koyu kırmızı renklidir, ileri dönemlerde sklerada incelme görülür, mavimsi bir görünüm oluşur ve ağrılıdır (72). Tedavi edilmediği takdirde ileri vakalarda skeleromalaziye sekonder perforasyon ve göz bütünlüğünün bozulmasına, hatta irreversibl körlüğe kadar neden olabilmektedir. Nodüler sklerit oftalmik bir acil olup immunsupresif tedaviler (genellikle siklofosamid ve glukokortikoid kombinasyonu) uygulanmaktadır.

Romatooid artritte bir diğer önemli göz tutulumu ise periferik ülseratif keratittir ve korneal epitelyal tabakanın yumuşamasına sekonder gelişmektedir. Bu durum özellikle romatooid vaskülit veya diğer ciddi cilt dışı sistemik tutulumların eşlik ettiği ileri RA vakalarında görülmektedir. Yüksek doz kortikosteroid ve siklofosomid gibi ajanlarla agresif tedaviye başlanmalıdır. Başarı sağlanırsa kornea nakli yapılabilmektedir (73).

Nörolojik Tutulum

Romatooid artritte nörolojik tutulum nadir görülmektedir, fakat hem santral (SSS) ve hem periferik sinir sistemini etkileyebilmektedir. Servikal miyelopati, SSS'ye lokalize romatooid nodül, SSS menenjitli RA santral sinir sistemi tutulumlarıdır. Servikal omurga sinovisine neden olmasından dolayı RA hastalarında servikal instabilite ve servikal miyelopatiye neden olarak boyun ağrısı, C2 radikülopati ve vertebrobasiler yetmezlik görülebilmektedir (74).

SSS'de romatooid nodüller nadirdir ve görüldüğü hastalarda lokalizasyonuna göre şikayetlere sebep olmaktadır. Eroziv eklem hastalıklarında, ekstra-artiküler tutulumu olan hastalarda ve RF yüksek titreli pozitif hastalarda SSS romatooid nodüllü vakalar bildirilmiştir.

Bir diğer önemli nörolojik tutulum olan romatooid menenjit, özellikle duranın lenfositik infiltrasyonu sonucu oluşan ciddi baş ağrısı, nöropati ve nöbet ile ortaya

ıkabilen, nadir görülen bir klinik tablodur. Beyin omurilik sıvısında (BOS) RF tesbiti tanı için spesifiktir, ayrıca BOS incelemesinde mononükleer hücreler grlr, BOS glukozu düşüktür ve BOS protein miktarı normal veya artmış olabilir (75). Tedavisinde yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadır.

Nörolojik tutulumlardan biri olan SSS vasküliti ise nadir grlmektedir ve izole veya sistemik vaskülitin bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Küçük damar tutulumu olması nedeni ile anjiyografi tanıda yetersiz kalmakta olup MRG’de subkortikal ve periventriküler beyaz cevherlerde T2 hiperintens görünüm tanıyı desteklemektedir. Kesin tanı ise biyopsi ile konulmaktadır. Tedavisinde glukokortikoid ve siklofosamid gibi immunsupresif ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır (76).

Kas-İskelet Sistemleri Tutulumu

Romatooid artritte miyopati ve miyozite sekonder kas güçsüzlüğüne sık rastlanmaktadır. Bu kas güçsüzlüğünün ve eklem inflamasyonunun neden olduğu kas atrofisinin; denervasyon atrofisine, tedavide kullanılan ilaçlara ve beslenme sorunlarına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. RA’daki kas hasarı ise miyozit, endomisyum, perimisyum ve perivasküler lenfosit, mononükleer ve plazma hücrelerinin inflamasyonu neticesinde oluşmaktadır. Tedavisinde steroid tedavisi ile başlanılarak DMARD ve immunsupresif tedavilerin eklendiği protokoller uygulanmaktadır (77).

Renal Tutulum

Romatooid artritte hastalığa bağlı renal tutulum nadir grlmektedir. Eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, RA tedavisinde kullanılan ilaçlar ve inflamasyon gibi sekonder sebeplere bağlı olarak gelişebilmektedir. Hastalık süresi, ileri yaş, kadın

cinsiyet, eşlik eden hipertansiyon ve obezite risk faktörleridir, nadiren amiloidoz, glomerulonefrit, interstisyel nefrite sekonder de gelişebilmektedir (78).

Amiloidoz

Romatoid artrit için karakteristik bir klinik özellik olmayıp, Nakura ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş çaplı bir çalışmada prevalansı %7-26 saptanan, otopsi serilerinde ise %6 oranında görülen, AA (sekonder veya inflamasyon ilişkili amiloidoz) tipinde olan reaktif amiloidozdur (79,80).

Sistemik inflamasyona (özellikle IL-6) bağlı olarak serum amiloid A'nın karaciğerde artan üretimine sekonder gelişmektedir. RA'ya sekonder amiloidoz tüm organlarda görülebilmektedir. Akut faz reaktanlarından biri olan serum amiloid A'nın serumdaki yüksekliği amiloidoz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ve tedavide de hedef serum amiloid A seviyesinin düşürülmesidir.

Romatoid Vaskülit

Hastalığın başlangıcından yaklaşık 10-15 yıl sonra gelişen, özellikle yüksek RF ve anti-CCP antikor düzeyleri olan seropozitif hastalarda görülen küçük ve orta damar vaskülitidir. Erkek cinsiyet, sigara kullanımı, HLA-DRB1-0401 allel varlığı predispozan faktörlerdir. Cilt, göz, periferik ve santral sinir sistemi, kalp, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem sıklıkla tutulan yapılardır. En sık (%90) cilt tutulumu, ikinci sıklıkta ise %40 oranında periferik sinir sistemindeki vaso vasorum tutulumu görülmektedir. Cilt tutulumunda izole tırnak infarktlarına, pyoderma gangrenosuma, alt ekstremitte digital ülserlerine rastlanmakta olup palpabl purpuradan bacak ülserlerine kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır (81). Romatoid vaskülitte alt ekstremitte ülserleri, aterosklerozun aksine ekstremitte dorsalinde görülmektedir. Romatoid vaskülitte periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı mononöritis multiplex, daha az sıklıkla gözde sklerit, periferik ülseratif keratit, koroner arterit, glomerulonefrit, diffüz alveolar hemoraji, mezenter iskemi ve SSS vaskülitisi görülebilmektedir. Nadiren poliarteritis nodosa benzeri tablo ile sistemik nekrotizan arterit gelişebilmektedir.

Başarılı tedaviler neticesinde sıklığı azalmış olsa da hala mortalite ve morbidite riski nedeni ile önemli bir klinik tablodur. Yüksek doz glukokortikoid ve siklosporin temelli tedavi rejimleri uygulanmaktadır (82).

2.1.7. Progresyon

2.1.7.1. Erken Hastalık

Klinik ve radyolojik olarak kemik ve kıkırdak hasarının görülmediği evredir. Tedavi başarısında hastalığı bu aşamada yakalamak çok önemlidir. Çalışmalar, hastaların yaklaşık %30'unda ilk sene içinde, %70'inde ise üç yıllık takipte kemik erozyonunun geliştiğini göstermektedir (83).

Ayrıca radyolojik değişimlerin çoğu ilk 2 yıl içinde gelişmekle birlikte 5 yıl içinde toplam hasarın büyük çoğunluğu ortaya çıkmaktadır ve radyolojik değişimler önemli morbidite sebebidir. Erken hastalık döneminde remisyon daha sıktır ve bir grup hasta bu erken evrede kalırken diğer kısmı progrese olmaktadır. Kötü prognoz kriterleri ise; tedavi edilemeyen poliartrit, RF'nin yüksek titrede pozitifliği (84), anti-CCP pozitifliği (85), ESH ve CRP yüksekliği (86), hassas ve şiş eklem sayısı, radyolojik hasar (en güvenilir prognostik faktör) (87), özellikle HLA-DRB1*401, HLA-DRB1*0404 allellerinin (88) ve ekstraartiküler tutulumun varlığıdır.

2.1.7.1. İleri Hastalık

Tedaviye rağmen hastalık aktivitesinin devam ettiği, inatçı poliartrit tablosuna radyolojik hasarın da eklendiği evredir. Destruksiyon ve yaşamsal fonksiyon kaybı özellikle ileri hastalık döneminde oluşmaktadır. Bu evreye gelmeden hastalığın tanısının konulup tedavisinin planlanması ana hedeflerdendir.

2.1.8. Başlangıç Şekli

2.1.8.1. Sinsi Başlangıç

Hastaların yaklaşık olarak yarısında şikayetler; sinsi başlangıçlı ağrı, sabah tutukluluğu, haftalar ve aylar içinde gelişen eklem şişliği şeklinde başlamaktadır. Hastalar artiküler veya sistemik şikayetlerle hastaneye başvuracağı gibi halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, ateş gibi müphem şikayetlerle de başvurabilmektedir. Hastalığın ilk dönemlerinde asimetrik tutulum ön plandayken ilerleyen dönemlerinde simetrik tutulum dikkati çekmektedir. Sabah tutukluğu tanıda önemli bir bulgu olup RA'da

sabah tutukluğu en az 30-45 dakika sürmektedir. Bu başlangıç tipinde en sık MKP, PİF, el ve ayak bilekleri, MTP gibi küçük eklem tutulumu görülmektedir (89).

2.1.8.2. Akut veya Subakut Başlangıç

Yaklaşık %10-25 hastada akut başlangıç görülmekte olup hastanın şikayetleri birkaç gün içinde en yüksek düzeye çıkmaktadır ve sinsi başlangıçlı hastalığa göre daha simetrik tutulma eğilimindedir. %15-29 hastada ise subakut başlangıç görülmektedir ve şikayetler günler-haftalar içinde ortaya çıkmaktadır. Subakut başlangıçlı grupta sistemik tutulum daha sık görülmektedir (89).

2.1.9. Tanı

Romatoid artrit esas olarak klinik bulgularla tanı alan bir hastalıktır. RA tanısından şüphelendiricek laboratuvar bulgular olmakla birlikte kesin tanı için kullanılabilecek bir laboratuvar tetkiki henüz bulunamamıştır. Eroziv eklem değişikliklerinin, romatoid nodüllerin ve ekstraartiküler tutulumun varlığı tanıda özgüllüğü yüksek bulgular olmasına rağmen, bu bulgular genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde veya kontrolsüz hastalıklarda görülmektedir.

Laboratuvar tetkiklerinden RF veya anti-CCP pozitifliği tek başlarına tanı koymada yeterli olmayıp sağlıklı popülasyonda, Sjögren, SLE gibi diğer romatolojik hastalıklarda; Hepatit C, EBV gibi viral enfeksiyonlarda; endokardit, osteomyelit gibi bakteriyel enfeksiyonlarda; kronik inflamatuvar durumlarda; karaciğer hastalıklarında; inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da pozitif saptanabilmektedir. Bu sebeple RA tanısında klinik bulgular daha önemli rol almaktadır.

Romatoid artritli hastaların hastaneye ilk başvuru şikayetleri eklem ilişkili şikayetlerdir ve RA genellikle sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. Hastaların bir kısmında konstitüsyonel semptomlar eşlik edebilir ve az bir kısmında da ekstra-artiküler bulgular ilk şikayet olabilir.

Romatoid artrit tanı kriterleri ilk olarak 1987 yılında ACR tarafından belirlenmiştir. Bu kriterlerde sabah tutukluluğu, üç veya daha fazla eklemden artrit, el

eklem tutulumu, simetrik tutulum, serum RF yüksekliği, radyolojik değişiklikler bulunmaktadır ve Tablo 1’de şematize edilmiştir.

Tablo 1. 1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri (90)

1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri	
1. Sabah katılığı	Eklem ve çevresinde, en az bir saat süren
2. Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit	Hekim tarafından değerlendirilen eş zamanlı 14 eklem bölgesinde (bilateral PIF, MKF, el bilek, diz, ayak bileği ve MTF eklemleri)
3. El eklemlerinde artrit	El bilek, MKF veya PIF eklemlerinden en az birinde
4. Simetrik artrit	Mutlak simetri aranmaksızın, ikinci kriterde tanımlanan aynı eklem bölgelerinde
5. Romatoid nodül	Hekim tarafından gözlemlenen, kemik çıkıntılar üzerinde veya ekstansör yüzde veya eklem komşuluğundaki bölgelerde subkutan nodüller
6. Serum Romatoid Faktör	Normal kişilerde %5’ten daha düşük pozitiflik oranı bulunan bir yöntemle gösterilmiş yükseklik
7. Radyografik değişiklik	Ön-arka el ve el bilek grafisinde görünen erozyon veya periartiküler osteoporoz

-İlk 4 kriter en az 6 haftadır devam etmelidir.

-En az 4 kriter mevcut ise RA olarak adlandırılabilir.

1987’de ACR tarafından yayımlanan sınıflandırma kriterlerinin erken başlangıçlı RA tanısından yetersiz kalması ve RA’da RF’ye göre daha spesifik olan anti-CCP antikorunu içermemesi nedeni ile 2010 yılında yeni kriterler yayımlanmıştır.

Tablo 2. 2010 ACR EULAR RA Kriterleri (91)

2010 ACR EULAR Romatoid Artrit Kriterleri	Puan
1-Tutulan eklem sayısı	
1 orta büyük eklem	1
2-10 orta-büyük eklem	2
1-3 küçük eklem (+/- büyük eklem)	3
4-10 küçük eklem (+/- büyük eklem)	4
>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
2-Seroloji	
RF (-), CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
3-Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP ve yüksek ESR	1
4-Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
≥6 hafta	1

*Büyük eklemler omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleridir. *Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PİF eklemler, MTF eklemlerdir. *Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir. *Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir.

2010 yılında ACR ve EULAR tarafından tanımlanan yeni kriterlerde, 1987 kriterlerine serolojik testler, akut faz reaktanları eklenmiştir ve hedef popülasyon başka bir nedenle açıklanamayan en az bir sinovit saptanan hastalar olarak belirlenmiştir. 2010 kriterleri erken dönem RA tanısı koyabilmeyi mümkün kılmıştır ve tanıda sensitivitesi yüksektir (92).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Romatoid artrit ayırıcı tanısında SLE ilk sırada gelmekte olup skleroderma, polimiyozit, vaskülitler, miks bağ doku hastalıkları, polimiyalja romatica gibi bağ doku hastalıkları; ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit, reiter sendromu gibi seronegatif spondiloartropatiler; osteoartrit, septik artrit, gut, kalsiyum pirofosfat birikim hastalığı, erişkin still hastalığı, viral artritler, fibromyalji, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, ailevi akdeniz ateşi, multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, paraneoplastik sendromlar bulunmaktadır (93).

2.1.11. Laboratuvar

Romatoid artrit tanısında kullanılan spesifik bir laboratuvar tetkiki bulunmamakta olup tanıda anamnez, fizik muayenenin önemi büyüktür ve laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri fikir verici öğelerdir.

C-Reaktif Protein (CRP)

Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz, akut veya kronik inflamasyonla ilişkili pozitif akut faz reaktanıdır. Yaşa (ileri yaşlarda yüksektir), cinsiyete (kadın cinsiyette yüksektir), ırka (Afrikalılarda ve Amerikalılarda yüksektir) göre değişkenlik göstermektedir.

C-reaktif protein, konak savunmasında önemli rol almaktadır. IL-1, IL-6, TNF-alfa ve prostoglandinler hepatositlerden CRP üretimini artırmaktadır. Ayrıca CRP, nötrofil yüzeyine bağlanıp endotel hücrelerine adezyonunu engelleyerek inflamasyon bölgesinde lökosit birikmesini engeller. CRP'nin diğer bir görevi de fosfokolin ve fosfolipid yapılara bağlanarak komplemanı aktive etmesidir. Ciddi enfeksiyonlarda güvenilirliği yüksek olup bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %87, özgüllüğü %77'dir.

Romatoid artrit hastalığının kronik inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile tanı ve takipte CRP'nin rolü önemlidir ve 2010 ACR EULAR RA tanı kriterlerinden birini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda CRP düzeyi ile RA hastalık aktivitesi, radyografik progresyon, tedaviye yanıt bağlantılı görülmüştür. RA patogenezinde rol oynayan IL-1, IL-6, TNF-alfanın da CRP artışına neden olması nedeni ile CRP, ESH'ye göre daha spesifiktir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Belirli bir zaman dilimi içinde antikoagüle tüpte vertikal olarak oluşan eritrosit tabakasının yüksekliğinin ölçülmesidir. Yaşlılık, kadın cinsiyet, enfeksiyon, malignite, gebelik ESH yüksekliğine; lökositoz, anizositoz, mikrositoz, sferosidoz, orak hücreli anemi ESH düşüklüğüne sebep olmaktadır. Erkeklerde $yaş/2$, kadınlarda $(yaş+10)/2$ formülleri ile hesaplanan değerlere kadar normal olarak kabul edilmektedir (94).

ESH'nin plazma fibrinojen düzeyinden etkilenmesi sebebi ile CRP'ye göre daha uzun sürede yükselir veya düşer, ayrıca beklemiş numunede de yanlış sonuçlar vermektedir. Kolay ulaşılabilir, ucuz bir tetkik olması, hastalık aktivitesi ve sabah tutukluluğu ile korele olması nedeni ile dezavantajlarına rağmen klinik takipte sık kullanılan bir tetkiktir.

İnterlökin-6 (IL-6)

Romatoid artrit patogenezinde, daha önce geniş bahsettiğimiz gibi, IL-6 rol almaktadır ve RA tedavisinde IL-6 hedefli biyolojik ilaçları kullanılmaktadır. Akut faz reaktanı olan IL-6 bu özelliklerine rağmen radyografik progresyonu göstermede anlamlı bulunmamış olup hasta takibinde yaygın olarak kullanılmamaktadır (95).

Romatoid Faktör (RF)

Romatoid faktör, immunglobulin G'nin Fc bölgesine karşı gelişen, genellikle Ig M tipinde olan otoantikordur. RF, RA'da sıklıkla tanıda kullanılan bir test olmasına rağmen spesifik olmayıp, SLE, psöriatik artrit, Sjögren sendromu , Behçet hastalığı, sistemik skleroz, miks bağ doku hastalıkları, polimyozyt, dermatomyozit, gut gibi romatolojik hastalıklarda; hepatit C, EBV, eritrovirüs, influenza, HIV gibi viral enfeksiyonlarda, endokardit, osteomyelit, tüberküloz, brucelloz, sifiliz, salmonelloz gibi bakteriyel enfeksiyonlarda; diğer kronik inflamatuvar durumlarda; karaciğer hastalıkları, kriyoglobulinemi, sarkoidoz gibi hiperglobulinemik durumlarda; inflamatuvar barsak hastalıklarında; malignitelerde (özellikle B hücreli neoplazmlar) ve yaşlanmaya bağlı olarak da yükselebilmektedir.

Romatoid faktör, RA hastalarının %75-80'inde pozitif saptanmakla birlikte genç ve sağlıklı bireylerde de %4 oranında (96), romatizmal tanısı olmayan yaşlı bireylerde %3-25 oranında pozitifdir (97).

Bu kadar faktörden etkilenmesine rağmen RF'nin titre yüksekliği hastalık tanısında ve takibinde önemlidir. Yüksek titrelerde RF ciddi hastalık belirtisi olup anti-CCP'ye oranla ekstra-artiküler tutulumu göstermede daha duyarlıdır. Seropozitif RA tanılı hastalarda yeni erozyon oluşumu ile RF düzeyinin bağlantılı bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (98).

Bu avantaj ve dezavantajları değerlendirildiğinde, RF'nin tarama testi olarak kullanım için uygun bir tetkik olmadığı, klinik geliştirmeyen RA hastalarında da yüksek titrelerde RF pozitifliği saptanabildiği görüşü benimsenmektedir. RF'nin tarama tetkiki olarak değil, tanılı hastaların takibinde kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir (99).

Anti-Sitrüline Peptid Antikor (ACPA)

İndirgenmiş bir peptidil-arjinin olan peptidil-sitrülini içeren proteinlere karşı oluşturulan otoantikordur. RA tanısında ACPA'nın sensitivitesi %50-75, spesifitesi %90'ın üzerindedir ve erken poliartrit ayırıcı tanısında faydalı bir tetkiktir (100). Ayrıca radyografik progresyonda ve ekstra-artiküler tutulumda ilişkisi gösterilmiştir (101).

Anti-Siklik Sitrüline Peptid (Anti-CCP)

Anti-siklik sitrüline peptidin RA tanısında sensitivitesi %67, spesifitesi %95 olup RF ile kıyaslandığında spesifitesi RF ile benzerken sensitivitesi RF'den yüksektir. Ayrıca RF ile benzer şekilde anti-CCP de SLE, psöriatik artrit, Behçet hastalığı, sistemik skleroz, miks bağ doku hastalıkları gibi romatolojik hastalıklarda, hepatit C, tüberküloz, HIV gibi enfeksiyonlarda yüksek saptanabilmektedir. Sağlıklı popülasyonda %1 oranında pozitif bulunmuştur (102). Yüksek anti-CCP titresi kötü prognostik faktördür ve erken eklem hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Hastalığın başlangıcından yıllar önce dahi serumda saptanabilmektedir.

Mutant Sitrüline Vimentin Antikoru (Anti-MCV) (Anti-Sa)

Vimentin, mezenkimal hücreler ve makrofajlarda eksprese edilen ara filament olup genellikle sitrüline edilmemiş formda bulunmaktadır ve apoptoziste görevli olan makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Yetersiz apoptozis durumunda sitrüline edilmiş vimentin (CV) ortaya çıkmaktadır ve RA hastalarının panusunda ve sinovial sıvısında izole edilmiştir. Bu CV'ye karşı oluşturulan antikorların hastalık patogenezinde rol aldığı, hatta bu antikorların ilk gelişen otoantikorlar olduğuna yönelik görüşler mevcuttur ve anti-CCP'ye göre daha sensitif olduğu düşünülmektedir.

Biyokimyasal Testler

İlaç seçimi ve yan etkilerin takibi için karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmaktadır

Sinovyal Sıvı Analizi

Romatoid artrit aktif hastalık döneminde sinoviyal sıvı artışı olmaktadır ve sıvının görünümü açık sarı renkli, hafif bulanık, düşük viskoziteli ve eksuda vasfındadır. Lökosit sayımı 5 000-50 000/mm³ olup nötrofil hakimiyetindedir. Glukoz miktarı ise serum glukoz düzeyinden düşüktür (103).

2.1.12. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

2.1.12.1. Ağrı Vizuel Analog Skalası (Pain Visual Analog Scale -VAS)

Hastanın ağrı şiddetini bir skala üzerinden puanlamasına dayalı bir testtir. Hastanın ağrısının olmaması 0 puan, çok şiddetli ağrısının olması 10 puan olarak skorlanır ve hastadan ağrı şiddetine göre 0-10 arası puanlama yapması istenir. Bu skora hasta-VAS'ı oluşturmaktadır. Doktorun hastanın ağrı şiddetini aynı şekilde skorlaması ise doktor-VAS'ı oluşturmaktadır. Bu çalışmada hasta-VAS ve doktor-VAS olmak üzere iki ağrı skalası kullanıldı.

AĞRI YOK (0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	EN ŞİDDETLİ AĞRI
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------

2.1.12.2. Romatoid Artrit Hastalık Hasarı (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease -RAID) Skoru

EULAR tarafından belirlenen bu skor hastayı birden çok yönden incelemektedir. Hastanın ağrısı, işlevsel özürlülük değerlendirimi, yorgunluğu, uyku düzeni, fiziksel ve duyuşal iyilik hali, başa çıkabilme yetisi puanlanmaktadır. Bu çalışmada RAID skoru da kullanılmıştır.

1. Ağrı

Geçen hafta romatoid artritimize bağlı hissettiğiniz ağrıyı en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

YOK(0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AŞIRI
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------

2. İşlevsel özürlülük değerlendirimi

Geçen hafta romatoid artritimize bağlı günlük fiziksel aktivitelerinizi yapmakta geçtiğiniz güçlüğü en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

ZORLUK YOK(0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AŞIRI ZORLUK
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------

3. Yorgunluk

Geçen hafta romatoid artritimize bağlı ne kadar yorgunluk hissettiğinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

YORGUN- LUK YOK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TAMAMEN BİTAP DÜŞMÜŞ
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------------

4. Uyku

Geçen hafta romatoid artritimize bağlı hissettiğiniz uyku güçlüklerini (ör. gece dinlenirken) en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

ZORLUK YOK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AŞIRI ZORLUK
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------

5. Fiziksel iyilik

Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda, geçen haftaki fiziksel iyilik halinizi nasıl değerlendirirsiniz? Fiziksel iyilik halinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

ÇOK İYİ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ÇOK KÖTÜ
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------

6. Duygusal iyilik

Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda geçen haftaki duygusal iyilik halinizi nasıl değerlendirirsiniz? Duygusal iyilik halinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

ÇOK İYİ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ÇOK KÖTÜ
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------

7. Başa çıkabilme

Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda geçen hafta hastalığınızla nasıl başa çıkabildiniz? (idare etmek, dayanmak)

ÇOK İYİ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ÇOK KÖTÜ
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------

2.1.12.3. Hastalık Aktivite Skoru 28 (Disease Activity Score -DAS 28)

Avrupa Romatoloji Derneği tarafından tavsiye edilen, RA hastalık aktivitesini göstermede en sık kullanılan skorlama yöntemidir. Hassas ve şiş eklem sayısı (28 eklemden), hasta-VAS ile ESH veya CRP değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır.

$DAS-28 = (0.56 \times \text{hassas eklem sayısı}/2) + (0.28 \times \text{şiş eklem sayısı}/2) + (0.7 \times \text{ESH/CRP}) + (0.014 \times \text{VAS})$ formülü ile hesaplanmaktadır. DAS-28 hesaplama sonucuna göre hastalık aktivitesi sınıflandırılmaktadır.

Tablo-3. DAS-28 hastalık aktivite sınıflaması

DAS-28 Değeri	Hastalık Aktivitesi
$DAS-28 \leq 2.6$	Remisyon
$2.6 < DAS-28 \leq 3.2$	Düşük Hastalık Aktivitesi
$3.2 < DAS-28 \leq 5.1$	Orta Hastalık Aktivitesi
$DAS-28 > 5.1$	Yüksek Hastalık Aktivitesi

2.1.12.4. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index) (CDAI)

DAS-28 skorlamada kullanılan 28 eklem bölgesinin hassas ve şiş eklem sayısı, hasta ve doktorun global değerlendirmesinin oluşturduğu skorlama yöntemidir. Laboratuvar testi içermemektedir.

Hassas eklem sayısı + şiş eklem sayısı + hasta global değerlendirmesi + doktor global değerlendirmesi formülüyle hesaplanmaktadır.

Tablo-4. CDAI hastalık aktivite sınıflaması

CDAI Değeri	Hastalık Aktivitesi
$CDAI \leq 2.8$	Remisyon
$2.8 < CDAI \leq 10$	Düşük Hastalık Aktivitesi
$10 < CDAI \leq 22$	Orta Hastalık Aktivitesi
$CDAI > 22$	Yüksek Hastalık Aktivitesi

2.1.12.5. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (Simplified Disease Activity Index) (SDAI)

28 eklem muayenesinde hassas ve şiş eklem sayısı, hasta global ve doktor global değerlendirmesi, CRP kullanılarak hesaplanmaktadır.

Hassas eklem sayısı + şiş eklem sayısı + hasta global değerlendirmesi + doktor global değerlendirmesi + CRP formülü ile hesaplanmaktadır.

Tablo-5. SDAI hastalık aktivite sınıflaması

SDAI Değeri	Hastalık Aktivitesi
$SDAI \leq 3.3$	Remisyon
$3.3 < SDAI \leq 11$	Düşük Hastalık Aktivitesi
$11 < SDAI \leq 26$	Orta Hastalık Aktivitesi
$SDAI > 26$	Yüksek Hastalık Aktivitesi

2.1.13. Görüntüleme

2.1.13.1. Radyografi

Romatoid artrit tanısında ve takibinde önemli bir tetkiktir. Subklinik inflamasyonun erken tanısından, hastalık, deformite takibine ve tedavi planına kadar RA'nın tüm evrelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Subklinik dönemde inflamasyonu belirlemede USG ve MRG radyografiye göre daha üstün iken maliyet etkin ve kolay çekilebilir olması nedeni ile yine de ilk sırada tercih edilen görüntüleme yöntemi radyografidir. Kemiğe ait hasarları gösterebilmesi, kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir, görece düşük maliyetli olması avantajlı özellikleri olmakla birlikte, kıkırdak ve yumuşak dokuyu görüntülemede yetersizliği dezavantajdır. RA'da genellikle poliartiküler, bilateral, simetrik eklem tutulumu görülmekte olup hastalarda ön planda MKF, MTF ve PİF tutulumu görülmektedir; diz, dirsek omuz, servikal vertebra tutulumu daha az sıklıkla görülmektedir. Bu sebeple RA tanısından şüphelenen bireylerden öncelikle el ve ayak radyografilerin çekilmesi uygun olacaktır.

Romatoid artritteki radyografik bulgular, doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Eklem erozyonu ve eklem aralığında simetrik daralma doğrudan artrit bulgularıdır. Yumuşak doku şişliği ve periartriküler osteopeni/osteoporoz ise dolaylı artrit bulgularıdır.

Erozyonlar; genellikle eklemlerin “bare areas” olarak isimlendirilen medial ve lateral kısımlardaki kıkırdaktan yoksun bölgelerinde görülen küçük kortikal kayıplardır. Daha az sıklıkla ligaman ve tendonların kemiğe tutunduğu entezis bölgesinde de görülebilmektedir. Erozyonlar, kortikal kemikte en az 1 milimetrelilik kalınlıktaki kayıptır ve en önemli radyografik bulgudur. Sıklıkla ulnar styloid, 2. ve 5.

MKP, 2. PİF eklemlerinin proksimal bölümleri, ayak eklemlerinde 2.-5. MTF ve 1. interfalangeal eklemler etkilenmektedir.

Eklem aralığında daralma; hipertrofik sinoviyumdan salınan inflamatuvar hücreler tarafından kıkırdak dokusunun harabiyeti sonucunda gelişmektedir. Karpal kemiklerdeki eklem aralığında daralma ilk gelişen artrit bulgularındandır. Daha önce de bahsedildiği gibi RA'da eklem aralığında simetrik daralma görülürken, osteoartritte tek taraflı veya asimetrik daralma görülmektedir ve radyografi eklem aralığının değerlendirilmesinde önemli bir tetkiktir.

Yumuşak doku şişliği; en erken radyografik değişikliktir ve sinoviyal hipertrofiye ve sıvı artışına sekonder gelişmektedir. Sıklıkla PİF eklemlerinde uzunlamasına, diğer el ve ayak eklemlerinde enlemesine kalınlaşma görülmektedir.

Periartiküler osteoporoz/osteopeni de erken bulgulardan biri olup radyografide periartiküler radyolusent görünüm tipik bulgudur. Sinoviyal inflamasyona bağlı gelişen osteoklast aktivite artış neden olmaktadır. Ayrıca RA sekonder generalize osteoporoz nedenlerinden biri olup aksiyel iskelet ve ekstremitelerde uzun süreli hastalık, immobilizasyon, steroid kullanımına bağlı oluşmaktadır.

Subkondral kist/psödokist pannus dokusunun hasarlı kıkırdaklı veya kıkırdak içermeyen bölgelerine sinoviyal sıvının girmesiyle oluşan, duvarı epitel ile çevrili olmayan kistik yapılardır. Genellikle uzun kemiklerin uç kısımlarında görülür ve RA tanısında yer alan bir bulgudur. İleri ve kontrolsüz hastalık aktivitesi durumunda kemik kayıplarına dahi neden olabilmektedir.

2.1.13.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, erken RA'da görülen subklinik sinovit ve el eklemlerindeki küçük erozyonları göstermede radyografiye göre daha etkindir. Kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir, zararsız, tekrar edilebilir, düşük maliyetli ve gereği halinde ponksiyon yapılma imkanı sunması avantajlarıdır. Dezavantajları ise bulguların yapan kişiye bağımlı olması, standartizasyon zorluğu ve subjektifliğidir.

Sinovit; sinovial hipertrofiye bağlı eklem aralığında genişlemeye ve sinovial kalınlık artışına bağlı gelişir. Sinovit, USG'de subdermal dokuya göre genellikle hipoekoik, yer değiştirmeyen, komprese edilemeyen yapı, doppler USG'de ise sinyal veren eklem aralığında genişleme olarak görülür. Sinovite efüzyon eşlik ettiği

durumlarda hipoekoik veya anekoik, yer değiştirebilen, komprese edilebilen, dopplerde sinyal vermeyen eklem aralığı genişlemesi olarak görölmektedir.

Bir diğer RA bulgusu olan tenosinovit; USG’de tendon kılıfı içinde efüzyonun eşlik ettiği veya etmediği, hipoekoik veya anekoik, dopplerde sinyal verebilen doku şeklinde görölmektedir. RA’da doppler sinyali tendon kılıfı içinden alınırken, psöriatik artritte tendon kılıf içinde, kılıf etrafında veya subkutan dokuda alınabilmektedir.

Bursit ise; RA’da yaygın bir bulgu olması ile birlikte diğer bazı romatoid hastalıklarda, travmaya sekonder, kristal artropatilerde, enfeksiyonlarda, amiloidozda da görölebilmektedir. Bursa duvar hipertrofisi USG’de hipoekoik, efüzyon anekoik görölmektedir ve doppler sinyal artışı izlenmektedir.

Kemik erozyonu da; USG’de kemik yüzeyinde kortikal devamsızlık şeklinde görölmektedir ve USG radyografiye göre kemik erozyonunu göstermede daha duyarlı bir tetkiktir.

2.1.13.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Romatoid artrit erken tanısında, takibinde, hastalık aktivite tayininde kullanılan; sinovit, tenosinovit, kemik iliği ödemi, yumuşak doku şişliği, eklem aralığında daralma ve erozyonların görölebildiği; önemi gittikçe artan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Özellikle erken RA’da sinovit, kemik iliği ödemi ve osteitin MRG ile radyografiye göre daha erken saptanabilmesi MRG’nin avantajlarındanır. Remisyonda olduğu düşünölen hastalarında yapılan MRG incelemelerinde hastaların bir kısmında subklinik tenosinovit saptanmıştır. Bu avantajları göz önüne alındığında MRG’nin hasta takibinde ve tedavi planında hekime yol gösterici bir tetkik olduğu aşıkardır.

Kemik iliği ödemi; kemik erozyonlarından önce görölen bir bulgudur ve MRG’de T1-sekansta hipodens, T2 ve STIR (Short TI Inversion Recovery) sekanslarda hiperintens görölmektedir.

Romatoid artrit takibinde önemli yer alan sinovit varlığı ve evresi, erozyonun derecesi ise MRG’de T1 sekansta hiperintens; sinovial hipertrofi hipointens volüm artışı olarak görölmektedir.

Bir diğerk bulgu olan tenosinovit ise; genellikle elin fleksör ve ekstansör digitorum kaslarında görölmektedir ve MRG T1 sekansta tendon kılıfı hipointens, homojen; STIR sekansta hiperintens kalınlaşma olarak görölmektedir.

Erozyon; MRG T1-sekansta kemik korteksinde keskin sınırlı kayıp, STIR sekansta izo-hiperintens sinyal artışı olarak görölür. Pannus dokusu ise T1 sekansta yoğun kontrast tutulumu olarak kendisini göstermektedir.

2.1.14. Romatoid Artrit Tedavisi

Romatoid artrit eklem ve eklem dışı sistem tutulumu olan, kalıcı hasara neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavi edilemeyen hastalık hayat kalitesinde kısıtlamaya yol açmaktadır ve önemli mortalite, morbidite sebebidir. Bu sebeple en kısa sürede etkin tedavi başlanıp hastalığın kontrolü sağlanmalıdır. Patogenezinde çeşitli faktörlerin bulunması etkin tedaviyi zorlaştırmakla birlikte uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalarla yüz güldürücü tedavi protokolleri oluşturulmuştur.

Tedavide genel ilkeler; erken teşhis ve tanı, romatoloji uzmanı tarafından hastanın değeriendirilmesi, RA tanısı alan hastalarda DMARD'ların gecikmeden başlanması, remisyon veya düşük hastalık aktivitesinin sağlanması için yakın takiple tedavinin düzenlenmesi, NSAİD ve glukokortikoidlerin tedavide DMARD'lara yardımcı ilaçlar olarak (esas tedaviyi oluşturmamalıdır) eklenmesidir.

2.1.14.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Romatoid artrit hastalığının kapsamlı tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin birlikte olduğı tedavi rejimleri ile yapılmalıdır. Farmakolojik olmayan tedavi rejimlerinde ana unsurlar; hasta eğitimi, psikososyal müdahaleler, fiziksel aktivite, egzersiz ve dinlenme, doğru beslenme, diyet ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

2.1.14.2. Farmakolojik Tedaviler

Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİD)

Siklooksijenaz enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe ederek araziidonik asidin prostaglandin, prostosiklin ve tromboksanlara dönüşümünü engelleyerek analjezik ve anti-iflamatuvar etki göstermektedir (104).

Tedavide tek başına kullanılmayan bu ilaç grubu DMARD tedavilerinin etkisi başlayana kadar köprü tedavisi olarak kullanılmaktadır. Etkilerinin hızlı başlaması, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması gibi avantajlarının olması yanında renal komplikasyonlar ve gastrointestinal sistem yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Glukokortikoidler

Fosfolipaz A2 enzimini inhibisyonu ve lipokortin-1 ekspresyonu ile araziidonik asit oluşumunu ve TNF, interlökin-1(IL-1) gibi proinflamatuvar moleküllerin upregülasyonunu sağlayan nükleer faktör-κB aktivasyonunu engelleyerek anti-iflamatuvar etkinlik göstermektedir (105). DMARD tedavisinin etkisi geç başladığı için ilk aşamada kortikosteroid tedavisi başlanmaktadır ve hastanın takibinde mümkün oldukça en düşük doza inilmesi hedeflenmektedir.

Romatoid artrit ilkin iki yıllık tedavisinde glukokortikoidlerin kullanımı radyografik ilerlemeyi geciktirmektedir, fakat uzun süreli kullanımda yan etkileri görülmesi nedeni ile mümkün oldukça en kısa sürede ilacın kesilmesi önerilmektedir. Fakat bazı şiddetli RA hastalarında DMARD ile birlikte 10 miligram/gün'den düşük dozda glukokortikoidler kullanılmak zorunda kalınmaktadır. Bu hastalarda kortikosteroid yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle hem romatoid artrit kendisinin hem de kullanılan glukokortikoidlerin osteoporotik kemik kırığı riskini artırması nedeni ile kemik kırığı açısından dikkatli olunmalı ve kontrendike bir durum olmadığı sürece hastalara mutlaka kalsiyum, D vitamini desteği başlanmalıdır (106).

Romatoid artrit tedavisinde genellikle düşük doz kortikosteroidler kullanılmakla birlikte vaskülit, cilt ülserleri, akciğer tutulumu, mononöritis multipleks, sklerit gibi ciddi eksta-artiküler tutulumu olan ve düşük doz kortikosteroid tedavisine dirençli hastalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılmaktadır (107).

Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD'lar)

Sentetik DMARD'lar

Romatoid artrit nereden olduğu eklem hasarını önleyen ve azaltan, eklem bütünlüğünü ve işlevini korumada etkili olan ilaç grubudur. Etkilerinin başlaması haftalar, aylar sürmektedir. Metotreksat, hidroksiklorokin, sülfasalazin, azatioprin, leflunomid ve siklofosfamid biyolojik olmayan DMARD'ları oluşturmaktadır. 2021 yılında ACR, RA tedavisinde biyolojik olan veya olmayan DMARD'ların mutlak kullanımının önemini vurgulamıştır, tekli DMARD tedavisine dirençli hastalarda DMARD kombinasyonuna geçilmesini ve anti-inflamatuvar ilaçların tedaviye eklenilmesi önermiştir.

Metotreksat

Metotreksat, ACR ve EULAR kılavuzlarında en temel ilaç olarak belirtilmekte olup; etkili, maliyet etkin, uzun süreli kullanılabilen bir ilaçtır. Anti-folat ajan olarak, lenfositler ve diğer inflamasyon hücrelerinin ve poliaminlerin üretimini azaltarak; glutatyon düzeyini düşürerek oluşturduğu anti-oksidan etkisi ile; adenozin seviyesini artırarak oluşturduğu anti-inflamatuvar etkisi ile tedavide kullanılmaktadır.

Tedaviye 7.5 miligram/hafta başlangıç dozunda, hatta genellikle 15 miligram/hafta (maksimum 30 miligram/hafta) dozunda başlanır, oral ve subkutan formu mevcuttur. %80-90 oranında renal eliminasyona uğrar, biyoyararlanımı %70'tir ve yemekle ilişkisizdir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği supresyonu, gastrointestinal sistemde ülser, diyare, pnömoni gibi yan etkileri olup akciğer nodüllerinde boyut artışına neden olabilmektedir. ACR kılavuzu 4-8 haftada bir hemogram, kreatinin, AST, ALT kontrolü yapılmasını önermektedir (108).

Hidroksiklorokin

Toll Like Reseptör-9(TLR-9) üzerinden antijen sunumu engelleyerek, lizozomotropik etki ile lizozomal membran stabilizasyonunu sağlayarak; monosit kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltarak; deoksiribonukleotid metabolizmasını inhibe ederek etki gösteren anti-malaryal bir ilaçtır.

Günlük 200-400 miligram dozda oral olarak kullanılmaktadır. Korkulan yan etkisi retinal toksisite olup 6.5 miligram/kilogram/gün, 1000 gram toplam dozda ve 5-7 yıl kullanımdan sonra risk artmaktadır. Bu yan etkisi nedeni ile tedavi başlangıcının ilk bir yılında rutin göz muayenesi, 5 yıldan sonra da yılda bir göz muayenesi yapılmalıdır.

Sülfasalazin

Nükleer faktör-κB, osteoprotegerin ve RANK ligand reseptör aktivatörü üzerine modülatör etkisi ile osteoklast oluşumunu engeller, nötrofil fonksiyonlarını ve TNF-alfa salınımının inhibe eder. RA tedavisinde etkinliğinin düşük olması nedeni ile genellikle kombinasyon tedavilerinde kullanımı önerilmektedir. Günde iki kez 500 miligram dozdan başlanılarak günlük 3 grama kadar doz artışı yapılabilir. Gebelik planlayanlarda leflunamide, karaciğer hastalığı olanlarda metotreksata alternatif olarak kullanılabilir.

Leflunomid

Primidin sentezini inhibe ederek anti-inflamatuar ve immünomodüler etki oluşturan bir ön ilaç olup karaciğerde aktif formuna dönüşmektedir. 10-20 miligram günlük dozda oral olarak kullanılmaktadır. En sık yan etkisi diyare, en önemli yan etkisi hepatotoksisitedir ve ilk 6 ay, ayda bir AST, ALT kontrolü önerilmektedir. Genellikle metotreksatı tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadır ve gebelik planı olan hastalarda tercih edilmemelidir.

Biyolojik DMARD'lar

Bu grup ilaç başlıca “Anti-tümör nekroz faktör” ve “Anti-tümör nekroz faktör dışı” olarak iki gruba ayrılmaktadır. Anti-TNF gruptaki ilaçlar etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol; anti-TNF dışı gruptaki ilaçlar T-hücre ko-stimulasyon blokajı yapan abatacept, B hücre deplesyonu yapan rituksimab, interlökin blokajı yapan tocilizumab ve anakinradır.

Biyolojik DMARD'lar RA tedavisinde yapısal hasarın ilerlemesini durdurmada, hastalık belirtilerini azaltmada, kişinin fonksiyonel kapasitesini artırmada faydalı, hızlı ve dramatik etki oluşturan ilaçlardır. Cilt reaksiyonları, baş ağrısı, hipotansiyon gibi yan etkiler görülebilmekle birlikte; ciddi enfeksiyonlar ve tüberküloz reaktivasyon

riski; özellikle anti-TNF ajanlarına bağı kalp yetmezliğinde alevlenme, cilt kanserleri (melanom veya non-melanom), demyelinizan hastalık aktivitesinde artış veya yeni hastalık gelişimi; rituksimaba bağı progresif multifokal lökoensefalopati, lenfoproliferatif hastalıklar ve viral hepatit reaktivasyon riskinde artış gibi daha ciddi yan etkileri de bulunmaktadır.

Kılavuzlarda klinik takipte sentetik DMARD ajanlara yeterli yanıt alınmadığı, intolerasyon veya yan etki nedeni ile sentetik DMARD ilaçların kullanılamadığı durumlarda biyolojik DMARD'ların kullanılması önerilmektedir. Bu grup hastada eğer kötü prognostik faktörler yoksa öncelikle sentetik ajanın değişimi veya kombinasyon tedavisi denendikten sonra biyolojik DMARD'lara geçilmesi görüşü hakimdir ve genel olarak biyolojik DMARD'ların sentetik DMARD'lar ile kombine edilmesi önerilmektedir. Biyolojik DMARD'a intolerasyon geliştiğinde ise özellikle 2016 yılında EULAR'ın belirtildiği gibi farklı grup biyolojik DMARD'a geçilmesi önerilmekle birlikte grup farkı gözetilmeksizin değişim yapılabileceğini destekleyen görüşler de mevcuttur.

İnfiliksımab

RA tedavisinde kullanılan ilk anti-TNF ilaç olup bir kimerik (hem murin hem insan bileşeni içeren) monoklonal antikordur. 4-6 haftada bir intravenöz yolla uygulanmaktadır.

Etanercept

İmmunglobulin G'nin Fc kısmına bağı P75 TNF reseptörlerinden oluşan çözünür füzyon proteini yapısında olan anti-TNF grup ilaçtır. Yarı ömrünün kısa olması nedeni ile haftada bir kez 50 miligram veya iki kez 25 miligram dozlarında subkutan yolla uygulanmaktadır. Erken RA'lı hastalarda yapılan randomize çalışmada metotreksata kıyasla daha hızlı ve daha fazla etki oluşturduğu görülmüştür (109).

Adalimumab

İnsan kaynaklı anti-TNF grup ilaçtır. İki haftada bir 40 miligram dozda subkutan yolla uygulanmaktadır.

Sertolizumab

İnsan TNF- α antikorun Fab kısmının polietilen glikol ile birleştirilmesi sonucu oluşturulmuştur. İki haftada bir veya idame tedavide dört haftada bir 200 miligram dozda kullanılmaktadır. Gebelik döneminde kullanılma potansiyeli taşıyan ilk anti-TNF'dir.

Golimumab

TNF- α aktivitesini nötralize eden insan IgG1- κ antikorudur. Ayda bir 50-100 miligram dozda subkutan yolla uygulanmaktadır.

Abatacept

İnsan IgG1 Fc kısmı ile CTLA-4 proteininin füzyonu ile oluşturulmuş rekombinant insan antikorudur. Ayda bir yaklaşık 10 miligram/kilogram dozda subkutan yolla uygulanmaktadır.

Rituksimab

B hücreleri üzerine etki eden biyolojik ajanlardan RA tedavisinde kullanılan ilk ilaç olup kimerik anti-CD 20 antikorudur. Altı ayda bir 2x1 gram dozunda intravenöz yolla uygulanmaktadır.

Tocilizumab

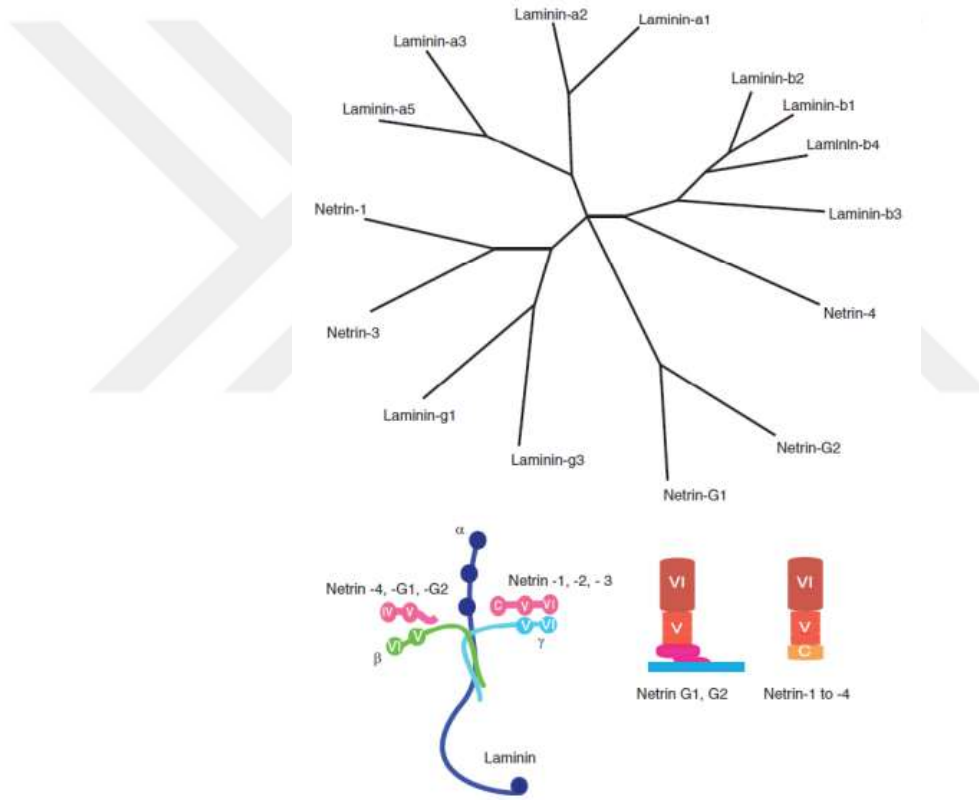
İnterlökin-6 monoklonal antikorudur. Ayda bir 8 miligram/kilogram dozunda uygulanmaktadır.

Anakinra

İnterlökin-1 rekombinant antagonistidir. Günde bir kez 100 miligram dozda subkutan yolla uygulanmaktadır. Diğer ajanlara göre RA tedavisinde etkinliğinin daha az olması nedeni ile klinik takipte sık kullanılmamaktadır.

2.2. Netrin-1 Molekülü

Netrin kelimesi, köken olarak Sanskritçedeki “netr” kelimesinden gelmekte olup “rehberlik eden” anlamındadır. Lamininlerin üst ailesine ait olan netrin ailesi; netrin-1, netrin-2, netrin-3 ve daha uzaktan ilişkili netrin-4, netrin-G1, netrin-G2’den oluşmaktadır. Netrinler ilk olarak 1990’lı yıllarda *Caenorhabditis elegans* adlı nematodda saptanmıştır. Netrinler içinde en meşhur olan Netrin-1, hedef hücreler tarafında eksprese edilen reseptörlere bağlanarak hücre göçünü ve aksonal büyümeyi koordine ettiği gösterilen kimyasal-çekici ve kimyasal-itici proteinlerdir.



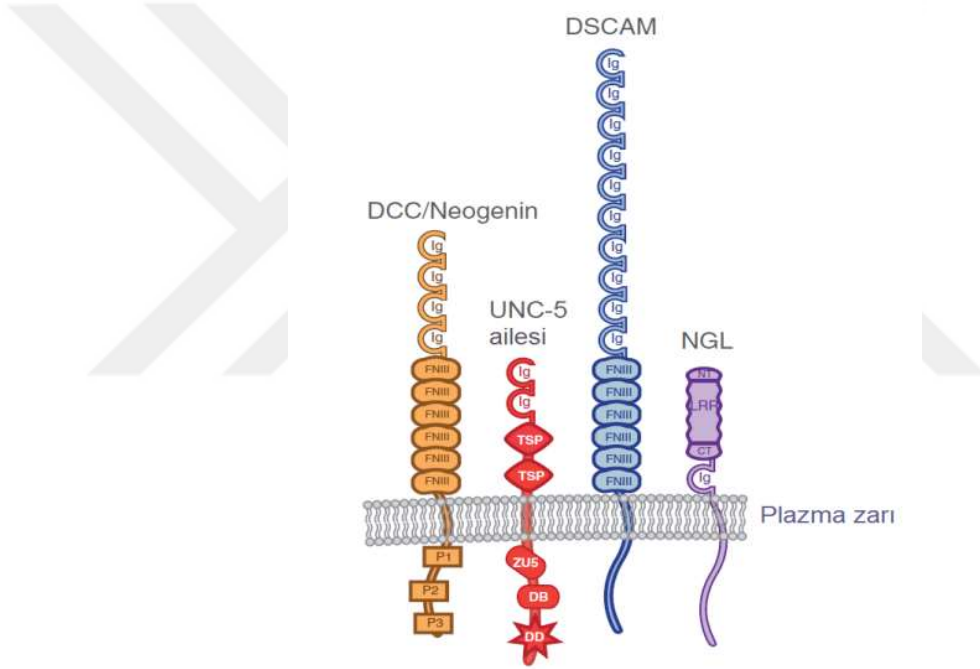
Şekil-4. Netrin protein ailesi (110)

Netrinin; UNC 5(UNC 5 A,B,C,D), deleted in colorectal cancer(DCC), Down sendromu hücre adezyon molekülü(DSCAM), netrin G ligandları (NGL) isimleri verilen reseptörleri tanımlanmıştır. DCC ve DCC paraloğu neogenin ise ilk tanımlanan netrin reseptörleridir ve yüksek oranda merkezi sinir sisteminde saptanmış olup hücre yapışması, hücre ölümü ve sağkalımı, doku organizasyonu, kanserleşme gibi süreçlerde rol almakta olup özellikle nöronal rehberlikte görev almaktadır. Bağımlılık

reseptörleri olarak adlandırılan Unc5b ve DCC, netrin-1 yokluğunda kaspaz ile tetiklenen apoptozisi indükler ve bu etkisi üzerinden netrin-1 artışı apoptozisi engelleyerek tümör hücrelerinin büyümesini ve metastazına neden olmaktadır (111).

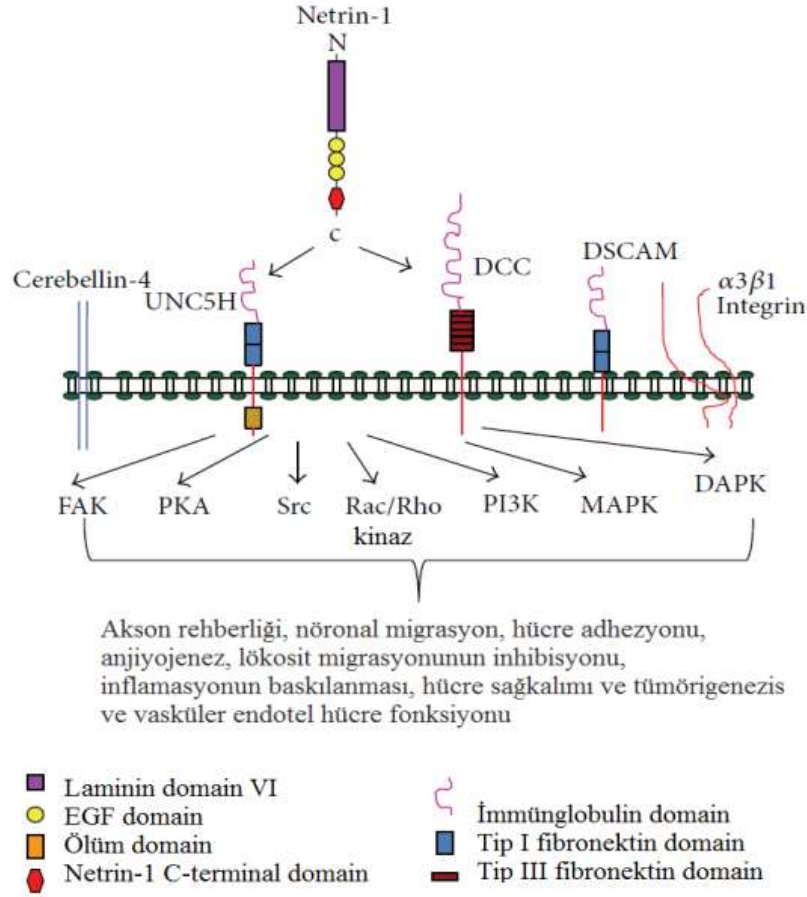
Netrin-1 ayrıca adenosin reseptörü Adora-2b (A2BAR)'ye bağlanarak endotel bariyer fonksiyonunu ve makrofaj polarizasyonun artırarak cAMP düzeyini artırarak hücre tiplerine göre farklı etkilerin oluşmasına neden olmaktadır (112).

Netrinin diğer bir görevi ise $\alpha 6 \beta 4$ ve $\alpha 3 \beta 1$ integrinleri üzerinden epitel hücre migrasyonuna aracılık etmektedir (113).



Şekil.5- Netrin reseptör ailesi (Görür ve ark., 2018)

Netrin-1 orta hat proteini olup simetrinin sağlanmasında, aksonların orta hattı geçmesinin engellenmesinde bariyer görevi görmektedir. Bu bariyer görevi dışında thalamokortikal, retinal ganglion aksonlarında, korpus kallosum ve kortikospinal yolağın gelişiminde, serebellar granül hücrelerinde, hipotalamusta antidiüretik hormon salgılanmasında, hipotalamusta, luteinize edici hormon salgılayan nöronlarda, dopaminerjik nöron migrasyonunda, optik sinir gelişimi gibi merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında, osteoklast ve osteoblastta, sinir sistemi dışındaki salgı bezlerinde, akciğerlerde, böbreklerde, pankreasta, karaciğerde, dalakta ve bağırsaklarda varlığı ve etkileri gösterilmiştir.



Şekil-6. Netrin-1 reseptör sinyali ve bilinen fonksiyonları

İlk dönemlerde sadece sinir sisteminde yer aldığı düşünülen netrin-1'in, 2005 yılında Ly ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada granülosit, monosit ve lökositlerin iltihaplı dokuda göçlerini düzenlediğini ve makrofaj farklılaşması üzerinde etkileri olduğunu gösterilmiştir (114).

Keşfinden itibaren yaklaşık 30 yıldır farklı dokularda ve farklı görevlerde rol aldığı saptanan netrin-1 akson rehberliğinin ötesinde organogenez, anjiyogenez, tümöral oluşum, epitel onarımı ve inflamasyonda da görev aldığı zaman içerisinde saptanmıştır. Akut inflamasyonda netrin-1'in inflamasyonu azaltabileceği hatta durdurabileceği, doku hemostazının sağlanmasında etkili olabileceği gösterilmiş olup bu bilgi inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit de netrin-1'in etkisinin olabileceğini sorgulatmaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamıza Kasım 2021 – Şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran RA tanılı hastalar ve Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllü bireyler alınmıştır.

18-70 yaş arasında olan gönüllü RA hastaları ve gönüllü sağlıklı kişiler dahil edilmiş olup RA haricinde ek sistemik hastalığı bulunan, kronik hastalığı nedeni ile ilaç kullanımı olan ve gebe hastalar çalışmaya alınmamıştır. Romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, hastalar ile görüşülerek edinilen anamnez ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastalar ve kontrol grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet); hasta grubunun aile öyküsü, boyu, kilosu, sigara kullanımı, tanı yaşı, semptom başlama yaşı, hastalık süresi, tedavileri, tanı aldıkları dönemdeki ACR EULAR RA 2010 kriter puanı, laboratuvar değerleri(hastalarda rutin bakılan WBC, nötrofil, ESH, CRP, RF, anti-CCP, idrarda protein miktarı), klinik bulguları (eklem tutulum bölgesi ve kalıcı eklem hasarı varlığı, sabah tutukluluğunun süresi, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer nodülü, romatoid nodül varlığı), hastalık aktivite skorları (DAS-28 CRP, DAS-28 ESR, RAİD SKORU, hasta VAS, doktor VAS, RA CDAİ) tespit edilip kaydedildi. RA klinik takibinde rutin olarak kullanılan tetkiklere ek olarak serum netrin-1 düzeyi çalışıldı. Başvuru anındaki anamnezi, fizik muayenesi, laboratuvar tetkikleri ve hastalık aktivite skorları ile serum netrin-1 düzeyinin ilişkisi incelendi.

Çalışmamız için Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.11.2021 tarih ve E1-21-2087 sayılı karar ile izin alındı. Çalışmamızda kullanılmış olan Netrin-1 düzeyi ELISA kit (Elabscience, Texas, USA; catalog no: E-EL-H2328; lot no: GZWTKZ5SWK) kullanılarak ölçülmüştür ve kitin analitik birimi pg/mL'dir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ve göstermeyen sayısal değişkenler, sırasıyla ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (min-

max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. İki grup arasındaki sayısal değişkenlerin normallik dağılımına göre karşılaştırılmasında Student's T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri grup arasındaki sayısal değişkenlerin normallik dağılımına göre karşılaştırılmasında ANOVA testi (post hoc: Bonferroni test) veya Kruskal Wallis H testi (post hoc: Dunn's test) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Yates düzeltmesi ve Fisher kesin testi kullanıldı. Netrin düzeyi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizlerde $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza RA tanısı ile takip edilen 60 hasta ve sistemik hastalığı olmayan, malignite ve otoimmün hastalık tanısı, kronik böbrek hastalığı, ilaç kullanımı olmayan 18-70 yaş arası gönüllü birey dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 6’da belirtilmiştir.

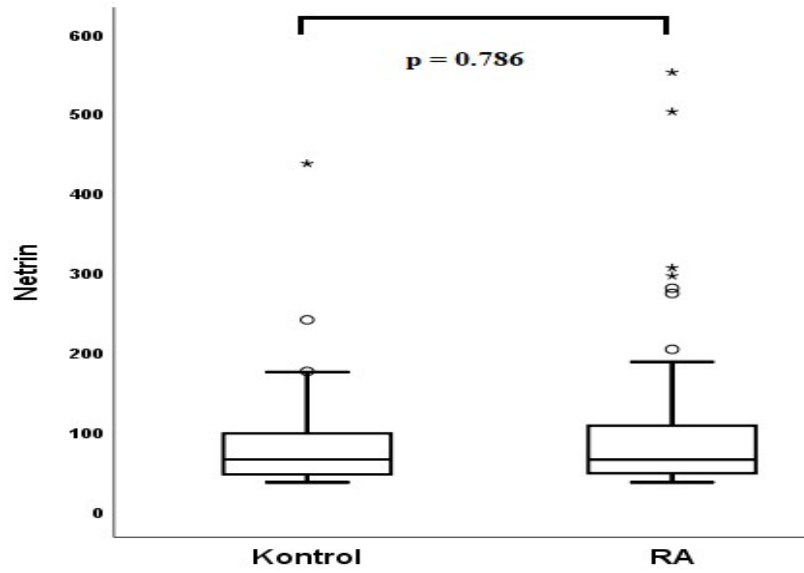
Tablo 6. RA hastalarının demografik özellikleri

Değişkenler	Ortalama±SS Tüm hastalar n=60
Yaş (yıl)	48.6±12.1
Boy (santimetre)	164.7±8.2
Kilo (kilogram)	72.7±15.2
BMI	27.4±6.8
Ailede RA Öyküsü varlığı	22
Sigara kullanımı (paket/yıl)	20
Semptom başlama yaşı (yıl)	39.3±12.8
Tanı yaşı (yıl)	40.8±12.4
Hastalık süresi (yıl)	6
Sabah tutukluluğu süresinin ortalaması (dakika)	20.1
Sekonder Sjögren Sendromu varlığı	2
İnterstisyel Akciğer Hastalığı varlığı	4
DAS-28-CRP	2.2
DAS-28-ESH	2.5
VAS	5
ESH (mm/saat)	14
CRP (mg/L)	4
RF pozitif hasta sayısı	44
Anti-CCP pozitif hasta sayısı	44
ANA pozitif hasta sayısı	21

Çalışmaya alınan RA tanılı hastaların ortalama yaşı ve cinsiyet dağılımı kontrol grubu ile kıyaslandığında benzer saptanmıştır. Ayrıca, RA hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama netrin-1 düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir (64.4 vs 65; p=0.786) (Şekil 7) (Tablo 7).

Tablo 7. RA ve kontrol grubunda demografik özellikler ve netrin düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Kontrol n=41	RA n=60	p
Yaş, yıl (ortanca)	48.6±12.9	48.6±12.1	0.996
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	29(69.0)	42(70.0)	0.999
Erkek	13(31.0)	18(30.0)	
Netrin-1(ortanca)	65(35.8-436.6)	64.4(35.8-1832.9)	0.786



Şekil 7. Netrin-1 düzeylerinin kontrol grubu ve RA hastalarındaki dağılımı

Çalışmamızda seropozitif RA hastalarının oranı %73.3 (n:44) olup seropozitif ve seronegatif RA'lar arasında netrin-1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamıza alınan RA hastalarında aile öyküsü oranı %36.7 (n:22), sigara kullananların oranı %35 (n:21)'ti ve bu demografik özellikler ile netrin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. RA hastaların demografik özellikleri ve netrin-1 düzeyleri ile ilişkisi

Değişkenler		n(%)	Netrin-1 düzeyi			p
			Median	Minimum	Maximum	
Cinsiyet	Kadın	42(70.0)	71.8	35.9	1832.9	0.302
	Erkek	18(30.0)	55.0	36.3	551.4	
Seropozitif/ Seronegatif RA	Negatif	16(26.7)	65.5	38.1	273.4	0.757
	Pozitif	44(73.3)	64.4	35.9	1832.9	

Aile öyküsü	Yok	38(63.3)	60.3	36.3	1832.9	0.524
	Var	22(36.7)	75.1	35.9	551.4	
Sigara kullanımı	Kullanmıyor	39(65.0)	60.1	35.9	1832.9	0.609
	Kullanıyor	21(35.0)	70.6	38.1	551.4	

Romatoid artrit hastalarının ortalama yaşı 48.6 ± 12.1 yıl, semptom başlama yaşı 39.3 ± 12.8 yıl, tanı yaşı 40.8 ± 12.4 yıl olarak saptandı. Hastalık süresi 1-49 yıl aralığında olup ortanca 6 yıldır. Yaş, hastalık süresi ve sigara kullanım miktarı(paket/yıl) ile netrin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Yaş, hastalık süresi ve sigara kullanım miktarı ile netrin düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Tüm hastalar n=60	Netrin-1	
		r	p
Yaş	48.6 ± 12.1	0.155	0.238
Boy	164.7 ± 8.2	0.006	0.964
Kilo	72.7 ± 15.2	-0.100	0.448
BMI	27.4 ± 6.8	-0.117	0.371
Semptom başlama yaşı	39.3 ± 12.8	0.009	0.943
Tanı yaşı	40.8 ± 12.4	-0.018	0.889
Hastalık süresi	6(1-49)	0.238	0.068
Sigara kullanımı, paket	20(4-60)	0.294	0.115

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya median(min-max) olarak gösterildi.

r: korelasyon katsayısı

Çalışmamıza alınan RA hastaları almakta oldukları tedavilere göre başlıca üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalar herhangi bir DMARD kullanımı olmayan, yeni tanı alan (henüz ilaç kullanmayan) veya NSAİD'ler ile takip edilen hastalar; ikinci gruptaki hastalar konvansiyonel DMARD kullanımı olan, biyolojik DMARD kullanmayan hastalar; üçüncü gruptaki hastalar ise biyolojik DMARD kullanan hastalar olarak belirlendi. Birinci gruptaki hastalar (n:5) çalışmaya alınan hastaların %8.3'ünü; ikinci gruptaki (konvansiyonel DMARD kullanan) hastalar (n:43) hastaların %71.7'sini ve üçüncü gruptaki (biyolojik DMARD kullanan) hastalar (n:12)

ise hastaların %20'sini oluşturmaktadır. Gruplar ile serum netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,735) (Tablo 10).

Tablo 10. İlaç grupları ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki

	n (%)	median	Netrin-1 düzeyi		p değeri ^a
			minimum	maximum	
Tedavi					0,735
Yok	5 (8,3)	70,6	46,9	952,1	
cDMARD	43 (71,7)	57,3	35,9	1832,9	
bDMARD	12 (20)	71,3	41,8	273,4	

^aKruskal-Wallis H, c:konvansiyonel, b:biyolojik

Romatoid artrit hastalarının %6.7'si ilaç kullanmıyordu ve ilaç kullanmayan hastalar ile ilaç kullanan hastalar arasında netrin-1 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (p=0.292). Sadece NSAID kullanan 1 hasta mevcut iken, NSAID ile kombine ilaç kullanım sıklığı %8,3 olarak saptandı. Buna göre NSAID kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla netrin-1 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (p=0.640). Sentetik DMARD kullananların oranı %68.3 (n:41), biyolojik DMARD kullananların oranı %20 (n:12), sentetik ve biyolojik DMARD kullananların oranı ise %16.7 (n:10) olarak saptandı ve DMARD kullanım durumuna göre netrin-1 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. Ayrıca DMARD kullanmayanlarda (n:8), DMARD kullananlarda (n:11) ve DMARD+kortikosteroid kombinasyonu kullananlarda (n:41) da netrin-1 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 11).

Tablo 11. İlaç kullanımı ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler		n(%)	Netrin-1 düzeyi			p
			Median	Minimum	Maximum	
İlaç	Kullanmıyor	4(6.7)	72.9	61.2	952.1	0.292
	Kullanıyor	56(93.3)	60.6	35.9	1832.9	
NSAİD	Kullanmıyor	55(91.7)	61.2	35.9	952.1	0.640
	Kullanıyor	5(8.3)	70.6	46.8	1832.9	
Sentetik DMARD	Kullanmıyor	19(31.7)	70.6	35.9	952.1	0.812
	Kullanıyor	41(68.3)	60.8	36.3	1832.9	
Biyolojik DMARD	Kullanmıyor	48(80.0)	61.0	35.9	1832.9	0.637
	Kullanıyor	12(20.0)	71.3	41.8	273.4	
Sentetik+ Biyolojik DMARD	Kullanmıyor	50(83.3)	61.0	35.9	1832.9	0.796
	Kullanıyor	10(16.7)	71.3	41.8	273.4	
Kortikosteroid	Kullanmıyor	18(30.0)	69.1	40.5	952.1	0.663
	Kullanıyor	42(70.0)	60.1	35.9	1832.9	

DMARD+	Kullanmıyor	8(13.3)	72.9	46.8	952.1	0.442
Kortikoste	DMARD	11(18.3)	67.7	40.5	1832.9	
roid	DMARD+	41(68.3)	59.4	35.9	551.4	
	Kortikosteroid					

Romatoid artrit hastalarının tanı anındaki ACR EULAR 2010 RA kriterleri eklem puanı ortanca 5 ve ACR EULAR RA kriterleri puanı 7 olarak hesaplandı ve netrin-1 düzeyi ile anlamlı ilişki gözlenmedi. Hastaların çalışmaya alındığı dönemdeki muayenelerindeki hassas eklem sayısı ortancası 0, şiş eklem sayısı ortancası 0 olarak saptandı ve netrin-1 düzeyleri ile anlamlı ilişki göstermedi (Tablo 12).

Tablo 12. RA hastaların ilk tanı aldığı dönemdeki klinik puanları ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Tüm hastalar n=60	Netrin-1	
		r	p
EULAR eklem puanı	5(0-5)	-0.033	0.801
ACR EULAR puanı	7(2-10)	-0.033	0.803
Hassas eklem sayısı	0(0-26)	-0.090	0.493
Şiş eklem sayısı	0(0-26)	-0.117	0.374

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median(min-max) olarak gösterildi.

r: korelasyon katsayısı

Romatoid artrit hastaların eşlik eden semptom, sabah tutukluluğu ve süresi, eklem deformitesi, eklem dışı tutulum durumu gibi klinik özellikleri ile netrin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. RA hastaların klinik özellikleri ile netrin-1 düzeyleri arasında ilişki

Değişkenler		n(%)	Netrin-1 düzeyi			P
			Median	Minimum	Maximum	
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	Yok	56(93.3)	61.0	35.9	1832.9	0.123
	Var	4(6.7)	284.4	41.8	551.4	
AC'de nodül	Yok	55(91.7)	61.2	35.9	1832.9	0.498
	Var	5(8.3)	75.3	41.8	295.4	
Sjögren Sendromu	Yok	58(96.7)	64.4	35.9	1832.9	0.366
	Var	2(3.3)	55.6	36.3	74.9	
Ağız kuruluğu	Yok	43(71.7)	70.6	38.6	1832.9	0.151
	Var	17(28.3)	57.3	35.9	273.4	
Göz kuruluğu	Yok	50(83.3)	64.4	38.1	952.1	0.858
	Var	10(16.7)	65.0	35.9	1832.9	
Raynaud fenomeni	Yok	57(95.0)	70.6	35.9	1832.9	0.415
	Var	3(5.0)	57.3	43.2	60.8	
Sabah tutukluluğu	Yok	37(61.7)	74.9	36.3	1832.9	0.358
	Var	23(38.3)	59.4	35.9	305.6	

Sabah tutukluluğunun süresi	Yok	37(61.7)	74.9	36.3	1832.9	0.520
	30 dk	13(21.7)	67.7	41.6	305.6	
	>30 dk	10(16.6)	58.4	35.8	130.1	
Eklemler deformitesi	Yok	23(38.3)	60.5	35.9	1832.9	0.767
	Var	37(61.7)	70.6	38.6	551.4	
El deformitesi	Yok	40(66.7)	60.6	35.9	1832.9	0.339
	Var	20(33.3)	72.7	38.6	551.4	
El bileği deformitesi	Yok	44(73.3)	61.0	35.9	1832.9	0.682
	Var	16(26.7)	74.0	38.6	551.4	
Ulnar/radial deviasyon	Yok	56(93.3)	61.0	35.9	1832.9	0.253
	Var	4(6.7)	185.1	45.4	551.4	
Ektansiyon kısıtlılığı	Yok	56(93.3)	61.0	35.9	1832.9	0.413
	Var	4(6.7)	86.5	54.4	187.1	
Fleksiyon kontraktürü	Yok	57(95.0)	61.2	35.9	1832.9	0.798
	Var	3(5.0)	70.6	54.4	102.4	
PİF kalınlaşma	Yok	41(68.3)	60.5	35.9	1832.9	0.818
	Var	19(31.7)	70.6	42.8	187.1	
MKF kalınlaşma	Yok	43(71.7)	60.1	35.9	1832.9	0.135
	Var	17(28.3)	74.9	38.6	551.4	
El bileğinde kalınlaşma	Yok	44(73.3)	60.6	35.9	1832.9	0.57
	Var	16(26.7)	74.0	38.6	551.4	
Romatoid nodül	Yok	59(98.3)	61.2	35.9	1832.9	0.467
	Var	1(1.7)	110.7	110.7	110.7	
Diz deformitesi	Yok	52(86.7)	60.6	35.9	1832.9	0.154
	Var	8(13.3)	98.2	41.8	551.4	
Diz ekleminde kalınlaşma	Yok	53(88.3)	60.8	35.9	1832.9	0.194
	Var	7(11.7)	110.7	41.8	551.4	
Diz fleksiyon kontraktürü	Yok	52(86.7)	60.6	35.9	1832.9	0.185
	Var	8(13.3)	98.2	41.8	551.4	

Hastaların hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesi için DAS-28 CRP, DAS-28 ESR, RAID skoru, hasta VAS, doktor VAS, RA CDAİ skalaları kullanılmış olup, hastaların ortalama DAS-28 CRP düzeyi 2,2, ortalama DAS-28 ESR düzeyi 2,5, ortalama RAID skoru 20, ortalama hasta VAS skoru 5, ortalama doktor VAS skoru 4 ve ortalama CDAI skoru 8 olarak hesaplandı. Netrin-1 düzeyi ile DAS-28 CRP, DAS-28 ESR, RAID skoru, VAS skoru ve CDAI skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 14. Hastaların klinik skorları ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Tüm hastalar n=60	Netrin-1	
		r	p
DAS-28 CRP	2.2(1-6.8)	-0.041	0.757
DAS-28 ESR	2.5(0.8-6.9)	0.038	0.776
RAİD SKORU	20(0-56)	0.049	0.710

HASTA VAS	5(0-10)	-0.004	0.979
DOKTOR VAS	4(0-8)	0.026	0.842
RA CDAİ	8(0-65)	0.039	0.769

Romatoid artrit hastaları DAS-28 ve CDAİ hastalık aktivitelerine göre remisyon ve düşük, orta, yüksek hastalık aktivitesi olarak sınıflandırıldı. Hastaların %18.3'ünde (n:11) DAS-28 hastalık aktivitesi düşük, %18.3'ünde (n:11) orta ve %5'inde (n:3) ise yüksek saptandı ve DAS-28 hastalık aktivitesi ile netrin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların %40'ında (n:24) CDAİ hastalık aktivitesi düşük, %23.3'ünde (n:14) orta ve %8.3'ünde (n:5) yüksek saptandı ve CDAİ hastalık aktivitesi ile de netrin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 15. DAS28 ve CDAİ hastalık aktivitesi ile netrin-1 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler		n(%)	Netrin-1 düzeyi			p
			Median	Minimum	Maximum	
DAS28 hastalık aktivitesi	Remisyon	35(58.3)	67.7	38.1	1832.9	0.809
	Düşük	11(18.3)	61.2	35.9	305.6	
	Orta	11(18.3)	60.8	36.3	133.5	
	Yüksek	3(5.0)	70.6	52.3	187.1	
CDAİ hastalık aktivitesi	Remisyon	17(28.3)	54.1	38.1	952.1	0.240
	Düşük	24(40.0)	87.5	35.9	1832.9	
	Orta	14(23.3)	58.4	41.6	133.5	
	Yüksek	5(8.3)	73.1	41.8	187.1	

Hastaların laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 16'da detaylı olarak gösterildi. Netrin-1 düzeyleri ile WBC düzeyleri ($r= 0.303$; $p=0.035$) ve nötrofil düzeyleri ($r= 0.354$; $p=0.005$) arasında pozitif korelasyon saptandı, çalışmamızda incelenen diğer laboratuvar bulgular ile netrin-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 16. Hastaların laboratuvar bulguların dağılımı ve netrin-1 düzeyleri ile ilişkisi

Değişkenler	Tüm hastalar n=60	Netrin-1	
		r	p
WBC	8.2±2.6	0.303	0.035
NEU	4.9(2-10.5)	0.354	0.005
HB	13±1.8	-0.199	0.127
ESH	14(3-67)	0.161	0.218
CRP	4(0-73)	-0.023	0.862

AST	17.5(12-44)	0.111	0.399
ALT	23(4-86)	-0.151	0.250
ÜRE	28(13-71)	-0.088	0.503
KRE	0.7±0.1	0.016	0.905
GFR	102±15.1	-0.183	0.162
RF	26.9(3-2780)	0.116	0.386
ANTİ-CCP	33.5(0-500)	0.054	0.685

ANA pozitif hasta oranı %39 olarak saptandı. ANA negatif ve pozitif olanlarda netrin düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. Proteinüri pozitif hastaların oranı %10 olarak saptandı. Proteinüri negatif ve pozitif olanlarda netrin-1 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 17).

Tablo 17. ANA ve proteinüri pozitifliğine göre netrin-1 düzeyinin dağılımı

Değişkenler		n(%)	Netrin düzeyi			p
			Median	Minimum	Maximum	
ANA	Negatif	36(61,0)	69,1	35,9	952,1	0,715
	Pozitif	23(39,0)	60,5	36,3	1832,9	
Proteinüri	Negatif	54(90,0)	64,2	35,9	1832,9	0,339
	Pozitif	6(10,0)	85,9	48,9	305,6	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda netrin-1 düzeyinin serum nötrofil düzeyi ile pozitif yönde istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuş olup hastalık aktivitesi değerlendirme ölçütleri olan DAS-28 CRP, DAS-28 ESR, RAID skoru, hasta VAS, doktor VAS, RA CDAI skalaları ile ve sabah tutukluluğu, eklem ve eklem dışı tutulum durumu gibi klinik bulgular ile istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Romatoid artrit, nedeni bilinmeyen, sinoviyal inflamasyona ve proliferasyona, eklem-kıkırdak kaybına, jukstaartiküler kemik erozyonuna neden olan ve birçok sistemi de etkileyebilen kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Dünya genelinde prevalansı %0.24, ülkemiz prevalansı %0.36 olup inflamatuvar artritler arasında en sık görülendir (115).

Netrin-1, aksonal kılavuz protein ailesine ait laminin benzeri bir matriks proteinidir. Netrin-1 bir kemorepulsant görevi görür ve reseptörlerinin, Unc5b ve adenosin A'nın aktivasyonu ile monositlerin, nötrofillerin ve lenfositlerin göçünü inhibe eder ve inflamasyonda, iltihaplı bölgelerden makrofaj çıkışını engelleyerek birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca son dönemlerde netrin-1'in osteoklast farklılaşmasının otokrin ve parakrin düzenleyici olduğu yönünde çalışmalar da bildirilmiştir (116).

Mediero ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu bir çalışmada netrin-1 blokajının inflamatuvar artrit tedavisinde kullanılabiliirliği araştırılmış olup anti-netrin-1 antikoru ile tedavi edilen RA'lı fare modellerinde kemik erozyonunun azaldığı, histolojik incelemede de osteoklastlarda belirgin azalma görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca Maruyama ve arkadaşları 2016 yılında RA hastalarının sinoviyal sıvısında netrin-1 düzeyini ölçmüş olup yüksek netrin-1 düzeyi tespit etmiştir ve yine aynı çalışmada netrin-1'in osteoklast oluşumunu inhibe ettiği, osteoblastları uyarak kemik kütlesinin artışında etkili olduğu görülmüştür.

Romatoid artrit, kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha sık görülen bir hastalıktır ve çalışmamıza dahil edilen RA hastalarının %70'i kadın, %30'u erkek olup genel popülasyondaki oranla yaklaşık olarak benzerdir. Çalışmamızda cinsiyet ve yaş ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmamış

olup Mutlu ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Maruyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaşlanma ile serum netrin-1 düzeyinin azaldığını göstermiştir.

Romatoid artrit serum RF ve anti-CCP düzeyine göre serolojik olarak seropozitif RA ve seronegatif RA olarak sınıflandırılabilir ve çalışmamızda da RA serolojisine göre netrin-1 düzeyi de incelenmiştir. Hastaların %73.3'ü seropozitif RA, %26.7'si seronegatif RA'dır, seropozitif RA ile seronegatif RA arasında netrin-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ve literatürde benzer bir çalışma olmaması nedeni ile başka çalışmalarla kıyaslama yapılamamıştır.

Romatoid artrit etyolojisinde genetik yatkınlık önemli bir faktördür ve çalışmamıza alınan RA hastalarının %36.7'sinde aile öyküsü mevcut olup Maksymowych ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %27, Koskinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %67 oranlarında aile öyküsü bildirilmiştir. Çalışmamızda aile öyküsü ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Romatoid artrit etyolojisinde bulunan bir diğer faktör de sigara kullanımı olup sigara kullanımı ile RA arasında doza bağımlı bir ilişki gösterilmiştir (Etyoloji bölümünde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir) (117).

Sigara kullanımının doku oksijenizasyonunu bozması ve bozduğu bölgede endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak oluşumuna neden olduğu, bu sebeple de netrin-1 düzeyinde artışa neden olabileceği görüşü ile sigara kullanımı ile netrin-1 düzeyi arasındaki ilişki de çalışmamızda değerlendirilmiş olup, bizim çalışmamızda sigara kullanım durumu ve sigara paket/yıl kullanım miktarı ile netrin-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızın aksine Kerget ve arkadaşlarının 2021 yılında kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada aktif sigara kullanan hastalarda serum netrin-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve ayrıca sigara içme süresi (paket/yıl) ile yapılan korelasyon analizinde de pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir. Kızmaz ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu başka bir çalışmada da 30 paket/yıldan daha fazla sigara kullanımı olan hastalarda sigara içmeyenlere göre serum netrin-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza benzer sonuçlar ise Mutlu ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında görülmüştür ve bu çalışmada da netrin-1 düzeyinin sigara kullanımı ile ilişkisi gösterilememiştir. Kızmaz ve

arkadaşlarının çalışmasında 112 hasta üzerinden değerlendirme yapılmışken bizim çalışmamızın 60, Mutlu ve arkadaşlarının çalışmasının 27 hasta ile yapılmış olması nedeni ile hasta sayımızdaki görece yetersizlikten dolayı böyle bir istatistiksel sonuç çıktığını düşünmekteyiz.

Romatooid artrit tüm yaş gruplarında görülebilen bir hastalık olup çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 48.6 ± 12.1 yıl, semptom başlama yaşı 39.3 ± 12.8 yıl, tanı yaşı 40.8 ± 12.4 yıl, hastalık süresi 1-49 yıl aralığında olup ortalama 6 yıldır. 2015 yılında Ay ve arkadaşları tarafından diyabetik hastalarda yapılan çalışmada diyabet süresi ile netrin-1 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanması üzerine çalışmamızda da hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ile netrin-1 düzeyi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Romatooid artrit tedavisinde NSAİD'ler, kortikosteroidler, sentetik ve biyolojik DMARD'ların kullanıldığı; patogenezinde birçok faktörün yer alması nedeni ile hasta bazlı birçok tedavi protokolünün bulunduğu bir hastalıktır. Çalışmamızdaki hastalar almakta oldukları tedavilere göre gruplandırıldı ve tedavi protokolleri ile netrin-1 düzeyi arasındaki ilişkisi incelendi. Hastalar NSAİD kullananlar, kortikosteroid kullananlar, sentetik DMARD kullananlar, biyolojik DMARD kullananlar, sentetik ve biyolojik DMARD kullananlar, DMARD ve kortikosteroid kombinasyonu kullananlar olarak gruplandırıldı ve bu gruplar ile serum netrin-1 düzeyi kıyaslandı. İlaç kullanım çeşitliliği ile netrin-1 düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Baykal ve arkadaşlarının 2021 yılında aksiyel spondiloartritli hastalarda yaptığı yeni bir çalışmada da hastaların aldığı tedavi ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma dışında literatürde alınan tedavi ile netrin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunamamıştır.

Romatooid artrit tanısında sensitivitesi yüksek olan ACR EULAR 2010 RA kriterleri kullanılmakta olup çalışmamıza alınan hastalara ilk tanı aldıkları dönemdeki şikayetleri, tutulan eklem bölgeleri, semptom süreleri soruldu ve o dönemdeki laboratuvar tetkiklerindeki CRP, ESR, RF, anti-CCP değerleri incelendi ve hastaların tanı anındaki ACR EULAR 2010 RA kriterleri eklem puanı ve tanı puanı hesaplandı, netrin-1 düzeyi ile karşılaştırıldı, fakat istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Romatooid artrit öncelikle sinoviyumu hedef alan bir hastalık olmasına rağmen çok sayıda sistemi de etkilemektedir. Çalışmadaki hastaların eklem ve eklem dışı

bulguları, eşlik eden sekonder Sjögren sendromu ile netrin düzeyi arasında ilişkisi incelendi, ayrıca hastaların eklem tutulum bölgeleri de kıyaslandı. Tutulan eklem bölgesi, kalıcı eklem deformiteleri, romatoid nodül varlığı, eşlik eden ağız ve göz kuruluğu, raynaud fenomeni, akciğerde nodül varlığı, romatoid nodül, interstisyel akciğer hastalığı varlığı ile netrin-1 düzeyi arasında anlamlı fark izlenmedi.

2016 yılında Fidan ve arkadaşlarının ülseratif kolit tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada hastalık aktivitesi ile netrin düzeyi arasında ilişki değerlendirilmiş olup şiddetli aktivasyon grubu ile remisyon grubu arasında, orta aktivasyon grubu ile hafif aktivasyon grubu arasında, orta aktivasyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bulgular saptanmıştır. Ayrıca Baykal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da aksiyel spondiloartritli hastalar (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) CRP skorlamasına göre aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrılarak netrin düzeyleri kıyaslanmış ve pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda ise hastalık aktivitesinin belirlenmesi için kullanılan hasta VAS, doktor VAS, RAID, DAS-28, CDAI, SDAI skalaları kullanılmış olup netrin-1 düzeyi ile kıyaslaması yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılan skorlama sistemleri ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızdaki hastalar DAS-28 ve CDAI hastalık aktivitelerinde göre remisyonda ve düşük, orta, yüksek hastalık aktivitesine sahip olmasına göre sınıflandırılmıştır. DAS-28 değeri ≤ 2.6 olan hastalar remisyonda; 2.6 ile 3.2 arasında olanlar düşük hastalık aktivitesine sahip olarak; 3.2 ile 5.1 arasında olanlar orta hastalık aktivitesine sahip olarak; > 5.1 olanlar ise yüksek hastalık aktivitesine sahip olarak sınıflandırılmıştır. DAS-28 değeri ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

CDAI değerinde göre de hastalar ≤ 2.8 olanlar remisyonda; 2.8 ile 10 arasında olanlar düşük hastalık aktivitesine sahip; 10 ile 22 arasında olanlar orta hastalık aktivitesine sahip; > 22 olanlar ise yüksek hastalık aktivitesine sahip olarak sınıflandırılmıştır. CDAI değeri ile netrin-1 düzeyi arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda klinik takipte sık kullanılan diğer laboratuvar değişkenlerinin netrin-1 düzeyi ile ilişkisi de değerlendirilmiştir.

Daha önce de bahsettiğimiz; netrin-1'in monositlerin, nötrofillerin ve lenfositlerin göçünü inhibe etmesi ve inflamasyonda iltihaplı bölgeden makrofaj çıkışını engelleyerek inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol aldığı düşüncesi ile, inflamatuvar bir hastalık olan RA'da netrin düzeyi ile WBC, nötrofil sayısı kıyaslanmıştır ve nötrofil sayısı ile netrin-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Fidan ve arkadaşlarının çalışmasında da netrin düzeyi ile WBC, nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmış olup bu bulgu çalışmamızı desteklemektedir.

Romatoid artrit laboratuvar değişkenlerinden olan ve klinik takipte sık kullanılan RF ve anti-CCP ile netrin-1 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ve literatürde de benzer bir çalışma bulunamamıştır.

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'nın klinik takibinde CRP ve ESH'nin de yeri önemli olup çalışmamızda da netrin-1 düzeyi ile ilişkisi de değerlendirilmiştir ve istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Fidan ve arkadaşlarının çalışmasında CRP ile netrin-1 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Kerget ve arkadaşlarının çalışmasında da kronik obstrüktif akciğer hastalığının aktif döneminde başvuran hastaların başvuru anındaki netrin-1 düzeyi ile CRP düzeyleri arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamız bu bakımdan önceki çalışmalar ile korele olmamıştır ve bunun sebebinin hasta grubumuzda DAS-28 hastalık aktivitesi sınıflamasına göre hastaların %58.3'ü remisyonda, %18.3'ü düşük hastalık aktivitesine sahip, %18.3'ü orta hastalık aktivitesine sahip, %5'i yüksek hastalık aktivitesine sahip olması ve hasta grubumuzda remisyonda olan hasta sayısının oransal olarak yüksek olması nedeni ile böyle bir sonucun ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Hasta grubunun aktif hastalık döneminde olmamasını da çalışma yaptığımız hastanenin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması, genellikle tanı ve remisyonda olan takipli hastaların polikliniklerimize başvurmuş olmasına bağlamaktayız.

Diğer laboratuvar tetkiklerinden kan hemoglobin düzeyi ile netrin-1 ilişkisi de incelenmiş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca AST, ALT, üre, kreatinin, GFR düzeyi ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaser Emad ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada RA tanılı hastalarda ANA pozitiflik oranı %25.9, Sujaytha Paknikar ve arkadaşlarının yapmış

olduğu çalışmada %25 oranında pozitif saptanmış olup çalışmamızda ANA pozitif hasta oranı %39 olarak görölmüşür. Ayrıca ANA ile netrin-1 düzeyi arasındaki ilişki de çalışmamızda incelenmiş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Hari Krishan Aggarwal ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada RA'lı bireylerde proteinüri oranı %16 olarak saptanmış olup çalışmamızda bu oran %10 olarak görölmüşür. Rasha Elkholy ve arkadaşlarının 2021 yılında diyabetik nefropatili hastalarda yapmış olduğu çalışmada mikroalbuminematik ve makroalbuminematik hastalarda serum netrin-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda RA'lı hastalarda proteinüri varlığı ile netrin-1 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmanın sonucunda inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği öngörölen netrin-1 molekülünün nötrofil düzeyi ile korele olduğu görölmüşür. Literatür taramasında özellikle fareler üzerinde yapılan çalışmalarda RA'lı farelerde netrin-1 düzeyinin anlamlı yüksek bulunması ve anti-netrin antikor tedavisi ile klinik düzelme sağlanması daha kapsamlı bir çalışmanın literatüre önemli katkısının olabileceğini ve RA tedavisinde yeni ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Romatoid artrit hastalarında serum netrin-1 düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırarak ileride hastalık belirteci olarak kullanılabilirliğini tespit etmek ve yeni tedavi protokollerinin oluşturulması açısından değerlendirilmesini amaçlamaktayız.

Çalışmamızda RA tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu serum netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalar serum RF ve anti-CCP düzeyine göre serolojik olarak seropozitif RA ve seronegatif RA olarak sınıflandırıldı ve seropozitif RA ile seronegatif RA arasında serum netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Romatoid artrit etyolojisinde genetik yatkınlık önemli bir faktör olması nedeni ile aile öyküsü ile serum netrin-1 düzeyi kıyaslanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ile netrin-1 düzeyi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalarımız almakta oldukları tedavilere göre gruplandırıldı ve tedavi protokolleri ile netrin-1 düzeyi arasındaki ilişkisi incelendi. Hastalar NSAİD kullananlar, kortikosteroid kullananlar, sentetik DMARD kullananlar, biyolojik DMARD kullananlar, sentetik ve biyolojik DMARD kullananlar, DMARD ve kortikosteroid kombinasyonu kullananlar olarak gruplandırıldı ve ilaç kullanım çeşitliliği ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların ilk tanı aldığı dönemdeki ACR EULAR 2010 RA kriterleri tanı puanı hesaplandı ve netrin-1 düzeyi ile karşılaştırıldı, fakat istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastalık aktivitesinin belirlenmesi için hasta VAS, doktor VAS, RAID, DAS-28, CDAI, SDAI skalaları kullanılmış olup netrin-1 düzeyi ile kıyaslaması yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılan skorelama sistemleri ile netrin-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalar DAS-28 ve CDAI hastalık aktivitelerinde göre remisyonda ve düşük, orta, yüksek hastalık aktivitesine sahip olmasına göre sınıflandırıldı, fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

İncelenen laboratuvar tetkiklerinden nötrofil düzeyi ile serum netrin-1 pozitif korele saptanmış olup bakılan diğer laboratuvar sonuçları ile anlamlı fark saptanmamıştır.

İnflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği öngörülen netrin-1 molekülünün nötrofil düzeyi ile korele olduğu görülmüştür. Literatür taramasında özellikle fareler üzerinde yapılan çalışmalarda RA'lı farelerde netrin-1 düzeyinin anlamlı yüksek bulunması ve anti-netrin antikor tedavisi ile klinik düzelme sağlanması daha kapsamlı bir çalışmanın literatüre önemli katkısının olabileceğini ve RA tedavisinde yeni ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
2. Landré-Beauvais AJ. The First Description of Rheumatoid Arthritis. Unabridged Text of the Doctoral Dissertation Presented in 1800. *Joint Bone Spine*. 2001;68:130–1a42.
3. Garrod AE. A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis. London: Charles Griffin and Company; 1890.
4. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 20120 study. 2014; 73(7):1316-22.
5. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2016;83(6):625–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.07.007>
6. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova e, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):633-9
7. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research*. 2002.
8. P. K. Gregersen, J. Silver, R.J. Winchester, The Shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*. 30 (1987) 1205-1213.
9. Van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, Schreuder GM et al. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility *Arthritis Rheum* 2005;52:2637–44.
10. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, et al. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin genet* 1989; 36:178–182.

11. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:70.
12. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54:38.
13. Hedström AK, Klareskog L, Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:970.
14. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, et al. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70:499.
15. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol* 2008; 35:986.
16. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, et al. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2014; 122:1075.
17. Katherine P. Liao. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology*, Seventh Edition, Elsevier 2019. p. 778–853.
18. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:378.
19. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015; 21:895.
20. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3522.
21. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2:e01202.

22. Ramírez AS, Rosas A, Hernández-Beriain JA, et al. Relationship between rheumatoid arthritis and *Mycoplasma pneumoniae*: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:912.
23. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1505.
24. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis* 2021.
25. Unterberger S, Davies KA, Rambhatla SB, Sacre S. Contribution of Toll-Like Receptors and the NLRP3 Inflammasome in Rheumatoid Arthritis Pathophysiology. *Immunotargets Ther.* 2021 Jul 28;10:285-298. doi: 10.2147/ITT.S288547. PMID: 34350135; PMCID: PMC8326786.
26. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; 16: 449–57.
27. McCachren SS, Haynes BF, Nield JE. Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry. *J Clin Immunol* 1990; 10: 19–27.
28. Kobayashi I, Ziff M. Electron microscopic studies of the cartilage-pannus junction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 475–83.
29. Jenkins RN, Nikaein A, Zimmermann A, Meek K, Lipsky PE. T cell receptor V beta gene bias in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1993; 92: 2688–701.
30. Wood NC, Dickens E, Symons JA, Duff GW. In situ hybridization of interleukin-1 in CD14-positive cells in rheumatoid arthritis.
31. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1125–32.
32. Cope AP, Aderka D, Doherty M, et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1160–69.

33. Arend WP, Malyak M, Smith MF Jr, et al. Binding of IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. *J Immunol* 1994; 153: 4766–74.
34. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991; 10: 4025–31.
35. Taylor GA, Carballo E, Lee DM, et al. A pathogenetic role for TNF alpha in the syndrome of cachexia, arthritis, and autoimmunity resulting from tristetraprolin (TTP) deficiency. *Immunity* 1996; 4: 445–54.
36. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9784–88.
37. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):903-11. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06075-5. PMID: 11567728.
38. McCachren SS, Haynes BF, Nidel JE. Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry. *J Clin Immunol* 1990; 10: 19–27.
39. Gravalles EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH. In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1076–84
40. Hale LP, Marin ME, McCollum DE, et al. Immunohistologic analysis of the distribution of cell adhesion molecules within the inflammatory synovial microenvironment. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 22–30.
41. Johnson BA, Haines GK, Harlow LA, Koch AE. Adhesion molecule expression in human synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 137–46
42. FitzGerald O, Soden M, Yanni G, Robinson R, Bresnihan B. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 1991; 50: 792–96.v

43. Koch AE. Angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 951–62.vv
44. Turkcapar n, Demir o, Atli T, et al. late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006; 42: 225-31.
45. Maksymowych Wp, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *j Rheumatol*. 2002; 29: 2319-26.
46. Koskinen E, Hannonen p, Sokka T. palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *j Rheumatol*. 2009; 36: 1873-5.
47. Turesson C, o'Fallon Wm, Crowson Cs, Gabriel sE, matteson El. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *annals of the rheumatic Diseases*. 2003;62(8):722-7.
48. Turesson C, mcClelland rl, Christianson tj, matteson El. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *arthritis and rheumatism*. 2004;50(11):3729-31.
49. Myasoedova E, Crowson Cs, turesson C, Gabriel sE, matteson El. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in olmsted County, minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *the journal of rheumatology*. 2011;38(6):983-9.
50. Scott DI, Wolfe F, Huizinga tW. rheumatoid arthritis. *lancet (london, England)*. 2010;376(9746):1094-108.
51. Nyhall-Wahlin Bm, turesson C, jacobsson lt, Nilsson ja, Forslind k, albertsson k, et al. the presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extra-articular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. *scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(2):81-7.

52. Sayah a, English jC, 3rd. rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *journal of the american academy of Dermatology*. 2005;53(2):191-209; quiz 10
53. Nyhall-Wahlin Bm, turesson C, jacobsson lt, Nilsson ja, Forslind k, albertsson k, et al. the presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extra-articular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. *scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(2):81-7.
54. mattey Dl, Dawes Pt, Fisher j, Brownfield a, thomson W, Hajeer aH, et al. Nodular disease in rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and Hla-DrB1/tNF gene interaction. *the journal of rheumatology*. 2002;29(11):2313-8.
55. Theurl I, mattle V, seifert m, mariani m, marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. 2006;107(10):4142-8.
56. Paul sk, montvida o, Best jH, Gale s, Pethoe-schramm a, sarsour k. Effectiveness of biologic and non-biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: New evidence from real-world data. *seminars in arthritis and rheumatism*. 2018;47(4):478-84.
57. Farr m, scott Dl, Constable tj, Hawker rj, Hawkins CF, stuart j. thrombocytosis of active rheumatoid disease. *annals of the rheumatic Diseases*. 1983;42(5):545-9
58. Hellgren k, Baecklund E, Backlin C, sundstrom C, smedby kE, askling j. rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: Is the risk still Increased? *arthritis & rheumatology (Hoboken, Nj)*. 2017;69(4):700-8.
59. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2004;18(5):631-45.
60. Bockorny B, Dasanu, CA; Autoimmune manifestations in large granular lymphocyte leukemia. *Clin Lenmphoma Myeloma Leuk*. 2012 Nov 12 (6): 400-5. doi: 10.1016 / j.clml.2012.06.006. Epub 2012 19 Sept.

61. Campion G, maddison Pj, Goulding N, james I, ahern mj, Watt I, et al. the Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *medicine*. 1990;69(2):69-80.
62. Bath rk, Brar Nk, Forouhar Fa, Wu GY. a review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *journal of digestive diseases*. 2014;15(10):517-24.
63. Ebert EC, Hagspiel kD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(2):295-302.
64. Koduri G, Norton s, Young a, Cox N, Davies P, Devlin j, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *rheumatology (oxford, England)*. 2010;49(8):1483-9.
65. Bongartz t, Nannini C, medina-Velasquez YF, achenbach sj, Crowson Cs, ryu jH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a populationbased study. *arthritis and rheumatism*. 2010;62(6):1583-91.
66. Brito Y, Glassberg mk, ascherman DP. rheumatoid arthritis-associated Interstitial lung Disease: Current Concepts. *Current rheumatology reports*. 2017;19(12):79.
67. Gordon Da, stein jl, Broder I. the extra-articular features of rheumatoid arthritis. a systematic analysis of 127 cases. *the american journal of medicine*. 1973;54(4):445-52.
68. Turiel m, sitia s, atzeni F, tomasoni l, Gianturco l, Giuffrida m, et al. the heart in rheumatoid arthritis. *autoimmunity reviews*. 2010;9(6):414-8.
69. Wislowska m, sypula s, kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-rose titre and duration of disease. *Clinical rheumatology*. 1998;17(5):369-77.
70. Sitia s, atzeni F, sarzi-Puttini P, Di Bello V, tomasoni l, Delfino l, et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *autoimmunity reviews*. 2009;8(4):281-6.

71. Deyab G, Hokstad I, Whist JE, smastuen mC, agevall s, lyberg t, et al. methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *arthritis research & therapy*. 2017;19(1):232.
72. Murray PI, rauz s. the eye and inflammatory rheumatic diseases: the eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2016;30(5):802-25.
73. Artifoni m, Rothschild Pr, Brezin a, Guillevin l, Puechal X. ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nature reviews rheumatology*. 2014; 10(2):108-16.
74. Mukerji N, Todd NV. Cervical myelopathy in rheumatoid arthritis. *Neurology research International*. 2011;2011:153628.
75. Kato t, Hoshi k, sekijima Y, Matsuda m, Hashimoto t, Otani m, et al. rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2003;22(6):475-80.
76. Ando Y, kai s, uyama E, Iyonaga k, Hashimoto Y, Uchino m, et al. Involvement of the central nervous system in rheumatoid arthritis: its clinical manifestations and analysis by magnetic resonance imaging. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1995;34(3):188- 91.
77. Ancuta C, Pomirleanu DC, anton Cr, Moraru E, Anton E, Chirieac rm, et al. rheumatoid myositis, myth or reality? a clinical, imaging and histological study. *romanian journal of morphology and embryology = revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2014;55(3):781-5.
78. Mori s, Yoshitama t, Hirakata N, ueki Y. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. *Clinical rheumatology*. 2017; 36(12):2673-82.
79. Husby G. amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental rheumatology*. 1985;3(2):173-80.
80. Akamura t. amyloid a amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatments. *Clinical and Experimental rheumatology*. 2011;29(5):850-7.

81. Makol a, Matteson El, Warrington kj. rheumatoid vasculitis: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(1):63-70.
82. Puechal X, Gottenberg jE, Berthelot jm, Gossec l, Meyer o, Morel j, et al. rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: results from the autoImmunity and rituximab registry. *arthritis Care & research*. 2012;64(3):331-9.
83. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol*. 1995 Sep;22(9):1792–1796.
84. Scott D.L. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*.2000;39 Suppl 1:24-9. Review.
85. Jansen LM, Van Schaardenburg D, Van der Horst-Bruinsma IE, Van de Stadt RJ, de Koning MHM, Dijkmans BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1691-95.
86. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ, Van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, Pepys MB, Limburg PC. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol*. 1997 Jan;24(1):20–7.
87. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, Meyer O, Sany J, Daures JP, Dubois A: Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001, 44:1736-43.
88. Weyand CM Hicok KC Conn DL Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*1992 117801-6.
89. Şenel K. B.T. Romatoid Artritin Klinik Özellikleri, in *Romatoloji*. 2012: p 469- 481.

90. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.
91. Barra L, Bykerk v, Pope JE, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1259-1267.
92. De Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):513-52
93. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds). *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders.* Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2000; 192-229.
94. Schur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatic disorders. *Rheumatology.* In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Third ed. Mosby, 2003:199-213.
95. Van Leeuwen M A, Westra J, Limburg p C, van Riel p L, van Rijswijk M H. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. *Annals of the rheumatic diseases.* 1995;54(8): 674-7.
96. Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? *J Rheumatol* 2002; 29:2034.
97. Cammarata RJ, Rodnan GP, Fennell RH. Serum anti-gamma-globulin and antinuclear factors in the aged. *JAMA* 1967; 199:455.
98. Sievers K. The rheumatoid factor in definite rheumatoid arthritis: an analysis of 1279 adult patients, with a follow-up study. *Acta Rheumatol Scand Suppl.* 1965;(suppl 9):1-121.
99. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr p, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012; 345: e5244.

100. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273.
101. Dong X, zheng z, zhai Y, zheng Y, Ding J, Jiang J, et al. ACpA mediates the interplay between innate and adaptive immunity in rheumatoid arthritis
102. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortizprado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2014;48- 49:26-30.
103. Anderson RJ. Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Laboratory. In: Schumacher RH, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Arthritis Foundation, Atlanta, 1993: 90-95.
104. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232.
105. Alten R, Mischkewitz M. New concepts to reduce glucocorticoid toxicity. *Joint Bone Spine.* 2018;pii:S1297-319X(18)30429-9.
106. Lipsky, P. Rheumatoid arthritis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. (2004)
107. Lim, K., Kirwan, JR. Do corticosteroids have a diseasemodifying role in rheumatoid arthritis? *Therapy of systemic rheumatic disorders*. New York: Marcel Dekker: . (1998)
108. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum.* 1994;37:316-28.
109. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586.
110. Rajasekharan S, Kennedy TE. The netrin protein family. *Genome Biology* 2009;10(9):239.

111. Arakawa H. Netrin-1 and its receptors in tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 2004;4:978–987. doi: 10.1038/nrc1504. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Rosenberger P., Schwab J.M., Mirakaj V., Masekowsky E., Mager A., Morote-Garcia J.C., Unertl K., Eltzschig H.K. Hypoxia-inducible factor-dependent induction of netrin-1 dampens inflammation caused by hypoxia. *Nat. Immunol.* 2009;10:195–202. doi: 10.1038/ni.1683. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Yebra M., Montgomery A.M., Diaferia G.R., Kaido T., Silletti S., Perez B., Just M.L., Hildbrand S., Hurford R., Florkiewicz E., et al. Recognition of the neural chemoattractant Netrin-1 by integrins $\alpha 6 \beta 4$ and $\alpha 3 \beta 1$ regulates epithelial cell adhesion and migration. *Dev. Cell.* 2003;5:695–707. doi: 10.1016/S1534-5807(03)00330-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Ly N.P., Komatsuzaki K., Fraser I.P., Tseng A.A., Prodhan P., Moore K.J., Kinane T.B. Netrin-1-inhibits-leukocyte-migration in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102:14729–14734. doi: 10.1073/pnas.0506233102. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Hellmann, Db., Stone, Jh., Tierney, Lm., Mcphee, Sj., Papadakis, Ma. (eds), (2005). *Rheumatoid Arthritis. Current Medical Diagnosis & Treatment*, McGraw-Hill, New York, (2005)
116. Mediero A., Ramkhelawon B., Perez-Aso M., Moore K. J., Cronstein B. N. (2014) Netrin-1 is a critical autocrine/paracrine factor for osteoclast differentiation. *J. Bone Miner. Res.* 30, 837–854 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
117. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54:38.