

**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HLA-DRB1 ALLELLERİNİN VE  
DRB1\*01, \*04, \*07, \*08 VE \*10 ALT TIPLERİNİN ANALİZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Prof. Dr. Remzi ÇEVİK**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. İbrahim BATMAZ**

**DİYARBAKIR 2011**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince beni mesleki olarak eğitmenin yanı sıra engin tecrübesiyle de hayata hazırlayan değerli hocam Prof.Dr. A.Jale Saraç'a,

Gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimi hazırlamamda büyük emeği olan değerli tez danışmanı hocam Prof.Dr. Remzi Çevik'e,

Ağabey-kardeş ilişkisi içinde her konuda bana yol gösteren değerli hocam Prof.Dr. Kemal Nas'a,

Her daim nazik ve anlayışlı yaklaşımıyla hekimlik tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof.Dr. Ali Gür'e,

Her istediğimde rahatlıkla kapılarını çalabildiğim ve tezime de yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Banu Dilek ve Yrd. Doç.Dr. Mehmet Karakoç hocama,

Asistanlık eğitimimde acı-tatlı anları paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve servisimizin tüm çalışanlarına,

Beni bu günlere getiren aileme, özellikle tüm zor zamanlarımda desteği bana moral ve güven veren sevgili eşim Öznur'a

İçten Teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TÜRKÇE ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT (RA)	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	2
2.1.3. Patoloji ve Patogenez	4
2.1.4. Klinik Bulgular	8
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.6. Radyolojik Bulgular	14
2.1.7. Tanı	14
2.1.8. Hastalığın Aktivitesinin Değerlendirilmesi	17
2.1.9. Hastalığın Prognozu	18
2.1.10. Romatoid Artritin Tedavisi	19
2.1.10.1. Romatoid Artritte İlaç Tedavisi	19
2.1.10.2. Kaplıca Tedavisi	27
2.1.10.3. Cerrahi Tedavi	27
2.1.11. Romatoid Artritte Remisyon Kriterleri	27
2.2. HLA ve Yapısı	28
2.2.1. HLA DR' nin Romatoid Artritle İlişkisi	30



<b>3. MATERYAL</b>	<b>METOD</b>
34	
3.1.İstatistiksel	<b>Değerlendirme</b>
34	
4.	<b>BULGULAR</b>
35	
5.TARTIŞMA	
44	
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	
49	
6.1.Sonuçlar	
49	
6.2.Öneriler	
50	
7.KAYNAKLAR	
51	

## **ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ**

**Resim 1:** Romatoid artritinin immunopatogenezi  
7

**Resim 2:** HLA gen bölgesinin 6.kromozom üzerindeki yerleşimi ve sınıf I, II, III bölgeleri  
29

**Resim 3:** Sınıf II HLA molekülünün şematik görüntüsü  
30

**Resim 4:** Sınıf II HLA molekülünde peptidin taşındığı yapının şematik görüntüsü  
30

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo-1:</b> Romatoid Artritte Tanı Kriterleri	<b>15</b>
<b>Tablo-2:</b> Yeni ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri	<b>16</b>
<b>Tablo-3:</b> Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan araçlar	<b>18</b>
<b>Tablo-4:</b> NSAİİ'nin temel kimyasal sınıfları, seçilmiş başlıca NSAİİ'nin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri	<b>21</b>
<b>Tablo-5:</b> RA'lı hastaların demografik verileri ve hastalığa ilişkin özellikleri	<b>36</b>
<b>Tablo-6:</b> RA'lı hastaların laboratuvar sonuçları	<b>37</b>
<b>Tablo-7:</b> RA'lı hastaların fonksiyonel evreleri	<b>37</b>
<b>Tablo-8:</b> RA'lı hastalar ve kontrol grubunun HLADRB1 allel frekansının dağılımı	<b>40</b>
<b>Tablo-9:</b> RA'lı hastalar ve kontrol grubunun HLADRB1*01, *04, *07, *08 ve *10 alt tiplerinin frekans dağılımı	<b>41</b>
<b>Tablo-10:</b> Seropozitivite ile HLADRB1 arasındaki ilişki	<b>42</b>
<b>Tablo-11:</b> Fonksiyonel Evre ile HLADRB1 arasındaki ilişki	<b>43</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- CCP:** siklik sitrüllin peptid
- MCV:** mutated citrulinated vimentin
- COX:** Siklooksijenaz enzimi
- CRP:** C-reaktif protein
- DMARD:** Disease-modifying antirheumatic drugs (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar)
- FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
- HAQ:** Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi
- HES:** Hassas eklem sayısı
- HCQ:** Hidroksiklorokin
- HLA:** Human lökosit antijen
- MHC:** Major doku uygunluğu kompleksi
- IL:** İnterlökin
- MTX:** Metotrexate
- NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- PG:** Prostaglandin
- RA:** Romatoid artrit
- RANKL:** Reseptör aktivatör nükleer faktör B ligand
- RF:** Romatoid faktör
- SSZ:** Sulfasalazin
- TNF:** Tümör nekrozis faktör
- PMR:** Polimyaljia Romatika

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Romatoid Artrit (RA) kompleks genetik komponente sahip kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Değişik toplumlarda RA ve HLA ilişkisi değerlendirildiği halde Türkiye popülasyonu ile ilgili fazla çalışma yapılmamıştır. RA'lı hastalardan bu çalışmada HLA-DRB1 ve bazı alt gruplarının (HLA-DRB1\*01, \*04, \*07, \*08, \*10) sıklığı, bunların hastalık fonksiyonel evresi ve seropozitivitesi ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya, Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve 1987 American Collage of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre kesin RA tanısı alan, yaş ortalaması 46.97 ±13.44 olan 96 (78 kadın, 18 erkek) hasta ve yaş ortalaması 29.77± 16.99 olan 84 (36 erkek, 48 kadın ) sağlıklı birey alındı. Çalışmaya dahil edilen bireyler klinik ve laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildi. HLA-DRB1 genotipleme PCR-SSP HLA-DRB1 Low Resolution gen paneli kullanılarak belirlendi. HLADRB1\*01, \*04, \*07, \*08, \*10'un alt tipleri PCR-SSP HLA-DRB1 High Resolution gen paneli kullanılarak tespit edildi. RA hastalarının fonksiyonel evresi ve seropozitiviteleri değerlendirildi.

**Bulgular:** RA hasta grubunda allel frekansı en fazla olan tipler sırasıyla DRB1\*04 (%27.6), DRB1\*11 (%14.6) ve DRB1\*15 (%13.5) olarak bulunurken; kontrol grubunda ise sırasıyla DRB1\*11 (%24.4), DRB1\*04 (%19.6) ve DRB1\*07 (%14.9) idi. RA hasta grubu ile kontrol grubu arasında allel frekansları karşılaştırıldığında; RA'lı hastalarda DRB1\*10 allelinin frekansı anlamlı yüksek iken, DRB1\*07 ve DRB1\*11 allelleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Hasta ve kontrol gruplarında HLADRB1 alt tipleri arasında yapılan karşılaştırmada; RA'lı hastalarda DRB1\*0401, \*0408 ve \*1001 alt tiplerinin frekansı anlamlı artmış bulunurken ( $p<0.05$ ); DRB1\*0402, \*0403 ve \*0701 alt tipleri ise anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Seropozitivite ile allel ve alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Fonksiyonel evre ile allel ve alt tipler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; DRB1\*10 alleli iyi işlevsel durumla (evre 1-2) ilişkiliyken, DRB1\*11 alleli kötü işlevsel durumla (evre 3-4) ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bölgemizdeki RA hastalarında DRB1\*0401, \*0408, \*10 ve \*1001 allelleri hastalığa yatkınlıkla ilişkili iken; DRB1\*0402, \*0403,\*0701 ve \*11 allelleri ise hastalığa yatkınlığı azaltan koruyucu alleller olarak değerlendirildi. DRB1\*10 ve

DRB1\*11 allelleri hastalık şiddeti üzerine etkili olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid Artrit, HLADRB1, allel dağılımı, fonksiyonel evre, seropozitivite

## SUMMARY

**Introduction and Aim:** Rheumatoid arthritis (RA) is a complex disorder that has a genetic component. Although associations of RA and HLA have previously been investigated in various populations studies in Turkish population are very limited. Determining the frequency of HLA-DRB1 and its some sub-groups (HLA-DRB1\*01, \*04, \*07, \*08, \*10) in patients with RA, and their associations with the functional stage and seropositivity of the disease have been aimed in this study.

**Material and Methods:** Among the admissions to Dicle University School of Medicine Physical Therapy and Rehabilitation Outpatient Clinic a total of 96 (78 female, 18 male) patients who were diagnosed with RA according to the 1987 American Collage of Rheumatology (ACR) criteria with the mean age of  $46.97 \pm 13.44$  years and 84 (36 male, 48 female) healthy control subjects with the mean age of  $29.77 \pm 16.99$  years have been introduced to the study. All participants were evaluated in terms of clinical and laboratory parameters. HLA-DRB1 genotyping have been carried up by using PCR-SSP HLA-DRB1 Low Resolution gene panel. Subtypes of HLADRB1\*01, \*04, \*07, \*08, \*10 were identified by PCR-SSP HLA-DRB1 High Resolution gene panel. Functionality and seropositivity of RA patients were also evaluated.

**Results:** In RA patients types which have highest allel frequencies are DRB1\*04 (%27.6), DRB1\*11 (%14.6), and DRB1\*15 (%13.5) in order; whereas, it was DRB1\*11 (%24.4), DRB1\*04 (%19.6), and DRB1\*07 (%14.9) in the control group respectively. When allel frequecies of RA patients and control subjects were compared, the frequency of DRB1\*10 allel was found to be higher, and DRB1\*07 ve DRB1\*11 allel frequencies were found to be significantly lower in RA patients ( $p < 0.05$ ). The comparison of

HLADRB1 sub-types between groups showed significantly higher frequencies of DRB1\*0401, \*0408, and \*1001 sub-types ( $p<0.05$ ), and significantly lower frequencies of DRB1\*0402, \*0403, and \*0701 sub-types in RA patients ( $p<0.05$ ). There were no statistically significant association between seropositivity and alleles and their sub-types ( $p>0.05$ ). DRB1\*10 allele was found to be associated with good functional status (stage 1-2); whereas, DRB1\*11 was with poor functional status (stage 3-4) ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** In RA patients living in our area, DRB1\*0401, \*0408, \*10, and \*1001 alleles might be associated with increased tendency to the disease; whereas, DRB1\*0402, \*0403,\*0701, and \*11 alleles with decreased tendency to it. DRB1\*10 and DRB1\*11 alleles may be related with disease severity in RA patients.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, HLADRB1, allele distribution, functional stage, seropositivity.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), nedeni bilinmeyen multisistemik, kronik bir hastalıktır. Genellikle periferik eklemlerde simetrik tutulum ile karakterize olup, inflamatuvar sinovit oluşturarak kıkırdak hasarı, kemik erozyonu ve bunları takiben eklem bütünlüğünde oluşan değişiklikler hastalığın en belirgin özelliğidir. RA'nın prevalansı yaklaşık olarak %0,8'dir. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak üç kat daha fazla görülmektedir. RA dünyanın her yerinde görülür ve tüm ırkları etkileyebilir. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekadlarda başlamakta, hastaların %80'inde 35-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (1).

Aile çalışmaları, hastalığa genetik bir yatkınlık olduğunu göstermektedir (1). Genellikle insan lökosit antijen (HLA) kompleksi olarak isimlendirilen insan major doku uygunluğu kompleksi (MHC), eksprese olan genlerin yoğun bir şekilde yerleştiği 6.kromozom üzerinde 4 megabaz uzunluğunda bir bölgedir. Bu genlerden en iyi bilinenleri, transplantasyonda doku uyumunda ve birçok otoimmün hastalığa eğilimde rol oynayan HLA sınıf I, II genleridir (2). Sınıf II majör doku uyum kompleksi alleli olan HLA-DR4 ve ilişkili allellerin RA için temel genetik risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Önceki çalışmalar kesin RA'sı olan hastaların %70 kadarının, kontrol bireylerinin ise %28'inin HLA-DR4 eksprese ettiğini göstermiştir. Kuzey Amerikalı ve Avrupalı beyazlar, Japonlar, Hindistan, Meksika, Güney Amerika ve Güney Çin'deki yerliler gibi pek çok popülasyonda HLA-DR4 ile olan ilişki gösterilmişken; İsrail'li Yahudiler, Asya'lı yerliler ve Kuzey Amerika Akıma yerlileri gibi bazı gruplarda HLA-DR1 ve HLA-DR1402 arasında ilişki saptanmıştır (1).

Değişik toplumlarda RA ve HLA ilişkisi değerlendirildiği halde Türkiye popülasyonu ile ilgili fazla çalışma yoktur. Bu çalışmada Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesine başvurarak RA tanısı alan hastalardaki HLA-DRB1 ve bazı HLA-DRB1 alt gruplarının (HLA-DRB1\*01, \*04, \*07, \*08, \*10) sıklığı ve bunların fonksiyonel evre ve seropozitivite ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. ROMATOİD ARTRİT (RA)

Romatoid artrit çok sayıda sinovial eklemi etkileyen, etiyojisi henüz tam olarak belirlenmemiş, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalık sinovial eklemleri simetrik olarak etkileyerek kıkırdak ve kemik hasarına yol açmasının yanında eklem dışı sistemleri de etkileyebilmektedir. Oluşan kemik ve eklem hasarı ve ekstraartiküler tutulum nedeniyle ortaya çıkan işgücü kayıpları, hem etkilenen birey hem de toplum için önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır (3,4).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm dünya popülasyonunda ortalama prevalansı %0,5–1, insidansı ise yılda 10000'de 2–5'tir. RA'lı olgularda yaşam beklentisi 3–10 yıl kadar azalmıştır (5). Türkiye'de RA prevalansını araştıran çalışmalar az olmakla birlikte nispeten daha düşük sonuçlar bulunmuştur. 1968 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada RA prevalansı %0.22 bulunmuştur (6). Diğer çalışmalarında RA prevalansı İzmir bölgesinde %0.49 (7), Antalya bölgesinde ise %0.38 olarak tespit edilmiştir (8).

#### 2.1.2. Risk Faktörleri

RA etyojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

**Cinsiyet ve Hormonal Faktörler:** Çoğu çalışmada kadın erkek oranı 2-3'e 1'dir. Asya Hintlilerinde oran 9:1, beyaz ırkta 2:1'dir (14). Hastalığın kadınlarda fazla görülmesi, özellikle gebelik süresince remisyona girmesi ve postpartum dönemde aktive olması, oral kontraseptiflerin yaygın olarak kullanıldığı yıllarda sıklığının azalması gibi gözlemler cinsiyetin ve hormonal faktörlerin etkisini göstermektedir (15). Kortizol ve melatonin hormonlarının ritmik sekresyonlarındaki bozulmanın hastalığın etyojisinde ve şiddetinde etkili olabileceğine gösteren bazı kanıtlar vardır (16).

**Enfeksiyon Ajanları:** RA'nın genetik olarak yatkın bir kişide enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği düşünülmüştür. Mikobakteriler, streptokoklar,

mikoplazmalar, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, Epstein- Barr virüs (EBV), Parvovirüs B19 en çok üzerinde durulan mikroorganizmalardır (17). EBV'nin B lenfositlerin poliklonal bir uyarıcısı olması, RA'lı olguların boğaz sürüntülerinde yüksek derecede EBV cisimciklerinin bulunması ve RA'lı olguların serumlarında EBV antijenlerine karşı yüksek oranda antikor olması EBV'nin RA etyolojisinde rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (18-20). Eklem yapılarının sürekli infeksiyonu, mikrobiyal yapıların, sinovyal dokularda birikerek kronik inflamasyon oluşturması, mikroorganizmanın ya da mikroorganizmaya yanıtın eklem bütünlüğünü bozarak immun yanıt oluşturması olasılıklar arasındadır. Bir diğer olasılık mikroorganizmanın moleküler benzerliğinden dolayı eklem içinde çapraz reaksiyon veren belirteçlerin eksprese edilmesiyle oluşan mekanizmadır (12).

**Genetik Faktörler:** RA sıklığının etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermesi, aynı ailenin bireyleri arasında ve ikizlerde toplumdaki diğer bireylere göre daha sık görülmesi hastalığın genetikle olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Monozigot ikizlerden biri hastalığa yakalandığında, diğerinde de görülme oranı yüzde 30 ile 50 arasındadır. Çift yumurta ikizlerinde ise bu oran yüzde 5 civarındadır (9). Ayrıca, hastalık için yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden bireylerin hastalık geliştirme riskini gittikleri bölgelere taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu bulgular, hastalıkta genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (9,10). İnsan Lökosit Antijen (HLA, human luekocyte antigen) bölgesi oldukça heterojen bir bölgedir ve birçok otoimmün hastalık ile bu bölgedeki değişiklikler arasında ilişki vardır. Romatoid artrit genetik yatkınlığın %30-50'sinden insan lökosit antijen (HLA) bölgesi sorumludur. HLA-DR4 haplotipi burada rol alan major haplotiptir. HLA-DR4 RA'lı hastaların %70'inde bulunurken kontrollerde bu oran %30 dur (11).

**Diğer Faktörler:** Sigara ve kahve tüketimi ile romatoid faktör (RF) gelişimi arasında ilişki bulunmuş, sigara tüketiminin hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (16). Zeytinyağı, balık yağı ve sebze tüketiminin RA gelişiminde koruyucu olduğu rapor edilmiştir. Balık yağı ve zeytinyağında bol miktarda

bulunan omega 3 yağ asitlerinin yangı önleyici ve antioksidan etkileri vardır (21). C vitamininin RA'ye karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (22). RA'lı hastaların çok azında glukoz –6- fosfat izomeraza karşı oluşan antikorlar artrit tablosuna yol açmıştır, ancak bu durum RA için spesifik değildir (23). Granit işçilerinde, balık endüstrisinde çalışanlarda, silikaya maruz kalanlarda RA riskinin arttığı görülmüştür (24).

### **2.1.3. Patoloji ve Patogenez**

RA'daki patolojik değişikliklerin temelini sinovial doku enflamasyonu oluşturur. RA patofizyolojisinin merkezinde, belirgin anjiogenezis, sellüler hiperplazi, inflamatuvar lökositlerin sinovyal dokuya göçü, hücre yüzeyi adezyon kuvvet molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, sitokinlerin ekspresyonunda değişiklikle karakterize bir inflame sinovyum vardır. Hastalığın ilk haftasında sinovyum değişikliğe uğrar ve doku ödemi ve fibrin depozitleri sonucunda klinik olarak eklem şişliği ve ağrı ortaya çıkar. Kısa süre içinde sinovial hücrelerde hiperplazi gelişmeye başlar. Geç dönemde sinovial hipertrofi, pannus dokusu oluşumu ve kemik hasarı gelişir (25,26).

Hastalığı başlatan olaylar bilinmemektedir. Antijen bağımlı T lenfosit aktivasyonu muhtemelen ilk patolojik olaydır. Antijen spesifik ve çoğunluğu CD4 pozitif olan T lenfositleri, tip A sinoviosit, makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler gibi DR pozitif hücreler tarafından kendilerine sunulan ve bugün için bilinmeyen antijenler ile aktive olmaktadır. Hastalığın patogenezinde nötrofiller, fibroblastlar, sinovial hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi immun sistemin birçok hücresi rol almaktadır. Kompleman proteinleri, sitokinler ve metalloproteinazlar hastalığın farklı evrelerinde rol alırlar ve kemik hasarının gelişmesine katkı sağlarlar (27).

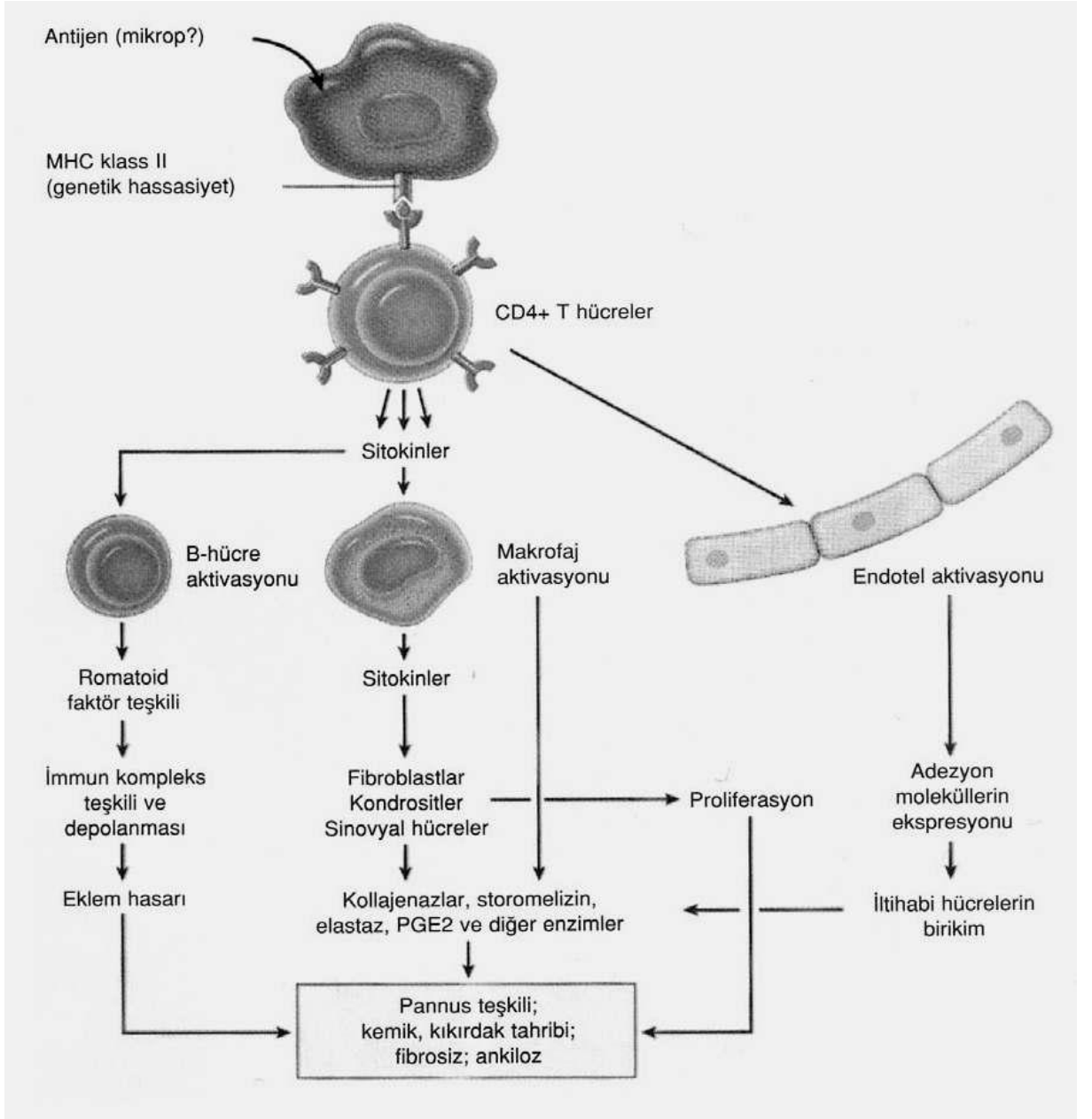
Sinovyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikleri; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu karakteristiktir. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositleri olmakla birlikte romatoid sinovit aynı zamanda değişken sayıda B

hücrelerinin ve antikor oluşturan plazma hücrelerinin ve artmış aktive mast hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. B lenfositlerinin fonksiyonu antijen sunumu yanında, tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi yangı başlatıcı sitokinlerin sekresyonu, immün komplekslerin yerel olarak oluşmasına yol açan hem poliklonal immünglobulin hem de RF ve citrullinated peptit (anti-CCP) otoantikoru üretimi ve T lenfositlerin aktivasyonunu sağlayarak yangısal sürece katkı sağlamaktır (28, 29). RA patogenezinde RF'nin rolü de vardır. Hastalık aktivitesi ve ciddiyetinin RF seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Mast hücreleri de TNF- $\alpha$  ve interlökin (IL)-1 $\beta$  aracılığıyla aktive olurlar ve hücre granüllerin içeriğinin serbest kalması ile lokal enflamasyona katkıda bulunurlar(31).

Sitokinler, immün cevapta rol alan hücrelerin intersellüler iletişimine yardım eden çözünebilir proteinler olup hücre bölünmesini, farklılaşmasını ve kemotaksisini etkiler ve birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olayda rol alırlar. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$ , granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), makrofaj kloni stimulan faktör (M-CSF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) romatoid sinoviumda tespit edilen en önemli sitokin ve büyüme faktörleridir. Makrofaj ve fibroblast benzeri sinovial hücreler tarafından üretilen bu sitokinler sinovial inflamasyonun genişlemesine katkıda bulunurlar. Sinovial makrofajlardan üretilen ve hastalığın patogenezinde rol oynayan en önemli proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'dir. Bu sitokinler fibroblast proliferasyonuna, IL-6, GM-CSF, IL-8 gibi diğer sitokinlerin salınmasına ve eklem hasarı ile sonuçlanan enzimlerin sentezinin uyarılmasına neden olur. Üretilen bu sitokinler makrofajların daha da aktive olmasına ve daha fazla sitokin salınımına neden olur. Makrofaj ve sinovial fibroblastlar arasındaki bu sitokin trafiği sinovial enflamasyonun kalıcı olması ile sonuçlanır. TNF- $\alpha$ , bu sitokinler arasında iletişimi sağlayan ana sitokindir, hem sinovial doku da hem de sinovial sıvıda bol miktarda bulunur. Sinovial dokuda bulunan sitokinler, sinovial dokuda transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu uyarır ve hücre içi uyarıcı yolları aktive ederler (26,32).

Matriks Metalloproteinazlar (MMP), normal ve patolojik dokuların yenilenmesinde

rol alan çinkoya bağımlı hücre dışı proteolitik enzimlerdir. RA'daki geri dönüşümsüz kırık ve kemik hasarında önemli rol oynarlar. RA'da proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki denge eklem yıkımına neden olan proteinazlar lehine bozulmuştur. MMP'lerin kırık ve kemiğin matris yapısını yıkmaya özellikleri vardır. MMP'ler (kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin) kırık yıkımında rol alan önemli yıkıcı enzimlerdir. Kollajenaz (MMP-1), tip II kollajenin üçlü heliks yapısını bozar. Stromelizin proteoglikanları yıkar ve latent kollajenazları aktive eder. Jelatinazlar, kollajenazlar tarafından ayrılmış olan kollajen yapısını yıkarlar. Hastalığın tedavisinde kullanılan metotreksat ve leflunomid MMP'lerin seviyesini azaltmaktadır. Bu etkinin doku hasarının engellenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (33). MMP'lere ek olarak, kondrositlerden IL-1, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin(PG) E2 yapımı uyarılır. IL-1 aynı anda başlıca tip II kollajen olmak üzere diğer kollajen yapıları ve büyük proteoglikan moleküllerinin de yapımını azaltır. IL-6 varlığının IL-1'in proteoglikan sentezini azaltması için gerekli olduğu gösterilmiştir ve bu da IL-6'nın kırık yıkımında bir ko-faktör olarak rol oynadığına işaret etmektedir. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken IL-8 veya T hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, enflamatuar cevabın oluşmasında etkili olurlar. Romatoid artritte enflamasyon, enflamatuar sitokinler aracılığıyla osteoklastik kemik yıkımını da artırır. Enflamasyon, osteoklastların periferik kandan gelmelerini, maturasyon hızlarını ve aktivite seviyelerini artırır. Osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerden Reseptör Aktivator Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), IL-1, ve TNF- $\alpha$  romatoid sinoviyumda bulunmuştur. IL-1 osteoklastların aktivasyonunu ve TNF- $\alpha$  erken osteoklast öncüllerinin farklılaşmasında ve uyarılmasında da rol alır. RANKL osteoklastik farklılaşmada önemli role sahiptir. IL-1 ve TNF- $\alpha$ , RANKL üretimini artırır. Romatoid sinoviyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri RANKL sentezlerler ve bu şekilde osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini artırır (34-36) (Resim 1).



Resim 1: Romatoid artritinin immunopatogenezi (37).

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

RA kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülür. En sık 35-50 yaşlarda başlar. Hastalık olguların % 60-70'inde yavaş ve sinsit olarak başlayarak sinovit belirgin hale gelene kadar halsizlik, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük ve hafif kas iskelet sistemi belirtileri olur. Bu dönem aylarca devam edebilir ve tanıyı güçleştirir (12). Sabah tutukluğu, ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu olabilir ve sebebi uyku esnasında inflame dokular arasında ödemin artışıdır. Kas ve eklemlerin birlikte çalışmasıyla ödem ve inflamasyon ürünleri lenfatik ve venöz drenajla absorbe olarak dolaşıma döner ve sabah tutukluğu ortadan kalkar.

#### ***Eklemler Bulguları***

Hastalık tüm sinovial eklemleri etkileyebilmekle birlikte en çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), el bilekleri ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemler gelir (%70-90). Dizler, dirsekler ve metatarsofalangeal eklemler de %60'ların üzerinde bir oranla olaya katılır. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle servikal C1 ve C2 %40-50 oranında tutulur. Hastalıkta en sık görülen semptomlar periferik eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah tutukluğudur. Erken dönemde MKF ve PIF eklemlerinde genellikle simetrik olan füziform şişlikler olur. Distal interfalangeal (DIF) eklemler çok nadir tutulur. El bileğinde şiddetli fleksör tenosinovitte median sinir sıkışabilir (Karpal tünel sendromu). Geç dönemde PIF eklemlerdeki hiperfleksiyon ve DIF eklemlerdeki hiperekstensiyon nedeniyle oluşan düğme iliği (Boutonniere) deformiteleri ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PIF eklemlerin ekstensiyonu ile birlikte DIF eklemlerin fleksiyonu nedeniyle oluşan kuğu boynu deformiteleri görülebilir. Bu dönemde, ligaman yapılarının zayıflaması ve stabilizasyon fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak MKF eklemlerde ulnar deviasyon gelişir ve MKF eklemlerde subluksasyonlar görülebilir (19,38-40).

Diz ve dirseklerde bilateral sinovit ve efüzyon nedeniyle ağrı ve hareket kısıtlılığı sık gelişir. RA'lı hastaların % 20-30'unda ortaya çıkan romatoid nodüller daha çok ekstansör yüzeylerde ve en çok olekranon ve proksimal ulnada bulunur. Kalça eklemlerinin tutulumu nadir değildir, yürüme güçlüğü ve rotasyonda ağrıya neden olur.

Kalça eklemleri tedavide kullanılan steroidlere bağı olarak gelişen osteonekroz nedeniyle de etkilenebilir(38,41).

Temporomandibuler ve krikoaritenoid eklem tutulumları olabilir. Temporomandibuler eklem tutulumu nedeniyle eklemdede hassasiyet ve hareketle ağrı mevcuttur. Krikoaritenoid eklem tutulumu nedeniyle ise konuşma ve yutkunma sırasında dolgunluk, nadiren solunum güçlüğü gelişebilir. RA'da atlantoaksiyel eklem en çok etkilenen vertebral eklemdir. Hareketle artan boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısına neden olur. Erozyon oluşumu ligaman yetersizlikleri sonucu gelişen subluksasyonlar odontoid çıkıntının medulla spinalise bası yapmasına neden olabilir (38).

### ***Eklem Dışı Bulgular***

Eklem dışı bulgular RA'lı hastaların yaklaşık %40'ında görülür ve genel olarak eklem dışı tutulumların sayısı ve şiddeti, hastalığın süre ve ciddiyetine göre değişir. Eklem dışı bulgular seropozitif olan hastalarda daha sıktır. Bu hastalarda mortalite belirgin olarak artmıştır.

**Deri ve deri altı doku:** RA'da en sık görülen ve en iyi bilinen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir. RA'lı hastaların % 20-30'unda ortaya çıkan romatoid nodüller daha çok dirsek ekstansör yüzü, el sırtı, saçlı derinin oksipital bölgesi ve aşil tendonu gibi basınca daha fazla maruz kalan bölgelerde görülen cilt altı nodülleridir. Genellikle RF pozitif hastalarda görülür. Akciğer, kalp, larenks, sklera ve santral sinir sistemi gibi bir çok iç organda da gelişebilir (42). Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür ve hatta kaybolabilirler (39). Ancak, metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile bilinmeyen bir nedenle nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir (43). RA'da deri atrofisi, palmar eritem, raynaud fenomeni, özellikle juvenil RA'da raş görülebilir (41).

**Tendon, tendon kılıfları ve bursalar:** RA'da tendon ve tendon çevresi sinovial kılıf ve bursalarda iltihabi hücre infiltrasyonu, tendonda kalınlaşma, fibrinoid değişiklik ve fibrozis olabilir. Eklem ve çevresi yapılarında ağrılı veya ağrısız şişlikler, krepitasyon,

nodül oluşumu, tetik parmak ve tendon kopmaları oluşabilir. El bileğinde parmak fleksör tendon kılıflarının tutulması karpal tunel sendromuna yol açabilir. Popliteal bölgede semimembranöz bursanın iltihabı sonucu Baker kisti ortaya çıkabilir. Baker kistinin yırtılması sonucu psödotromboflebit tablosu oluşabilir (44).

**Akciğer tutulumu:** RA'da krikoaritenoid artrit, plevral hastalık, intertisyel fibrozis, nodüler akciğer (AC) hastalığı, bronşiolitis, pulmoner hipertansiyonla birlikte arteritis ve küçük hava yolları hastalığı gibi AC patolojileri gelişebilmektedir. AC patolojisi hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Plevral tutulum en çok görülen tutulumdur, plörezi, genellikle asemptomatiktir, otopsi serilerinde hastaların %50 sinde görülür. Parankim tutulumu nodüller ya da interstitiel fibrosiz şeklindedir. İnterstitiel fibrosiz geç dönemde gelişen, sigara içen ve RF pozitif bireylerde daha fazla görülen bir bulgudur. Bazen metotreksatin yan etkisi olarak da gelişebilir. Akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekillerine örnek olarak, hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan Sendromu ve romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir ve ağır prognozlu izole pulmoner arterit sayılabilir. RA'da kullanılan metotreksat, leflunomid, parenteral altın ve D-penisilamin gibi ilaçlar da AC'de çeşitli patolojilere yol açabilmektedir (3,26,39,45).

**Kardiyak tutulum:** RA'da kalp tutulumu nispeten siktir. Perikardit, miyokardit, endokardiyal inflamasyon, iletim defektleri, koroner arterit, granülamatöz aortit veya kapak hastalığı oluşturabildiği başlıca kardiyak bulgulardır (3).

**Böbrek tutulumu:** Böbrek tutulumu nadirdir; bazen hafif seyirli membranöz glomerulonefrit ve amiloidoz gelişimi şeklindedir. Asıl böbrek bozuklukları, hastalığın kendisinden daha çok tedavide kullanılan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, D-penisilamin ve siklosporin-A gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir (3,45).

**Hematolojik tutulum:** RA'da anemi, lökopeni ve trombositopeni/trombositoz görülebilir. RA'da anemi değişik sebeplere bağlı olarak birden fazla nedene bağlı olabilir. Genellikle normokrom, normositer bir anemi görülür. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine

duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir. Ayrıca proinflatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'da anemi gelişmesi üzerinden önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Lökopeni, hastalığa sıkça eşlik eden sekonder Sjögren Sendromu (sSS)'nun bir bulgusu olabileceği gibi Felty sendromunun bir belirtisi de olabilir. Hastalıkta genellikle akut faz yanıtı olarak trombositoz görülür. Kullanılan ilaçların kemik iliğini suprese ettiği durumlarda ve Felty sendromu varlığında trombositopeni görülür (3,46,47).

**Göz tutulumu:** RA hastaların %1'inden azında gözü tutar. *Keratoconjunctivitis sicca*, en sık görülen göz bulgusu olup tedavisi semptomatiktir. Episklerit, keratit, üveit (daha çok juvenil RA'da) görülebilecek diğer göz bulgularıdır. Globun perforasyonu ile sonuçlanan *scleromalacia perforans*, üst oblik kasın stenoizan tenosinoviti sonucu diplopiye yol açan Brown sendromu nadir görülür (48). RA tedavisinde kullanılan steroidler katarakt ve glokoma, antimalaryal ilaçlar keratopati ve retinopatiye neden olabilir (45).

**Nörolojik tutulum:** RA'da en sık rastlanan nörolojik bulgu sinovial hipertrofiye bağlı gelişen tuzak nöropatileri olup bunlardan da en sık görüleni karpal tünel sendromudur. Bunun yanında periferik nöropati, servikal vertebra tutulumu ve vaskülitte bağlı olarak nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Servikal vertebra tutulumu en sık C1-C2 seviyesinde subluksasyon sonucu nörolojik belirtilere yol açar. Serebral vaskülit, dura ve koroid pleksusta yerleşik romatoid nodüller ve amiloidoza bağlı olarak inme, intraserebral kanama, ensefalopati ve menenjit gibi santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir (3,45,49).

**Romatoid vaskülit:** Ağır ve dekstrüktif eklem lezyonları olan, romatoid nodülleri bulunan, yüksek titrede RF' si pozitif olan RA'lı erkek hastalarda daha sık görülen bir tablodur (50). Küçük ve orta çaplı arterleri etkileyen, tırnak yataklarında kanamalar, parmak uçları ve bacaklarda ülserler, ciltte palpabl purpura, gastrointestinal sistem ve akciğerde kanamalara neden olan prognozu kötü olan bir komplikasyondur (38).

**Felty Sendromu:** Felty Sendromu %95'inde RF pozitif olan RA, splenomegali ve

granülositopeni triadı olarak tanımlanır (51). Uzun süreli ve agresif seyirli hastalarda daha sık görülür. İnfeksiyonlara eğilim artmıştır. HLA DR4 pozitifliği sıktır. Hodgkin dışı lenfoma görülme sıklığı artmıştır (52).

**Amiloidoz:** Batı ülkelerinde sekonder amiloidozisin en sık sebeplerinden biri RA'dır. RA'lılarda sıklığı %3-5'tir. Romatoid artrit geç dönemlerinde ortaya çıkan sekonder amiloidoz böbrek, barsak, karaciğer, dalak ve kalp gibi tüm organları etkileyebilir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ve anti-TNF tedavi rejimleri ile amiloidoz görülme sıklığı azalmıştır (53).

**Karaciğer:** RA'nın aktif dönemlerinde transaminaz ve alkalen fosfataz yüksek bulunabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı olarak karaciğer enzimleri yükselebilir. Nodüler rejeneratif hiperplazi ve portal fibroz gibi karaciğer patolojileri de görülebilir (45).

### 2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artrite spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Ancak bazı laboratuvar testleri tanı koyma, hastalık aktivitesinin izlenmesi, prognoz ve uygulanacak tedavide yol göstericidir. Hastaların %70-80'inin serumunda saptanabilen RF tanı kriterleri içine alınan tek laboratuvar testidir. RF, immunglobulin G'nin Fc kısmına karşı oluşan çoğunlukla IgM yapısında daha az sıklıkla da IgG ve IgA yapısında olan bir otoantikordur. RF, hastalığa özgü olmayıp sağlıklı kişilerin %5'inde bulunur ve bu oran yaş ile artar. Sistemik lupus eritamatozus, Sjögren Sendromu, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifiliz, lepra, sarkoidoz, süregen karaciğer hastalığı, interstisyel pulmoner fibrozis, enfeksiyöz mononükleoz ve sıtma gibi hastalıklarda da RF pozitifliği olabilir. RF, tanının kullanılması yanı sıra hastalığın prognozunun belirlenmesinde de yardımcıdır. RF pozitif olan hastalarda prognoz daha kötüdür, eklem dışı tutulumlar ve eklem hasarı daha fazladır. IgA yapısında RF pozitif olanlarda daha fazla kemik erozyonları gelişmektedir (47,54). Son yıllarda RA'lı hastaların çoğunda mevcut olan sitrüllin içeren proteinlere karşı antikolar (anti-CCP) saptanmıştır. Bu antikoların RA için duyarlılığı RF'ye benzer, özgünlüğü daha yüksektir. Anti-CCP antikoları, RA

kliniği gelişmeden önce pozitifleştikleri için erken teşhiste, RA için özgün oldukları için ayırıcı tanıda, kötü prognozu gösterdikleri için de agresif tedavi gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde yardımcıdırlar (55). Anti-CCP'nin yüksek titrede pozitif olduğu kişilerde de hastalığın daha ağır seyrettiği ancak eklem dışı belirtiler ile daha zayıf ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). Başka bir çalışmada da Anti-CCP progresif eklem hasarı riski ile anlamlı ilişkili bulunmuş ancak anti-CCP ile eklem dışı bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (57). RA'da başka otoantikorlarda tespit edilebilmektedir. Bunlar arasında antiperinükleer faktör (APF), antikeratin antikorları (AKA) ve antifillagrin antikorları sayılabilir. Romatoid artritli hastaların yaklaşık %60'ında Sjögren Sendromu ve vaskülit varlığı ile ilişki gösteren antinükleer antikor pozitifliği tespit edilebilir. Antinükleer antikor pozitifliği olanlarda RA daha ağır seyreder (58).

Sistemik bir inflamasyon durumunda salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile karaciğerden sentezlenen proteinlere ‘akut faz proteinleri’ denir. Klinik olarak RA düşünülen bir olguda akut faz proteinlerinin yüksek olması hastalığın tanısını kuvvetlendirir, RA tanısı ile takip edilmekte olan bir hastada akut faz proteinlerinin yüksek bulunması hastalık aktivitesini yansıtır. Aktif hastalıkta karaciğer kökenli alkalen fosfataz yüksekliği, düşük albumin, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) yükselme, akut faz proteinlerinden özellikle C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde yükselme gözlenir (39).

Hastalığın aktivitesi ile ilişkili sıklıkla normokrom normositer anemi ve trombositoz görülür (59). Hastalık aktivitesi veya steroid kullanımına bağlı lökositoz, Felty Sendromunda lökopeni görülür. Eozinofili ise genellikle şiddetli sistemik tutulumu gösterir (12). Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) vaskülitin eklendiği klinik durumların tanı ve tedavisinin takibi için yararlıdır (60).

RA'daki sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit karakteristrik özelliklerini göstermekle birlikte hastalığa özgül bir değeri yoktur. Sıvı genellikle bulanıktır. Polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu 5000- 50000/ mm<sup>3</sup> arasında beyaz küre mevcuttur (12).

### **2.1.6. Radyolojik Bulgular**

Direkt grafiler hastalık tanısında ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde dekalsifikasyon ile birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. İlerleyen inflamasyon ile eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve erozif değişiklikler, subluksasyon ve eklemde ankiloz izlenebilir. Erozyonun ilk görüldüğü yerler, 2. ve 3. metakarp başlarının radial yüzü ile 3. PİF eklemi radial ve ulnar yüzüdür (61). Hastanın takibi açısından düzenli direkt grafi ile değerlendirme yapmak gereklidir

. Direkt grafiler erken erozyonların izlenmesinde yetersizdir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG ) diğer radyolojik yöntemlere göre daha üstün kontrast rezolüsyon sağlama özelliğine sahiptir. Sinovitin değerlendirmesinde gadoliniumdiyetilen triaminepentasidik asit (Gd-DTPA) maddesi kullanılarak kontrastı daha belirgin hale getirmektedir. Gd- DTPA ile MRG bulgularının mikroskopik sinovit bulguları ile korele olduğu saptanmıştır. Ortalama 4 aydır RA tanısı alan hastalarda direkt grafilerde yüzde 15 oranında erozyon saptanırken, MRG ile bu oranın yüzde 45 olduğu bildirilmiştir. MRG tedavinin takibinde de değerlidir (62,63).

Yapılan klinik çalışmalarda ultrasonografinin erozyonların tespit edilmesinde direkt grafiye göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (64). Sintigrafi de tanı ve tedavide kullanılabilir.

### **2.1.7. Tanı**

RA'da tanı koydurucu tek bir değerlendirme parametresi yoktur. RA tanısı anemnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren kriterlere ve ayırıcı tanıya göre konulmaktadır. RF tanı kriterleri içine alınmış tek laboratuvar testidir. Spesifik laboratuvar testi olmaması nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı konulması güçtür ve kesin tanının konulması gecikebilir. Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) 1987

yılında RA'nın tanımlanması için yeniden gözden geçirilmiş kriterleri tanımladı (65).

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) RA sınıflandırma kriterleri Tablo-1'de sunulmuştur.

**Tablo-1: Romatoid Artritte Sınıflandırma Kriterleri\***

	<b>Kriterler</b>	<b>Tanımlamalar</b>
1	<b>Sabah sertliği</b>	<b>Maksimal iyileşmeden önce, eklem ve eklem çevresinde en az bir saat süreli sabah sertliği</b>
2	<b>En az 3 eklem grubunda artrit</b>	<b>En az üç eklem grubunda eş zamanlı, hekim tarafından gözlenen yumuşak dokuya ve sıvıya bağlı şişlik, ondört muhtemel eklem grubu (sağ ve sol) : PIF, MKF, el-bileği, diz, dirsek, ayak-bileği, MTF eklemler</b>
3	<b>El ekleminde artrit</b>	<b>El bileği, MKF ve PIF'den en az bir eklem grubunda şişlik</b>
4	<b>Simetrik artrit</b>	<b>Her iki vücut yarısındaki aynı eklem gruplarının eş zamanlı tutulması PIF, MKF ve MTF eklemlerde mutlak simetri olmaksızın bilateral tutulma kabul edilebilir.</b>
5	<b>Romatoid nodüller</b>	<b>Hekim tarafından kemiksel çıkıntılar veya ekstansör yüzler üzerinde veya periartiküler bölgelerde gözlenen subkutan nodüller.</b>
6	<b>Serumda romatoid faktör (RF)</b>	<b>Normal kişilerin %5'inden azında pozitiflik gösteren bir yöntemle, serum RF'ün anormal miktarlarda olması</b>
7	<b>Radyografik değişiklikler</b>	<b>El ve bileği PA grafilerinde tipik değişiklikler. Tutulan eklem çevresinde erozyonlar veya eşit olmayan dekalsifikasyon içermelidir.</b>

\*Romatoid artrit tanısı için, yedi kriterden en az dördünün pozitif olması ve birden dörde kadar olan kriterlerin en az altı hafta görülmesi gerekir.

ACR ve EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından 2010'da yeni RA sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (tablo 2). Bu sınıflama kriterleri ile hastalığın erken evrede tanınması amaçlanmıştır (66).

Yeni ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo-2. Yeni ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri\***

<b><u>Sınıflama Kriteri</u></b>	<b><u>Puan</u></b>
<b>A-Eklem Tutulumu (0-5 puan)</b>	<b>1 büyük eklem</b> 0
	<b>2-10 büyük eklem</b> 1
	<b>1-3 küçük eklem</b> 2
	<b>4-10 küçük eklem</b> 3
	<b>&gt;10 eklem ( en az bir küçük eklem)</b> 5
<b>B-Seroloji (0-3 puan)</b>	<b>RF (negatif) ve Anti CCP (negatif)</b> 0
	<b>Düşük titrede RF veya Anti CCP</b> 2
	<b>Yüksek titrede RF veya Anti CCP</b> 3
<b>C-Akut Faz Reaktanları (0-1 puan)</b>	<b>Sedimentasyon ve CRP normal</b> 0
	<b>Sedimentasyon veya CRP anormal</b> 1
<b>D-Süre (0-1 puan)</b>	<b>&lt; 6 hafta</b> 0
	<b>≥ 6 hafta</b> 1

\***Hedef Kitle:** En az bir eklemden klinik sinovit varlığı ve sinoviti başka bir hastalık ile daha iyi açıklanamayan hastalar değerlendirilmeye alınır.

A-D kategorilerinin puanları toplanır; bir hastayı kesin RA olarak sınıflandırmak için 10 üzerinden 6 ve üzeri bir puan gereklidir.

### **2.1.8. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi**

RA'da hastalığın şiddetinin ve başlanacak tedavinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için hastalık aktivitesinin ölçülmesi gerekmektedir. Hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde, klinik olarak hassas ve şiş eklem sayısı; laboratuvar olarak ESR ve/veya CRP gibi akut faz proteinlerinin serum seviyesindeki değişiklikler kullanılır.

RA hastalık aktivitesini ölçmek için birçok araç geliştirilmiştir, bunların her birinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Günümüzde en sık kullanılan Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve Avrupa Romatizma Savaş Derneği (EULAR) tarafından önerilen aktivite değerlendirme kriterleridir. EULAR tarafından 44 eklem değerlendirildiği bir hastalık aktivite skoru (DAS= Disease Activity Score) geliştirilmiştir (67). Bu skorlamada 0-10 arasında bir sonuç elde edilir, sonucun <1.6 olması remisyon olarak kabul edilir. Kullanım kolaylığı sağlamak için değerlendirilen eklem sayısı 28'e düşürülerek DAS28 ölçütü geliştirilmiştir. DAS28 skorlamasında 28 eklemdeki şişlik ve hassasiyet, ESR değeri ve hastanın genel sağlık değerlendirmesi veya ağrı değerlendirmesi dikkate alınır. DAS28'in <2.6 olması remisyon, 2.6-3.2 hafif, 3.2-5.1 orta, >5.1 olması yüksek aktivitede hastalık olarak kabul edilir. Günlük klinik pratikte daha kullanışlı hale getirmek için DAS28 skoru modifiye edilerek basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI= Simplified Disease Activity Index) (68) ve klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI= Clinical Disease Activity Index) (69) geliştirilmiştir. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan araçlar Tablo-3'de gösterilmiştir.

**Tablo-3: Romatoid artrit hastalığı aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan araçlar (26)**

Araç	Puan aralığı	Hastalık aktivite eşikleri		
		Düşük	Orta	Yüksek
<b>28 Eklemlili Hastalık Aktivite Skoru (DAS28)</b>	0-9,4	≤ 3,2	>3,2 ve ≤5,1	> 5,1
<b>Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAİ)</b>	0,1-86,0	≤11	>11 ve ≤ 26	>26
<b>Klinik Hastalık Aktivitesi İndeksi (CDAİ)</b>	0-76,0	≤10	>10 ve ≤ 22	>22
<b>Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi İndeksi (RADAİ)</b>	0-10	<2,2	≥2,2 ve ≤ 4,9	>4,9
<b>PAS veya PASII</b>	0-10	<1,9	≥1,9 ve ≤ 5,3	>5,3
<b>Rutin Değerlendirme Hasta İndeksi Verisi (RAPID)</b>	0-30	<6	≥6 ve ≤ 12	>12

Hastaların eklemlerinde olan ağrıyı değerlendirmek için görsel ağrı skalası (VAS) kullanılır. On santimetrelilik çizelgede ‘0’ hiç ağrının olmaması, ‘10’ dayanılmaz şiddetli ağrıya karşılık gelir. Hastanın ve doktorun genel hastalık değerlendirmesinde de aynı çizelgeden yararlanılır. ‘0’ hastalık aktif değil, ‘10’ hastalık çok aktif olarak kabul edilir.

Fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) en sık kullanılan metoddur (70). 8 farklı kategorideki 20 soru ile hastanın giyinme ve kişisel bakım, yatma-kalkma, yürüme ve merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet, yükseğe ve yere ulaşma, elle kavrama ve günlük aktivitelerini yaparken çektiği zorluklara göre ‘0’ ile ‘3’ arasında puan vererek değerlendirme yapılır.

### **2.1.9. Hastalığın Prognozu**

RA’lı hastalarda prognozunun önceden belirlenmesi hastalığın heterojen yapısı nedeniyle güçtür. Hastaların yaklaşık %30’unda ilk 1 yıl içinde, %70’inde ise ilk 3 yıl

içinde kemik erozyonları gelişmektedir. Tedaviye erken dönemde başlamanın yanında prognozun belirlenmesi ile hastalığın tedavisine kullanılacak temel etkili ilaçlara karar verilmesi ve gerektiğinde kombine tedavi verilmesi ile kemik hasarı ve sakatlık gelişiminin önlenmesi mümkündür (71,72).

Yüksek oranda poliartiküler tutulum, radyografik erozyon, RF ve/veya anti siklik sitrüllin peptid (anti-CCP) antikorların yüksek titrede pozitif olması, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve/veya CRP seviyesi varlığı, genç kadın cinsiyet, genotip (HLA-DR1B ortak epitop), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ – Health Assessment Questionnaire) skoruna göre daha kötü fiziksel işlevsellik ve sigara kullanımı RA’li hastada kötü prognoz göstergeleri olarak kabul edilmektedir. RF’ ün IgM yapısında olması radyolojik hasar için oldukça yüksek risk getirmektedir. Ayrıca, RF pozitif hastalarda eklem dışı bulgular daha fazla görülmektedir (26,73).

## **2.1.10. ROMATOİD ARTRİTİN TEDAVİSİ**

### **2.1.10.1. ROMATOİD ARTRİTTE İLAÇ TEDAVİSİ**

RA’da tedavinin amacı; ağrı ve inflamasyonu baskılamak, hastalık progresyonunu ve deformite oluşumunu önlemek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. İlk iki yıl içinde eklem harabiyeti geliştiğinden ikinci basamak ilaçlara erken dönemde başlanması destrüktif tablonun önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

#### **NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)**

En sık kullanılan ve hem aneljezik, hem de antiinflamatuvar yararlar sağlayan ilaç grubudur. Siklooksijenaz (COX) aktivitesini engelleyerek ağrı kesici, antiinflamatuvar ve ateş düşürücü etki gösterirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda COX-2’yi spesifik olarak inhibe eden koksiblerin kardiyovasküler olayların riskinde artış ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (74). En sık gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkar. Yaşlı, steroid kullanan, peptik ülser öyküsü olanlar risk altındadır. Bunlarda tedaviye proton pompa inhibitörlerinin veya misoprostolün eklenmesi uygun

olacaktır. NSAİİ'nin temel kimyasal sınıfları, başlıca NSAİİ, seçilmiş farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle birlikte Tablo-4'te sunulmuştur.

### **GLUKOKORTİKOİDLER**

RA tedavisinde steroidlerin yeri ve rolü sürekli tartışılrsa da kısa süreli ve düşük dozda uygulanmasının hastalığın belirti ve bulgularında kesin bir azaltma yapacağı ve hastanın fonksiyonlarını düzeltebileceğini söylemek mümkündür (74). Bunun yanında hastalığı modifiye eden ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça önemlidir. Kortikosteroidler, mineral metabolizması ve kemik hücre fonksiyonlarına direk etki ederek formasyonu azaltıp kemik kaybını artırırlar. Kortikosteroide bağlı osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde Ca-D vitamini ve bifosfonatlar kullanılır.

Glukokortikoidlerin pulse tedavi şeklinde verilmesi, inflamatuvar sürecin hızlı kontrolünü sağlar. 100 mg-1gr dozlarda metilprednizolon ard arda üç gün uygulanır. Bu tarz uygulama, bazen 3-4 aya varan uzun süreli bir klinik yanıt sağlayabilir. Hipotalamik-pituitar aks üzerine supressif etki yapmaz ve kemik metabolizmasını etkilemez. Sistemik medikal tedavi yangıyı azaltmaya yetmediği zaman eklem içi kortikosteroidler sıklıkla geçici semptomatik rahatlama sağlamaktadır (13). Oral kortikosteroid kullanan RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin kullanmayanlara göre %25 daha fazla olduğu bildirilmiştir (75).

### **HASTALIK MODİFİYE EDİCİ ANTIROMATİZMAL İLAÇLAR (DMARD)**

Hastalığın seyrini değiştiren veya yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar olarak da adlandırılan bu ilaçların başlıcaları metotreksat, altın bileşikleri, D-penisilamin, antimalaryaller, sülfasalazin ve leflunomid gibi ilaçlardır. Bu ilaçların etkisi genellikle haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar. Klinik iyileşmenin yanında hastalık aktivitesinin serolojik kanıtlarında bir iyileşme ve kemik erozyonlarının ortaya çıkmasını yavaşlatmada da etkin olabileceklerini gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır. Günümüzde

**Tablo-4: NSAİİ'nin temel kimyasal sınıfları, seçilmiş başlıca NSAİİ'nin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri (76)**

<b>Kimyasal sınıf</b> Başlıca ilaçlar	<b>Pik plazma konsantrasyon süresi (sa)</b>	<b>Yarılanma ömrü (sa)</b>	<b>Doz rejimi</b>	<b>COX izoenzim sensitivitesi</b>
<b>Salisilatlar</b> Aspirin Diflunisal	0.5-1 2-3	0.3 12	4-6 sa'te bir 8-12 sa'te bir	COX-1>COX-2 NA
<b>Para-Aminofenol</b> Aseteminofen	0.5-1	2	4 sa'te bir	COX-2>COX-1
<b>Asetik Asit</b> İndometazin Sulindak Etodolak	1.5 8(aktif met.) 1	2.5 13(aktif met.) 7	12 sa'te bir 12 sa'te bir 6-8 sa'te bir	COX-1>COX-2 NA COX-2>COX-1
<b>Antranilik Asit</b> Mefenamik Asit	2-4	3-4	6 sa'te bir	NA
<b>Sulfonanlar</b> Nimesulid	1-3	2-5	12 sa'te bir	COX-2>>COX-1
<b>Heteroaril asetik Asit</b> Diklofenak Ketolorak	2-3 0.5-1	1-2 5	8-12 sa'te bir 4-6 sa'te bir	COX-2>>COX-1 NA
<b>Arilpropionik Asit</b> İbuprofen Naproksen Ketoprofen	1-2 2 1-2	2 14 2	6-8 sa'te bir 12 sa'te bir 6-8 sa'te bir	COX-1>COX-2 COX-1>COX-2 NA
<b>Enolik Asit</b> Proksikam Meloksikam	3-5 5-10	45-50 15-20	Günde 1 kez Günde 1 kez	COX-1>COX-2 COX-2>COX-1
<b>Alkanonlar</b> Nebumeton	4-5	24	12-24 sa'te bir	COX-1= COX-2
<b>COXİB</b> Celecoxib Etirocoxib Lumiracoxib	2-3 2-3 2	11 15-22 3-6	12-24 sa'te bir Günde 1 kez 12-24 sa'te bir	COX-2>>COX-1 COX-2>>>COX-1 1 COX-2>>>COX-1 1

RA tedavisinde en fazla reçete edilen ‘‘gold standart’’ DMARD metotreksat (MTX)’tır. Bunun nedeni nispeten hastalığın progresyonunu hızlı ve etkin bir şekilde yavaşlatması, toksisitesinin diğer ilaçlara göre daha az olması ve hastaların tedavi uyumunun yüksek düzeyde olmasıdır (13). Metotreksatın RA’lı hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi de azalttığı bildirilmiştir (77).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan TNF-alfa inhibitörlerinin, RA tedavisi için bugüne kadar elde olan en etkili tedaviler olduğu konusunda görüş birliği vardır. Biyolojik ajanların MTX gibi küçük molekülü ajanlar ile kombinasyonunun şiddetli ve uzun süreli hastalığı olanlarda çok etkili olduğu ve hastalığın radyoğrafik ilerlemesini yavaşlattığı kanıtlanmıştır (78-8).

**Antimalaryal ilaçlar (Klorokin, Hidroksiklorokin-HCQ) :** Kötü prognostik özellikleri olmayan, düşük hastalık aktivitesi olan ve hastalık süresi  $\leq 24$  ay olan hastalar için ACR, HCQ monoterapisi önermiştir (73). Yan etkileri azdır. Yapılan çalışmalarda RA’da etkili olduğu kanıtlanmasına rağmen radyoğrafik ilerlemeyi durdurma yeteneği kuşkuludur. İlerleyici hastalığı olanlarda monoterapi olarak yetersizdir. Klorokin 250 mg/gün, HCQ ise 400 mg/gün dozunda kullanılır. 3-6 ay içinde etkisini gösterir. Yarılanma ömürleri 2-3 aydır ve vücuttan tamamen atılmaları 1-3 yıl sürebilir. Oral alınır, KC, dalak ve gözde birikirler. En önemli yan etkisi irreversibl toksik retinopati olup 6 ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, myopati, nöropati gibi yan etkileri vardır. Klorokin, HCQ’dan daha etkili görünmekle birlikte daha toksiktir.

**Sulfasalazin:** Salisilik asit ve sülfapiridinden sentezlenmiştir. Salisilata bağlı anti-inflamatuar etkisine ilave olarak immünmodülatör etkisi mevcuttur. Sıklıkla diğer DMARD’larla kombine kullanılır. Oral yolla 0,5 gr /gün ile başlanıp haftada bir 0,5 gr arttırılarak 2-3 gr/gün’e kadar çıkarılır. Etkisi 3-6 ayda ortaya çıkmakta, genellikle ılımlı ve ileri dönem RA hastalarında tercih edilir. Radyofik ilerlemeye etkisi HCQ’dan daha üstündür (80).

En çok görülen yan etkileri; dispepsi, bulantı-kusma, deri döküntüleri, karaciğer enzim yükselmeleri, nötropeni, hemoliz, methemoglobülinemi ve aplazidir. İlk üç ayda her ay, daha sonra 3 ayda bir hemogram ve karaciğer enzimleri bakılmalıdır. İlaç 6 aylık tedavi süresinde etkisiz ise kesilmelidir.

**Metotreksat:** Bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanarak folik asitin bu enzimle iletişimini keser. Sonuçta DNA sentezini bozar. İyi klinik etkinliği, düşük toksisite profili, kullanım kolaylığı, düşük fiyat ve öngörülebilir yararı nedeniyle en sık kullanılan DMARD'dır. Dozu 7,5-25 mg/hafta'dır. Klinik etkinliği 3-6 hafta sonra başlar. MTX klinik etkinliğine ek olarak tutulan eklemlerde yeni erozyonların ortaya çıkmasını geciktirir. MTX kombine kullanıldığında etkinliği artarken yan etkilerde artma görülmez.

En sık yan etkileri; halsizlik, bulantı, kusma, oral ülserler, kemik iliği supresyonu, hepatosellüler hasardır. Daha az rastlanan komplikasyonlar arasında intertisyel pnömoni ve fibrozis, nefrit ve nörokognitif bozukluk sayılabilir. Fırsatçı enfeksiyonlar nadiren görülür. Çoğu GİS yan etki folik asit kullanımı ile engellenbilir. MTX kullanan hasta hamilelik düşünüyorsa hamilelikten 3 ay önceden ilacı bırakmalıdır. Bu durum erkekler için de aynıdır. Emziren kadınlarda da kontrendikedir.

**Leflunomid:** Leflunomid, dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin nükleotidlerinin (üridin ve sitidin) de novo sentezini baskılar. Lenfositlerde bu enzim çok düşük olduğundan lenfositlerin çoğalmaları engellenir. Leflunomid semptom ve bulguların azaltılmasında ve radyografik ilerlemenin yavaşlatılmasında MTX'a benzer etkilere sahiptir (81). Bununla birlikte leflunomidi MTX'e kısmi yanıt veren veya intoleransı olan bireylerde düşünmek uygundur. Etkisi hızlı (6-8 haftada) başlar. MTX ile kombine kullanılabilir. Dozu 2-3 gün 100mg yükleme dozundan sonra 10-20 mg/gün idame dozudur. Hamilelikte kontrendikedir. Yan etkileri en sık diare, alopesi, deri döküntüleri ve KC enzimlerinde yükselmedir.

## **ALTIN TUZLARI, D- PENİSİLAMİN**

Günümüzde pek kullanılmamaktadır.

## **AZATIOPÜRİN, SİKLOSPORİN VE SİKLOFOSFAMİD**

Azatiopürin, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünsupresif ilaçlar RA tedavisinde etkindir, ancak çeşitli toksik yan etkileri vardır. Bazen romatoid vaskülit gibi eklem dışı hastalıklarda sitotoksik immünosupresif tedavi gereksiniminde kullanılabilirler. Azatiopürinin toksisitesi nispeten düşük olduğundan kombinasyon tedavisinde de kullanılabilir. Azatiopürin, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünsupresif ilaçlar RA tedavisinde etkindir, ancak çeşitli toksik yan etkileri vardır. Bazen romatoid vaskülit gibi eklem dışı hastalıklarda sitotoksik immünosupresif tedavi gereksiniminde kullanılabilirler. Azatiopürinin toksisitesi nispeten düşük olduğundan kombinasyon tedavisinde de kullanılabilir.

## **BİYOLOJİK AJANLAR**

**Tümör Nekrozis Faktör Antagonistleri:** TNF- $\alpha$ , RA'nın patogeneğinde major rol oynayan bir sitokin olduğu düşünülmektedir. Bu proinflatuar sitokin, romatoid artritte sinovit ve eklem harabiyetine yol açan çok sayıda işlevi tetiklemektedir. TNF, diğer proinflatuar sitokinlerin, metalloproteinazların ve adezyon moleküllerinin üretimini uyarır; hücre proliferasyonu ve apoptozu düzenler (82).

Geçtiğimiz yıllarda 3 TNF- $\alpha$  inhibitörü ilaç geliştirilmiş ve RA tedavisinde kullanımını onaylanmıştır. Bu ilaçlar; etanersept, ifliksimab ve adalimumab'tır. Her üç ilaç TNF'yi hücre zarındaki reseptörüne ulaşmadan bağlayıp inflamasyonu inhibe eder. İfliksimab ve adalimumab aynı zamanda hücre yüzeyindeki TNF'yi de bağlarlar.

***Etanersept*** : Rekombinant teknoloji ile üretilmiş, bir insan IgG'sinin Fc parçasına eklenmiş, iki insan çözünür TNF reseptörü içeren füzyon proteindir. RA'da kullanılmak üzere onaylanan ilk TNF-Alfa inhibitörüdür. Hücre dışı TNF-Alfa yı bağlar. Haftada 2 gün 25 mg veya haftada bir 50 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Tedavinin başlangıcından sonra iki hafta içinde etkinlik belirtileri gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesiyle birlikte etkinliği kaybolur. MTX ile birlikte kullanımını ile radyolojik ilerlemeyi ciddi bir şekilde azaltmaktadır.

***İfliksimab***: İnsan ve fare kaynaklı TNF- $\alpha$ 'ya karşı kimerik monoklonal antikordur. 3 mg/kg intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Doz rejimi 0,2 ve 6. haftalarda,

sonralarda ise 8 haftada bir infüzyonlar şeklindedir. Yarar sağlamazsa dozu yükseltir veya doz aralığı kısaltılır. Beraberinde MTX verilmesiyle hem radyolojik ilerlemeyi durudurur, hem de molekülün fare kısmına karşı oluşan antikör oluşumunu önemli oranda azaltır (83-3). Günümüzde MTX ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

**Adalimumab:** Tamamen insan kaynaklı TNF- $\alpha$ 'ya karşı IgG monoklonal antikördür. İki haftada bir 40 mg subkutan enjeksiyon şeklinde verilir. Yetersiz yanıtta haftada bir verilir. MTX ile kombine kullanılmasıyla radyolojik ilerlemeyi yavaşlatıcı etkisi önemli oranda artmaktadır.

Bir TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisine başlamadan önce iyi bir fizik muayene yapılmalı ve başta tüberküloz (TB) olmak üzere enfeksiyon varlığı ve gelişimi riski dikkatlice değerlendirilmelidir. Purifiye protein derive (PPD) testi yapılmalı, 5 TU intradermal antijen verilmesi ve > 5mm endürasyon varlığı pozitif kabul edilerek profilaktik izoniazid tedavisi verilmelidir.

Anti TNF- $\alpha$  ilaçların genelde iyi tolere edildiği kabul edilmektedir. Nadiren multipl skleroz, optik nörit ve demiyelinizasyon yapabilir. Genellikle reversibldir. Demiyelinizan hastalık öyküsü olan veya nörolojik bulguları olan hastalarda kullanılmamalıdır. Enjeksiyon yeri reaksiyonları arasında yer alan ağrı, kaşıntı, eritem veya şişme subkutan uygulanan ajanlarda ortaya çıkabilen yan etkilerdir. Bunlar genellikle ilk iki ay içinde ortaya çıkar ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kalp yetmezliği üzerine olumsuz etkileri vardır. NYHA (New York Heart Association) sınıf III-IV konjestif kalp yetmezliği (KY) olanlarda kullanılmamalıdır (85).

**Anakinra:** TNF gibi IL-1 de proinflamatuvar bir sitokindir ve kıkırdak, kemik ve efektör hücreler üzerinde çeşitli etkileri vardır. Bu etkiler RA'da sinovial inflamasyon, akut faz yanıtı ve osteoklast aracılı kemik destrüksiyonuna katkıda bulunur. Anakinra, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir ve RA'da hastalığın aktivite ve bulgularını etkin bir şekilde azaltmaktadır (82). Monoterapi veya metotreksat ile kombine kullanılabilir. Major yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. RA'da kullanımı günlük subkutan uygulama gerektirmesi nedeniyle sınırlıdır.

**Rituksimab:** Elde edilen son veriler, T hücreleri yanında B lenfositlerinin de RA patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Rituksimab, B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanarak B hücrelerinin tükenmesine yol açan monoklonal bir antikordur. Anti-TNF'ye refrakter RA tedavisinde FDA onayı almıştır. Metotreksat ve kortikosterooidlerle kombine kullanılmaktadır (86).

**Abatasept:** Sitokinlerin yanından T hücre kostimülasyonunun da RA'da inflamasyon ve eklem hasarına yol açan immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (87). Abatasept, rekombinant bir CTLA4 Ig füzyon proteini olup selektif olarak CD80 ve CD86'ya bağlanarak bu moleküllerin T hücreleri üzerindeki CD28'in bu moleküllere bağlanmasını bloke eder Bu şekilde T hücre aktivasyonu ve sonrasında ortaya çıkan mekanizmalar baskılanır. Tek başına veya MTX ile birlikte verildiğinde anti-TNF ile yeterli yanıt alınamayan hastalar dahil olmak üzere aktif RA'lı hastaların klinik semptom ve bulgularında düzelme ve radyolojik ilerlemede yavaşlama sağlamaktadır. 10mg/kg dozunda 0, 15. gün ve daha sonra ayda bir ve genellikle 30 dakikayı aşan intravenöz enjeksiyon tarzında uygulanır. MTX veya diğer sentetik DMARD'larla birlikte kullanılır. Anti-TNF veya IL-1 inhibitörleriyle birlikte verilmemelidir. Şimdiye kadar bildirilmiş yan etkileri arasında nadir enjeksiyon yeri reaksiyonları ve düşük bir enfeksiyon oranıdır. Anti-TNF tedavisine yetersiz yanıt alınan hastalarda kullanılırlar (82,86).

**Tocizilumab:** İnterlökin-6 pluripotent bir sitokin olup RA patogeneğinde çok önemli aktiviteler olan T ve B lenfositlerini; makrofaj ve osteoklastları uyarır. Tocizilumab humanize bir anti-interlökin-6 reseptör antikoru olup RA tedavisinde yeni onay almış biyolojik ajanlardandır. Bir veya daha fazla anti-TNF tedavisine cevap vermeyen orta ve ciddi aktiviteye sahip RA hastalarında kullanılması önerilmektedir. 4-8mg/kg dozunda 4 haftada bir monoterapi veya metotrexate ile kombine olarak kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı ve radyografik progresyonda anlamlı iyileşme sağlamıştır. Klinik yan etkileri arasında, baş ağrısı, deri erüpsiyonları, stomatit, ateş, anaflaktik reaksiyonlar, nötropeni, karaciğer enzimlerinde yükselme ve lipit profilinde değişikliklerdir (88).

### **2.1.10.2. KAPLICA TEDAVİSİ**

RA'nın akut döneminde kaplıca tedavisi kontrendikedir. Hastalığın subakut döneminde ve hastalığın remisyona girdiği dönemde kaplıca kürü verilebilir. RA'li hastalarda kaplıca kürü olarak; tuzlu termal, akroterma, karbondioksit ve kükürtlü radyoaktif sular kullanılabilir. Kaplıca tedavisi ile birlikte su içi egzersizler rehabilitasyon tedavisinin bir parçası olarak uygulanabilir.

### **2.1.10.3. CERRAHİ TEDAVİ**

Cerrahinin amacı, ağrıyı azaltmak ve fonksiyonları eski haline getirmektir. Özellikle deformateleri gelişmiş hastalarda ortopedik cerrahların tedavide önemli rolleri mevcuttur. Eklem füzyonu ve sinoviyektomi halen ortopedistlerin tedavi seçenekleri arasında yer almakla birlikte, eklem artroplastileri de yaygın kabul görmeye başlamıştır. Uzun süreli çalışmalar, sinovektominin, ağrı ve eklem hasarı kısa bir süre için yavaşlatmasına rağmen sonucu değiştirmedini ve kıkırdak hasarına engel olamadığını göstermiştir (89).

### **2.1.11. ROMATOİD ARTRİTTE REMİSYON KRİTERLERİ**

Amerikan Romatizma Birliği 1981'de RA'da klinik remisyona için öncül kriterler geliştirdi (90). Bu kriterlere göre, kesin RA tanısı almış bir hastada birbirini takip eden en az iki ay boyunca aşağıdaki kriterlerden en az 5'inin bulunması durumunda hasta remisyona girmiş demektir. Bununla birlikte bugün bu kriterler pek kullanılmamaktadır. Bunun yerine güncel hastalık aktivite skorları (DAS28 gibi) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterler:

1. Sabah sertliğinin 15 dakikadan az olması.
2. Yorgunluk olmaması.
3. Eklem ağrısından yakınılmaması
4. Eklemde hassasiyet ya da hareketle ağrının olmaması.
5. Eklemde veya tendon kılıflarında, yumuşak doku şişliğinin olmaması.
6. Eritrosit sedimentasyon hızının, kadınlarda 30 mm /saat ve erkeklerde 20mm/saat'in altında olması.

## 2.2. HLA VE YAPISI

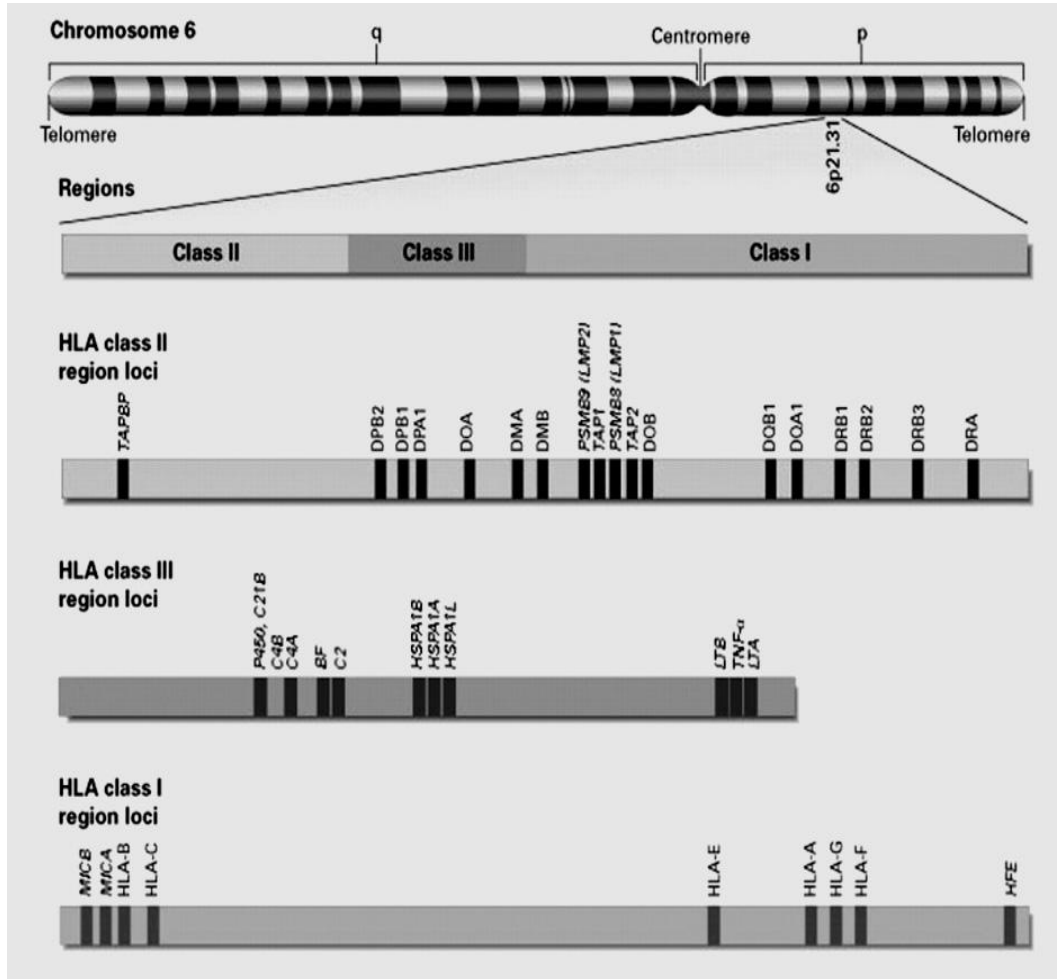
Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan “doku antijenleri” ni kodlayan gen bölgesi, Büyük Doku Uyum Kompleksi, (*MHC*) olarak adlandırılır. İlk olarak kemirgenlerde tanımlanan bu bölgenin insandaki karşılığı, 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olup; ilk olarak beyaz kan hücrelerinde gösterilen bu genler, “Human Leukocyte Antigens”, HLA bölgesi olarak da adlandırılır. Çok sayıda genin yer aldığı yaklaşık 4000 kilobaz (kb) büyüklüğündeki bu bölgede immün yanıtla ilgisi tanımlanamamış bazı genler de yer alır (91).

MHC, kodlanan proteinlerin özelliklerine göre *Sınıf I*, *II*, *III* olarak alt bölgelere ayrılır. *Sınıf I* bölgesi, MHC nin telomerik ucunda yer alır. HLA -A,-B,-C olarak da tanınan klasik transplantasyon antijenlerini içerir. *Sınıf II* bölgesi ise **sentromere** yakın yerleşmiş olup; HLA -DRA, -DRB, -DQA, -DQB, -DPA, -DPB, lokusları yer alır. HLA DRB ile HLA B bölgeleri arasında *Sınıf III* genleri bulunur (92,93).

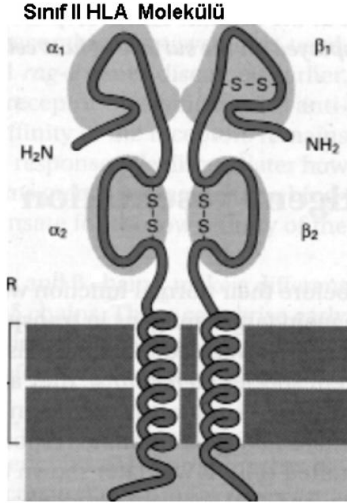
### *Sınıf II molekül ve genlerin yapısı*

HLA Sınıf II moleküller, kovalan olmayan bağlarla bir arada tutulan *alfa* ve *beta* olmak üzere iki adet transmembran glikoprotein zincirinden oluşan heterodimerlerdir. Her iki zincirin de hücre zarı dışında sırasıyla *a1*, *a2* ve *b1*, *b2* olmak üzere 2 domainleri bulunur (resim 3). Membranın distalinde yerleşen ve *polimorfik* bir yapı gösteren *a1* ve *b1* zincirleri Sınıf I moleküllerde olduğu gibi antijenlere ait peptidlerin yerleşebileceği kovuğa benzer bir yapı oluştururlar. Alfa2 ve Beta 2 bölgeleri, Sınıf I moleküllerdeki gibi Ig benzeri yapılar oluştururlar (resim 4). Alfa zinciri A, beta zinciri ise B genleri tarafından kodlanır. Bu nedenle Sınıf II bölgesinde yer alan DR, DQ ve DP bölgeleri sırasıyla DRA ve DRB, DQA ve DQB, DPA ve DPB olarak ikiye ayrılırlar. DR bölgesinde alfa zinciri kodlayan tek gen varken, beta zinciri için 9 farklı bölge vardır. Bunların bir kısmı kodlama yapmayan genler olup; sadece DRB1, DRB3,DRB4,DRB5 kodlayıcı genlerdir ve farklı beta zincirlerini kodlarlar. DRB1, 1-18 arasında değişen büyük HLA DR antijenleri için kodlama yaparken; DRB3, DRB4, DRB5, DRB1 antijenlerine bağlı olarak eksprese edilen sırasıyla DR53, DR54, DR51 antijenleri için

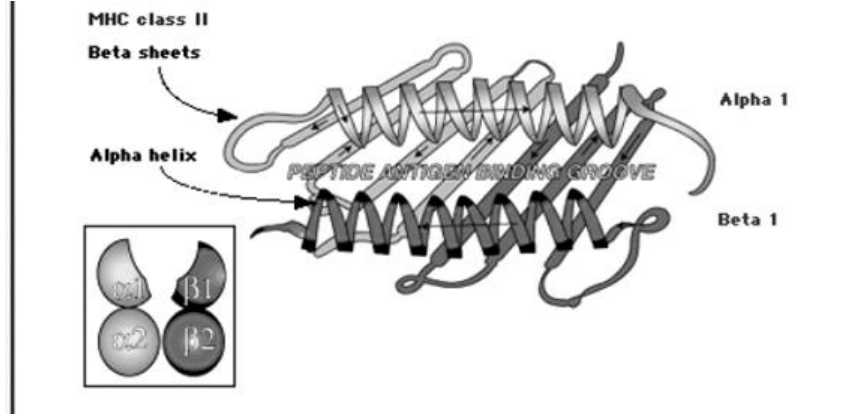
kodlama yaparlar (94,95)



Resim 2. HLA gen bölgesinin 6. kromozom üzerindeki yerleşimi ve sınıf I, II, III bölgeleri (94).



Resim 3. Sınıf II HLA molekülünün şematik görüntüsü (94).



Resim 4. Sınıf II HLA molekülünde peptidin taşındığı yapının şematik görüntüsü (94).

## 2.2.1. HLA-DR' NİN ROMATOİD ARTRİT İLE İLİŞKİSİ

### HLA DR\*04 ve ROMATOİD ARTRİT (RA)

RA'da HLA DR\*04 sıklığının arttığı birçok yazarlarca bildirilmiştir (96,97). RA'lı hastaların %70, kontrollerin ise %28 kadarında DR\*04 pozitif bulunmaktadır (98,99). Bazı çalışmalarda hem RF pozitif, hem de RF negatif RA'lı hastalarda DR\*04 grubunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Sero-pozitif RA'lılarda DR\*04 sıklığı önemli oranda (%65) artmıştır; sero-negatif grupta da DR\*04 sıklığı %55 oranında artmış

bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerde DR\*04 sıklığı ise %27'dir. Ayrıca seropozitif kadınlarda DR\*04 sıklığı %73, erkeklerde %50'dir (100). RA'da DR\*04'ün yalnız seropozitif hastalarda varolduğu, sero-negatif hastalarda bulunmadığı da bildirilmiştir (99).

Ayrıca RA'da DR\*04 sıklığı ırklara ve bölgelere göre bazı farklar göstermektedir. Örneğin Hintli ve Yahudi RA'lı hastalarda DR\*04 sıklığı kontrollerdeki kadar bulunmuştur (101,102,103). Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre; Kuzey Avrupa orjinlilerde HLA-DR\*04'ün hastalığa sebep olduğu, (\*0402 ve \*0403 hariç), İngilterede \*0401, \*0404, \*0405 ve \*0408 RA ile ilişkili olduğu bulunmuş; \*0402, \*0403 ve \*0407 subtiplerinin RA ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (104).

Kuzey Amerika Yakıma Kızılderililerinde diğer birçok ırkın aksine RA'da HLA DR\*04'ün artmadığı (105), Chippewa Kızılderililerinde HLA DR4 sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (106). Bununla birlikte bir başka çalışmada Kuzey Amerika Yakıma Kızılderililerinde RA ile HLA DRB1\*1402 arasında ilişki saptanmıştır (1). Bir diğer çalışmada RA'da HLA-DR4 sıklıkları ırklara göre şöyledir: Beyazlarda %61, Negrolar'da %39, Meksikalılar'da %77 ve Japonlar'da %70,5 olarak verilmiştir (107,108). Ülkemizde İstanbul merkezli bir çalışmada HLA-DR\*0401 ve HLA-DR\*0404 subtipleri yüksek bulunmuştur (109). Daha önceki çalışmalarda DR\*04 grubunun sero-pozitif eroziv RA'lı erişkin beyaz hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (110). Buna karşın sero-negatif RA'lı hastalarda bu antijenin fazlalığına rastlanmamıştır (96).

Diğer HLADR antijenleri ile (DR\*01, DR\*02 vb.) pozitif ve negatif ilişkiler bazı çalışmalarda bildirilmiştir (111). RA ile DR\*02, DR\*05 DRw6 ve DR\*07 arasında negatif ilişkiler bildirilmektedir (101).

Aile çalışmaları da familyal RA ile DR\*04 grubu arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir (101,112). Böylece en azından bazı ailelerde RA'e karşı genetik bir duyarlılık olduğu HLA grupları ile bunun birarada görüldüğü kanıtlanmıştır. DR\*04 dışındaki HLADR fenotipleri de daha az olmakla birlikte RA ' e duyarlılık yaratabilirler. Örneğin DR\*01, DR\*04 ' den daha az olmakla birlikte RA' e duyarlılık yaratmaktadır (113).

HLA çalışmaları RA 'de kesin bir genetik heterojenite ortaya koymuştur. DR\*04 özellikle sistemik RA ve ekstra-artiküler belirtilerle bir arada görülmektedir (114). Bu görüşü destekleyen bir yayında da HLA-DR\*04 pozitif olan RA hastalarında Felty sendromunun sıklığının arttığı bildirilmiştir (52). Birçok rapora göre HLA DR4 yalnızca RA'e duyarlılık yaratmakla kalmamakta, ayrıca RA'in çok şiddetli bir şeklini de ortaya çıkarmaktadır (115). Yapılan bazı çalışmalarda HLADRB1\*0401 ya da HLADRB1\*0404 olan hastalarda erken agresif hastalık ve ekstra-artiküler bulgular daha sıktır (1).

### **DR\*01 ve RA**

DR\*01, DR\*04' den daha az RA 'e duyarlılık yaratmaktadır (113,116).Özellikle HLADRB1\*0101 olan hastalarda daha yavaş ilerleyen hastalık tablosu görülmektedir (1).

Sero-negatif RA'lılarda DR\*01 sıklığı kontrollere ve sero-pozitiflere göre artmış bulunmuştur. Sero-negatif RA'lılarda DR\*01 hastalığın erken başlamasıyla birlikte görülmüştür (117).

Güney Fransa'da yapılan bir çalışmada Polimyaljiya Romatika (PMR) ve RA hastalarında HLA ilişkisi araştırılmış ve HLA-DRB1\*01 hem PMR hem de RA ile ilişkili bulunmuştur (118).

### **DR\*02 ve RA**

DR\*02, RA 'ya karşı nispeten bir direnç yaratmaktadır (119,120). Bununla uyumlu olarak RA'da HLA DR\*02 sıklığı azalmış bulunmuştur (121).

RA'da DR\*02 ile RF titresinin düşük oluşu arasında korelasyon gösterilmiştir (122,119). Bir çalışmada DR\*02 pozitiflerde DR\*02 negatiflere göre radyolojik hasar daha azdır. DR\*02 pozitif olanlar DR\*03 veya DR\*04 'e göre daha hafif seyirli hastalık gösterir. DR\*02 grubu RA ' da iyi prognoza işaret eder. Muhtemelen bu farkın nedeni hastalığı modifiye edici ilaçlara bu grubun daha iyi cevap vermesidir (123).

### **DR\*03 ve RA**

HLA-DR\*03 (DRB1\*0301) RA hastalarında kontrol hastalarından daha düşük sıklıkta bulunma eğilimindedir ve RA gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (1). RA'da DR\*03 sıklığı artmamaktadır (99). Aksine DR\*03'ün RA'da çok az görüldüğü belirtilmiştir (120). DR\*03 grubunda RF titrelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (124). RA'lı 19 hastanın 18'inde hem RF, hem de DR\*03 pozitif bulunmuştur.

DR\*03 antijeni subkutan nodüllerin mevcudiyeti ile negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca yine HLA DR\*03 kemik erozyonları ve familial RA ile de negatif korelasyon göstermektedir (122).

### **DR\*05 ve RA**

Genellikle DRB1 antijenlerinin dağılımında bir seks farkı bulunamamıştır. Fakat bazı çalışmalarda RA'lı erkek hastalarda DR\*05 'e rastlanmamıştır (122). DR\*05 sıklığı ile sero-pozitiflik arasında ters orantı vardır (116).

### **DR\*07 ve RA**

RA'da DR\*07 sıklığının kontrollere göre azaldığı bildirilmektedir (122,125). DR\*07 sıklığı ile seropozitiflik sıklığı ve RF titreleri arasında ters orantı vardır (116). Beyaz ırkta DR\*07 grubunun sero-pozitif RA'da azaldığı bildirilmiştir (122,125).

HLA-DRB1\*0701 RA hastalarında kontrol hastalarından daha düşük sıklıkta bulunma eğilimindedir ve RA gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (1).

Türkiye'deki diğer çalışmalarda DRB1\*13 koruyucu allel iken, Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada \*0402, \*0403, \*07 ve \*11 koruyucu allel olarak saptanmış (126).

### **DR\*08 ve RA**

HLA DR\*08 pozitif RA'lı hastalarda familial RA'nın görülmediği, prognozun kötü, hastalık aktivitesinin yüksek olduğu, RF titrelerinin yükseldiği bildirilmiştir (122). Şilililer'de, Japonlar'da ve İngiltere'deki Kafkas kökenlilerde DRB1\*09 RA ile ilişkili, \*0802 RA'dan koruyucu olduğu gösterilmiş (127).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve 1987 American Collage of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre kesin RA tanısı konan 96 (78 kadın, 18 erkek) hasta ve aynı bölgeden 84 (36 erkek, 48 kadın ) sağlıklı birey alındı. Sağlıklı kontrol grubu Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi moleküler hematoloji laboratuvarına donör olarak başvuran bireylerden seçildi. Tüm hastaların yazılı onamları alındıktan sonra yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç zamanı, hastalık süresi, alışkanlıklar, eşlik eden hastalıklar, aile öyküsü sorgulandı. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastalık aktivite skoru (disease activity scor: DAS 28) ve hastalık fonksiyonel indeksleri belirlendi. Hastaların serum romatoid faktör (RF), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), Anti-mutated citrulinated vimentin ( anti-MCV) düzeyleri kaydedildi.

RA hastaları ve sağlıklı bireylerin her birinden alınan periferik kanlar DNA izolasyonu için -30 derecede saklandı. Geno M-6 model (Qiagen ) izolasyon robotu kullanılarak EZ1 DNA blood kiti (Qiagen ) ile DNA izolasyonu yapıldı. DNA'nın PCR amplifikasyonu Thermal Cycler (Corbet Research) cihazı ile HLA-DRB1 genotiplenmesi Olerup marka PCR-SSP HLA-DRB1 Low Resolution gen paneli kullanılarak belirlendi. HLADRB1\*01, 04, 07, 08, 10'un subtipleri Olerup marka PCR-SSP HLA-DRB1 High Resolution gen paneli kullanılarak tespit edildi.

Bu çalışma DÜBAP tarafından proje kapsamında desteklenmiş ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

#### 3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 for Windows İstatistik analiz programı ve MedCalc Version 10.1.6.0 Biyoistatistik paket programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Değişkenlerin standart dağılımları, sıklık ve yüzdeleri hesaplandı. Parametrik

olmayan verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact Khi-Kare testi kullanıldı ve ilişkiler odds ratio (OR) ve % 95 CI (güven aralığı) olarak hesaplandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

RA'lı hastalarımızın karakteristikleri Tablo 4'de sunulmuştur. Çalışmaya alınan 96 RA hastasının yaş ortalaması  $46.97 \pm 13.44$  (18-80) yıl bulunurken kontrol grubunun yaş ortalaması  $29.77 \pm 16.99$  (1-66) yıl idi. Romatoid Artrit hastalarının demografik verileri ve hastalıkla ilişkili özellikleri Tablo 1' de verilmiştir. Hastaların ortalama ilk şikayet başlama süresi 7.52; tanı süresi ise 4.64 yıl idi. Sabah sertliği süresi ortalaması 83.71 dk; VAS ağrı skoru, doktorun ve hastanın global değerlendirmesi ve yorgunluk skoru (VAS olarak) ortalama 60'ın altındaydı. Hastalık aktivite skoru DAS28 ortalaması ise 4.14 idi. (Tablo 4).

RA'lı hastaların laboratuvar değerleri Tablo 5' de verilmiştir. 66 hastada RF pozitif iken (N:20>), anti-MCV ise 74 hastada pozitif idi (N:20>). 54 hastada RF ve anti-MCV pozitifliğine birlikte rastlandı.

Hastaların fonksiyonel evreleri tablo 6'da belirtilmiştir. Evre 1-2 toplam 74, evre 3-4 toplam 22 hasta idi. ACR fonksiyonel evre sınıflaması şu şekildedir;

Evre 1: hasta her türlü işini kendi yapar.

Evre 2: hasta işini ve kendi bakımını yapar fakat bazı aktiviteleri kısıtlamak zorundadır.

Evre 3: hasta kendine bakabilir fakat iş ve iş dışı hayatında aktivitesi kısıtlıdır.

Evre 4: hasta yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağlıdır (128).

Tablo 5. RA'lı hastaların demografik verileri ve hastalığa ilişkin özellikleri

<b>Özellik</b>	<b>Ortalama ve sıklık</b>
<b>Yaş</b>	46.97 ±13.44
<b>Cinsiyet (%Kadın)</b>	%81.2
<b>Eşlik eden sistemik hastalık (%)</b>	%32.3
<b>Aile öyküsü (%)</b>	% 12.5
<b>Sigara kullanma (%)</b>	%16.7
<b>Hastalığın ortalama tanı süresi (yıl)</b>	4.64±5.08
<b>Sabah sertliği (dakika)</b>	83.71±53.70
<b>İlk şikâyetlerin başlama süresi (yıl)</b>	7.52± 6.86
<b>Yorgunluk derecesi (0-100mm)</b>	46.66±25.61
<b>Doktorun global değerlendirmesi (0-100 mm)</b>	40.10± 26.01
<b>Hastanın global değerlendirmesi (0-100 mm)</b>	46.56±28.20
<b>DAS 28</b>	4.14± 1.56
<b>VAS (0-100 mm)</b>	51.09±26.23
<b>Hassas eklem sayısı</b>	9.15± 7.84
<b>Şiş eklem sayısı</b>	2.47±4.09

VAS: Vizüel Ağrı Skoru, DAS 28: Disease Aktivite Score

Tablo 6. RA'lı hastaların laboratuvar sonuçları

<b>Özellik</b>	<b>Ortalama± SD</b>
<b>ESH (mm/sa)</b>	28.55± 21.38
<b>CRP(mg/dl)</b>	3.20± 6.17
<b>RF (U/L)</b>	123.10± 18.44
<b>Anti MCV (U/mL)</b>	436±417.29
<b>WBC (10<sup>3</sup>/micL)</b>	9.25± 2.78
<b>HCT(%)</b>	40.08± 34.74
<b>HGB (mg/dl)</b>	12.98± 2.42
<b>PLT (10<sup>3</sup>/micL)</b>	306± 82.59

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, RF: Romatoid Faktör, Anti MCV: Anti mutated citrulinated vimentin, WBC: White Blood Cell, HCT: Hematokrit, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet

Tablo 7. RA'lı hastaların fonksiyonel evreleri

<b>Fonksiyonel Evre</b>	<b>Sayı (%)</b>
<b>Evre 1</b>	32 (%33.3)
<b>Evre 2</b>	42 (%43.8)
<b>Evre 3</b>	19 (%19.8)
<b>Evre 4</b>	3 (%3.1)

## **ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALAR VE KONTROL GRUBUNUN HLADRB1 ALLEL FREKANSLARININ DAĞILIM SONUÇLARI**

RA 'lı hastalar ve kontrol grubunun HLADRB1 allel frekansının dağılımı tablo 7'de sunulmuştur. PCR-SSP yöntemi kullanılarak yapılan çalışma kapsamında 96 RA hastası ve 84 kontrol gruplarının DNA örneklerinden HLADRB1 lokusuna ait allel taşıyıcılığı ve allel frekans dağılımından elde edilen sonuçlara göre; RA hasta grubundan 11 farklı DRB1 alleli bulunurken DRB1\* 02, \*05, \*06, \*09, \*12, \*17 ve \*18 allelleri gözlenmedi. RA hasta grubunda allel frekansı en fazla olan tipler sırasıyla DRB1\*04 (%27.6), DRB1\*11 (%14.6) ve DRB1\*15 (%13.5) olarak bulunurken kontrol grubunda ise sırasıyla DRB1\*11 (%24.4), DRB1\*04 (%19.6) ve DRB1\*07 (%14.9) idi (Tablo 8).

RA hasta grubu ile kontrol grubu arasında allel frekansları karşılaştırıldığında; RA hasta grubunda DRB1\*10 alleli anlamlı yüksek, DRB1\*07 ve DRB1\*11 allelleri ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında DRB1\* 01, \*03, \*04, \*08, \*13, \*14, \*15 ve \*16 allellerinin frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 8).

## **ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA VE KONTROL GRUBUNDA HLA DRB1\*01, \*04, \*07, \*08 ve \*10 ALT TİP FREKANSLARININ DAĞILIM SONUÇLARI**

RA 'lı hastalar ve kontrol grubunun HLADRB1\*01, \*04, \*07, \*08 ve \*10 Alt tiplerinin frekans dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur.

Romatoid Artrit'li hastalarda HLADRB1 alt tip frekanslarının dağılımına bakıldığında; 6 farklı DRB1\*04 (\*0401, \*0402, \*0403, \*0404, \*0405, \*0408) alt tipine rastlanırken, kontrol grubunda ise 4 farklı DRB1\*04 alt tipine (\*0402, \*0403, \*0404, \*0405) rastlanmıştır. DRB1\*01, \*07, ve \*10 allellerine ise her iki grupta birer alt tipe rastlanmıştır. Hasta grubunda DRB1\*0804, kontrol grubunda ise DRB1\*0401, \*0408, \*0801 alt tiplerine rastlanmamıştır (Tablo 9).

RA hasta grubunda sıklık sırasına bakıldığında en sık saptanan alt tipler DRB1\*0405 (%17.5), \*1001 (%17.5), \*0101 (%13.4) ve \*0408 (%9.3) idi. Kontrol grubunda ise en sık alt tipler DRB1\*0701 (%37.5), \*0403 (%21.9), \*0402 (%20.3) ve \*0405 (%7.8) şeklinde bulundu (Tablo 9).

Hasta ve kontrol gruplarında HLADRB1 alt tipleri arasında yapılan karşılaştırmada; hasta grubunda DRB1\*0401, \*0408 ve \*1001 alt tipleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ ); DRB1\*0402, \*0403 ve \*0701 alt tipleri ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında DRB1\*0101, \*0404, \*0405, \*0801 ve \*0804 alt tiplerinin frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

### **HASTALIK AKTİVİTESİ İLE HLADRB1 ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Seropozitivite ve fonksiyonel evre ile HLADRB1 arasındaki ilişki tablo 9’da ve tablo 10’da sunulmuştur. RA hasta grubunda sık görülen allel ve alt tipleri ile seropozitivite ve fonksiyonel evre arasındaki ilişki değerlendirildi. Seropozitivite ile allel ve alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 10).

Fonksiyonel evre ile allel ve alt tipler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; DRB1\*10 alleli iyi işlevsel durumla (evre 1-2) ilişkili bulunurken, DRB1\*11 alleli kötü işlevsel durumla (evre 3-4) ilişkili bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 11).

Tablo 8. RA ‘lı Hastalar ve Kontrol Grubunun HLADRB1 Allel Frekansının Dağılımı

DRB1 Tipi	RA Hasta (96)		Kontrol (84)		P(Ki-kare)	OR	%95 CI
	Allel sayısı	Frekans(%)	Allel sayısı	Frekans(% )			
<b>DRB1*01</b>	13	6.8	4	2.4	0.08	2.98	0.95-9.32
<b>DRB1*03</b>	17	8.9	17	10.1	0.72	0.86	0.43-1.75
<b>DRB1*04</b>	53	27.6	33	19.6	0.08	1.56	0.95-2.56
<b>DRB1*07</b>	8	4.2	25	14.9	<0.001*	0.25	0.11-0.57
<b>DRB1*08</b>	6	3.1	1	0.6	0.12	5.39	0.64-45.21
<b>DRB1*10</b>	17	8.9	2	1.2	0.001*	8.06	1.83-35.44
<b>DRB1*11</b>	28	14.6	41	24.4	0.02*	0.53	0.31-0.90
<b>DRB1*13</b>	14	7.3	16	9.5	0.45	0.75	0.35-1.58
<b>DRB1*14</b>	6	3.1	5	3	1	1.05	0.32-3.51
<b>DRB1*15</b>	26	13.5	19	11.3	0.63	1.23	0.65-2.31
<b>DRB1*16</b>	4	2.1	5	3	1	0.69	0.18-2.63
<b>TOPLAM</b>	192	%100	168	%100			

Tablo 9. RA ‘lı Hastalar ve Kontrol Grubunun HLADRB1\*01, \*04, \*07, \*08 ve \*10 Alt Tiplerinin Frekans Dağılımı

DRB1 Alt Tipi	RA Hasta		Kontrol		P(Ki-kare)	OR	%95 CI
	Allel sayısı	Frekans(%)	Allel sayısı	Frekans(%)			
<b>DRB1*0101</b>	13	13.4	4	6.2	0.19	2.32	0.72-7.47
<b>DRB1*0401</b>	7	7.2	0	0	0.04*	10.69	0.6-190,55
<b>DRB1*0402</b>	6	6.2	13	20.3	0.01*	0.26	0.09-0.72
<b>DRB1*0403</b>	8	8.2	14	21.9	0.02*	0.32	0.13-0.82
<b>DRB1*0404</b>	6	6.2	1	1.6	0.25	4.15	0.49-35.35
<b>DRB1*0405</b>	17	17.5	5	7.8	0.10	2.51	0.88-7.18
<b>DRB1*0408</b>	9	9.3	0	0	0.01*	13.85	0.79-242,26
<b>DRB1*0701</b>	8	8.2	24	37.5	<0.001*	0.15	0.006-0.36
<b>DRB1*0801</b>	6	6.2	0	0	0.08	9.16	0.51-165,57
<b>DRB1*0804</b>	0	0	1	1.6	0.4	0.22	0.01-5.41
<b>DRB1*1001</b>	17	17.5	2	3.1	0.005*	6.59	1.47-29.59
<b>TOPLAM</b>	97	%100	64	%100			

Tablo 10. Seropozitivite ile HLADRB1 Arasındaki İlişki

<b>DRB1</b>	<b>Seropozitivite</b>			
	<b>RF(+) (n)</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>01</b>	10	0.67	0.18-2.53	0.76
<b>*0101</b>	10	0.67	0.17-2.64	0.75
<b>03</b>	12	0.95	0.32-2.84	1
<b>04</b>	38	0.87	0.43-1.75	0.73
<b>*0401</b>	6	0.37	0.04-3.21	0.67
<b>*0402</b>	4	1.19	0.20-6.86	1
<b>*0403</b>	4	2.56	0.59-11.03	0.23
<b>*0404</b>	6	0.16	0.01-2.99	0.17
<b>*0405</b>	12	0.97	0.31-3.06	1
<b>*0408</b>	6	1.19	0.28-5.13	1
<b>07</b>	6	0.76	0.15-3.86	1
<b>*0701</b>	6	0.77	0.15-4.04	1
<b>10</b>	9	2.20	0.81-6.04	0.16
<b>*1001</b>	9	2.50	0.85-7.32	0.14
<b>11</b>	18	1.33	0.57-3.09	0.51
<b>13</b>	9	1.47	0.46-4.71	0.54
<b>15</b>	20	0.65	0.25-1.72	0.49

Tablo 11. Fonksiyonel Evre ile HLADRB1 Arasındaki İlişki

<b>Fonksiyonel Evre *</b>					
<b>DRB1</b>	<b>Evre1-2 (n)</b>	<b>Evre 3-4 (n)</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>01</b>	10	3	0.87	0.23-3.32	0.73
<b>*0101</b>	10	3	0.56	0.13-2.32	0.42
<b>03</b>	13	4	0.84	0.26-2.74	0.76
<b>04</b>	44	9	1.40	0.62-3.19	0.55
<b>*0401</b>	5	2	0.42	0.07-2.41	0.29
<b>*0402</b>	4	2	0.33	0.06-2.01	0.23
<b>*0403</b>	8	0	3.54	0.19-64.56	0.35
<b>*0404</b>	6	0	2.63	0.14-49.22	0.59
<b>*0405</b>	13	4	0.52	0.14-1.88	0.29
<b>*0408</b>	8	1	1.32	0.15-11.62	1
<b>07</b>	7	1	1.88	0.22-15.76	1
<b>*0701</b>	7	1	1.31	0.15-11.46	1
<b>10</b>	17	0	10.46	0.25-17.36	0.03*
<b>*1001</b>	17	0	8.28	0.47-145,37	0.06
<b>11</b>	17	11	0.33	0.14-0.78	0.02*
<b>13</b>	11	3	0.96	0.26-3.63	1
<b>15</b>	22	4	1.52	0.49-4.70	0.6

\*Fonksiyonel evrelemede evre 1-2 hastalar 'iyi', evre 3-4 hastalar 'kötü' grup olarak değerlendirildi.

## 5.TARTIŞMA

Romatoid Artrit hastalığının oluşumunda birçok genetik faktörün riski belirlendiği düşünülmektedir. Monozigotik ikizlerde romatoid artrit oluşmasının relatif riski, akrabalık ilişkisi olmayanlara göre 12 ile 65 kat daha fazladır. Oysa genlerinin %50 kadarını paylaşan dizigotik ikizlerde sadece 2-17 kat bir risk artımı söz konusudur. Bu fark RA gelişimindeki genetik temele işaret etmektedir. Bugüne kadar risk faktörü olarak en iyi belirlenmiş olan gen HLA (Human Leukocyte Antigen)'dir. Yeni çalışmalarda HLA ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın şiddeti ve kronikliğe gidiş eğilimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (129-132).

RA hastalığının oluşumunda HLADRB1\*04 alt tipleri eşit katılım göstermezler. DRB1 allellerinin bazılarında 70-74. amino asit grup rezidülerinde korunmuş kısa amino asit (QKRAA, GRRAA ve RRRAA) dizileri bulunur. DRB1 molekülünün 3. hipervariabl bölgesinde yer alan bu kısım 'shared epitope = ortak epitop' (SE) olarak adlandırılır ve RA gelişiminde rol alır (133). Çeşitli populasyonlarda RA gelişiminde rol oynayan farklı DRB1 allellerinin (\*0101, \*0102, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*0409, \*0410, \*0413, \*0419, \*0421, \*09, \*1001, \*1401, \*1402, \*1406 ve \*1409) ortak epitop taşıdığı belirlenmiştir (133-135, 136,137).

RA'dan koruyucu olarak bilinen allellerinin bazılarının (\*0103, \*0402, \*07, \*1102, \*1103, \*1201, \*1301, \*1302, \*1304 ve \*1501) ortak noktası 70 ve 71. pozisyonda negatif yüklü bir amino asit taşımalarıdır. D;aspartik asit, E;Glutamik asit, R;arginin, A;alanin, A;alanin (DERAA) rezidülerine sahip kısa peptidlerde negatif

yüklü amino asitler yer alır ve bu koruyucu reseptörlerin 70-74. amino asit sırası DERAA'dır (126).

Genetik faktörü HLA'a bağlı olan RA'lılarda allellerin etkisi ve tipi evrensel değil heterojendir. Bir toplumda koruyucu kabul edilen allel başka toplumlarda hastalık sebebi olarak gösterilmektedir. Türkiye'de Ankara merkezli yapılan bir çalışmada HLADRB1 allellerinin Türk popülasyonundaki dağılımı ve aynı zamanda hastalık şiddetiyle ilişkisi araştırılmış; çalışmada DRB1\*04 allelinin hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla sıklıkta olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada Türkiye'de en sık tespit edilen DR4 subtipleri İspanyol ve Yunanlılarda da olduğu gibi DR\*0401; Japon ve Korelilerdeki gibi DRB1\*0405 olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda DRB1\*0404'ün Türk hastalarda RA ile önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (138). Bizim yaptığımız çalışmada ise DR\*04 alleli RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla sıklıkta olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.08$ ). Bizim bölgemizde en sık tespit edilen DR\*04 subtipleri sırasıyla DR\*0405, \*0408, \*0403, \*0401, \*0402 ve \*0404 idi (%17.5, % 9.3, % 8.2, %7.2, % 6.2, % 6.2). Buna karşın DR\*0405 ve DR\*0404 çalışmamızda RA'ya yatkınlıkla istatistiksel olarak ilişkili değilken (sırasıyla  $p=0.1$ ,  $p=0.25$ ), DR\*0401 ve \*0408 RA'ya yatkınlıkla ilişkili bulundu (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.04$ ). Burada \*0401'in hastalığa yatkınlıkla ilişkisi Ankara (138) ve Karadeniz (126) merkezli çalışmalarla örtüşmektedir. Benzer şekilde çalışmamızda \*0408 alt tipinin RA'ya yatkınlıkla ilişkisi Kuzey Macaristan'da (139) ve Finlandiya (140)'da yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada RA'lı hastalarımızda DRB1\*0402, \*0403,\*07, \*0701 ve \*11

allelere istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0.01$ ,  $p=0.02$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.02$ ) ve koruyucu allel ve alt tipleri olarak kabul edildi. İstanbul (109) ve Ankara (138) merkezli çalışmada DR\*13 koruyucu allel kabul edilirken, Karadeniz (126) merkezli yayın bizim çalışmamızı desteklemektedir. Benzer şekilde Asya popülasyonu ile ilgili bir meta-analizde DRB1\*0403, \*0701, \*1101 ve \*1405 allelleri Asya'lı RA'lı hastalarda kontrollerden daha az sıklıkta saptanmış ve bu allellerin RA'dan koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür (141). Bizim çalışmamızla benzer şekilde İspanya'da Yelamos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da DRB1\*0402 ve \*07 RA için negatif risk faktörü olarak belirtilmiştir (142). Ancak yine de DRB1\*0402 ve \*0403'e 'koruyucu' diyebilmek için daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı bireye ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bizim bölgemizde saptadığımız koruyucu alleller Ankara ve İstanbul bölgelerinden farklı olsa da diğer birçok çalışmayla benzerlik göstermektedir. Bulgularımızda hastalığa sebep olan alleller ve alt tipler 'ortak epitop' hipotezine uygundur. Aynı şekilde koruyucu alleller de negatif yüklü amino grup asitlerin yer aldığı ortak bir epitop taşımaktadır.

Asya popülasyonu ile ilgili bir metaanalizde; Asya popülasyonunda DRB1\*1001 allelinin RA'lı hastalarda kontrollere göre daha fazla sıklıkta olduğu gösterilmiş (141). Benzer şekilde Akdenizli RA hastaları da DRB1\*01 ve \*10 ile ilişkili bulunmuştur (143). Bizim yaptığımız çalışmada da DRB1\*10 ve \*1001 RA'ya yatkınlıkla anlamlı derecede ilişkiliydi ( $p=0.001$  ve  $p=0.005$ ). Buna karşın Fas (144), Kuveyt (145) ve Pakistan'da (142) yapılan çalışmalarda DR\*10 ile RA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ankara (138) ve Karadeniz (126) merkezli çalışmalarda DRB1\*01 ve \*0101 RA'ya yakınlıkla ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde Askenazi Yahudilerinde (142) ve çeşitli Kafkas popülasyonlarında (148-150) RA'nın patogeneğinde DRB1\*01'in rolü olduğu gösterilmiştir. Buna karşın bizim çalışmamızda DRB1\*01 ve alt tipi olan \*0101 hasta grubunda kontrol grubundan yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0.08$  ve  $p=0.1$ ). Yaptığımız çalışmayla paralel olarak Kuzey Macaristan'da yapılan bir çalışmada DRB1\*01 ve alt tiplerinin (DRB1\*0101, DRB1\*0102 ve DRB1\*0105) RA'ya yakınlıkta önemli bir rolü olmadığı gösterilmiştir (139).

Yaptığımız çalışmada bölgemizde DRB1\*08' in \*0801 ve \*0804 olmak üzere 2 alt tipine rastlandı. \*0801 RA hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla rastlanmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0.08$ ). Buna karşın Suudi Arabistan'da Al-Swailem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DRB1\*08 RA'ya yakınlıkla anlamlı bir ilişki saptanmıştır (151). Bununla birlikte birçok çalışmada da DRB1\*08' in RA'ya karşı koruyucu rolü olduğu belirtilmiştir (144). DRB1\*08 bazı yayınlarda RA'ya yakınlıkla ilişkiliyken, bazı yayınlarda da RA'dan koruyucu olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda da \*08'in hastalığa yakınlık ya da koruyuculukla ilişkisi saptanmadı. Sonuç olarak \*08 ve alt tipleri etnik gruplarda hastalıkla ilgili farklılıklar göstermektedir.

Hastalık aktivitesi ile HLA-DRB1 arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; Ankara merkezli çalışmada seropozitivite, fonksiyonel evre, ekstraartiküler tutulum ve radyolojik erozyon gibi hastalık şiddetini gösteren parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (138). Kuveyt'de yapılan bir çalışmada da seropozitivite arasında

ilişki saptanmamış; DRB1\*04 ile hastalığın eroziv ve noneroziv formları arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (145). Bunların aksine Fas' ta yapılan bir çalışmada DRB\*04 taşıyan hastalarda RF sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiş ve HLA genlerinin seropozitif erken RA'lı hastalarda önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (144). Benzer şekilde Kafkas popülasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda da HLADR\*01 (DRB1\*0101) ve HLADR\*04 (DRB1\*0401, \*0404, \*0408)'ün hastalığın şiddetinde esas rolü oynadıkları bildirilmiştir (152,153). Bizim çalışmamızda da birçok çalışmada olduğu gibi seropozitivite ve HLADRB1 allelleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte RA hastaları arasında yapılan analizde fonksiyonel evre ile bazı DRB1 allelleri (DRB1\*10 ve \*11) arasında ilişki bulundu. DRB1\*10 alleli iyi işlevsel durumla (evre 1-2) ilişkiliyken ( $p=0.03$ ), DRB1\*11 alleli ise kötü işlevsel durumla (evre 3-4) ilişkili olarak bulundu ( $p=0.02$ ). Bu veriler ışığında çeşitli popülasyonlarda HLADRB1 allelleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin farklılık gösterebileceğini söyleyebiliriz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1. SONUÇLAR

RA hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında;

1. RA hasta grubunda DRB1\*10 alleli kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ve hastalık ortaya çıkma riskini artırdıkları düşünüldü ( $p=0.001$ , OR:8.06).
2. RA grubunda DRB1\*07 ve DRB1\*11 allelleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ve koruyucu alleller olabilecekleri düşünüldü (sırasıyla  $p<0.001$ , OR:0.25 ve  $p=0.02$ , OR:0.53).
3. RA hastaları ve kontrol grubu arasında ne DRB1\*01 ne de DRB1\*04 allelleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
4. DR\*04 alt tiplerinden DR\*0401 ve \*0408 RA hastalarında anlamlı yüksek bulundu ve hastalık gelişme riskini artırdıkları düşünüldü (sırasıyla  $p=0.01$ , OR:10.69 ve  $p=0.04$ , OR:13.85).
5. RA grubunda DR\*04 alt tiplerinden DRB1\*0402 ve \*0403 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ve koruyucu alleller olabilecekleri düşünüldü (sırasıyla  $p=0.01$ , OR:0.26 ve  $p=0.02$ , OR:0.32).
6. RA grubunda DRB1\*10' in alt grubu olan \*1001 hastalığa yatkınlıkla istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliyken ( $p=0.005$ , OR:6.59); DRB1\*07' in alt tipi olan \*0701 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ve koruyucu allel olabileceği düşünüldü ( $p<0.001$ , OR:0.15)
7. DRB1\*10 alleli iyi işlevsel durumla (evre 1-2) ilişkiliyken ( $p=0.03$ , OR:10.46) ,

DRB1\*11 alleli ise kötü işlevsel durumla (evre 3-4) ilişkili olarak bulundu (p=0.02, OR:0.33).

8. HLADRB1 allellerinin seropozitiviteyle ilişkisi saptanmadı.
9. RA hasta grubunda hastalıkla ilişkili alleller ve hastalığa karşı koruyucu kabul edilen alleller ortak epitop hipotezine uygun bulunmuştur.

## **6.2. ÖNERİLER**

1. Kontrol grubunda DR\*11 koruyucu allelinin alt tiplerinin çalışılması.
2. Hastalık aktivitesi ve prognozuyla ilgili diğer parametrelerin HLADRB1 allelleriyle olan ilişkisinin araştırılması.
3. Non HLA genetik faktörlerin ve sitokinlerin hasta ve kontrol grubunda çalışılması.
4. Daha kesin kaniya varılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ve kontrol gruplarını içeren, prospektif ve uzun dönemli çalışmalardan elde edilebilecek daha açık kanıtlara ihtiyaç vardır.
5. Çevresel faktörlerin ve yukarıdaki önerilerin irdelenmesi hastalığın etyolojisinin daha iyi aydınlatılmasına katkı sağlayacağına inanıyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lipsky PE: Romatoid Artrit. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL(Eds), Harrison Romatoloji 16. baskı (Çeviri. Ed: Soy M), İstanbul, Nobel kitabevi, 2007, s: 85-86)
2. Nepom GT, Taurog JD: Major Doku Uygunluğu Kompleks. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL(Eds), Harrison Romatoloji 16. baskı (Çeviri. Ed: Soy M), İstanbul, Nobel kitabevi, 2007, s: 43)
3. Harris ED: Romatoid Artritin klinik özellikleri. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB(Eds), Kelley Romatoloji 7. baskı (Çeviri. Ed: Arasıl T), Ankara, Güneş kitabevi, 2006, s: 1043-1078.
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46.
5. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
6. Yenil O, Lâv I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumaforsch.* 1968;27:215-223
7. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol.* 2006;25(4):560-561
8. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arıkan V. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2005;24(3):212-214
9. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis*

Res. 2002;4 (Suppl 3):265-272.

10. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol.* 1986;13(5):899-902
11. Boki KA, Drosis AA, Tzioufas GA, et al: Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Reum Dis.* 52: 517, 1993.
12. Lipsky PE. Romatoid Artrit. In; Fauci AS.( Ed) HARRİSON Romatoloji. (Çev.Ed: Soy M,). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri.2007. ss: 85-104
13. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother.* 2006;60:656-62.
14. Edmonds JP: Rheumatoid arthritis in *Clinical Rheumatology*. Edited by Howe HS. Singapore, National Arthritis Foundation, 1997, pp. 54-111.
15. Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(5):717-727
16. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Serio B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev.* 2005;4:497-502
17. O'dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Goldman L,Ausiello D (Eds.). *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders Co; 2004. p.1644-54.
18. Çukurova N. Romatoid Artritli Hastalarda Kalp Tutulumunu Belirlemede Plazma Beyin Natriüretik Peptit Düzeylerinin Önemi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
19. Gümüşdiş G. Bağ dokusu hastalıkları: Romatoid artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil (Editörler). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası; 1999. s.269-78.

20. Balandraud N, Roudier J, Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2004;3:362-7.
21. Aho K, Heliövaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med* 2004;36:242-51.
22. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:169-74.
23. Corr M, Firestein GS: Innate immunity as a hired gun: But is it rheumatoid arthritis? *J Exp Med* 195:F33, 2002.
24. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.757-63.
25. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–911
26. Şenel S. Romatoid Artritli Hastalarda Anti-TNF Tedavinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Doku Doppler ve QT DispersiyonuYöntemleri ile Değerlendirilmesi (tez). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
27. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(Suppl 3):S39-44
28. Panayi GS. B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(Suppl. 2):ii3-ii7.
29. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003;5 (Suppl 4):S1-6.
30. Allen C, Elson CJ, Scott DG, Bacon PA, Bucknall RC. IgG antiglobulins in rheumatoid arthritis and other arthritides: Relationship with clinical features and other parameters. *Ann Rheum Dis* 1981;40(2):127-31.

31. Woolley DE, Tetlow LC. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 2000;2:65-74.
32. Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:372-378
33. Tchetverikov I, Kraan MC, van El B, Hanemaaijer R, Degroot J, Huizinga TW. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with alpha2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):128-30.
34. Ozsoy M.H, Altinel L, Basarır K, Cavuođlu A, Dincel V. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *TOTBID Dergisi* 2006; 3: 101-110.
35. Eren M. Romatoid Artrit Hastalarında Hastalık Aktivitesininin ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Anti-CCP antikorlarının Yeri (tez). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi; 2008.
36. Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol.* 2007;17(5):403-8
37. Mitchell R, İmmün Bozukluklar. In: Kumar, Cotran, Robbins. Robbins Basic Pathology 7<sup>th</sup> edition. Ceviri: Cevikbas U. Robins Temel Patoloji, 7. baskı, Cilt 2. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., 2003: 136-139.
38. Hatemi G, Yazıcı H. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Sci* 2006;2: 12-17
39. Hamuryudan V. Romatoid artrit. İliçin G, Biberođlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi 2003; s:2702-13.

40. Gordon DA, Hastings DE. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.765-80.
41. Gray S. Romatoid Artrit. In Edward D. Harris JR, Ralph C, Clement B (ed)s. Kelley's Textbook of Rheumatology. Ceviri: Arasil T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara: Gunes Kitabevi, 2006: 996-1078.
42. Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. Semin Cutan Med Surg. 2007;26(2):100-117
43. Williams FM, Cohen PR, Arnett FC. Accelerated cutaneous nodulosis during methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 1998; 39:359-62.
44. Dislen N. Romatoid Artrit. Akođlu T, Aral O, Calguneri M. Klinik Romatoloji'de. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996: 87-97.
45. Matteson EL, Turesson C. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology 4th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2008:773-783.
46. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin immunol 1999;92:153-160.
47. Bozkurt M. Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilitte Nörosensorial İşitme Kaybı (tez). Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
48. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Pathophysiology 2005;12(3):153-65.
49. Reiter M F, Boden S D: İnflammatory disorders of the cercival spine. Spine Dec 15 23:

2755-2766, 1998.

50. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-2.
51. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2004;18(5):631-45.
52. Pinals RS. Felty's syndrome. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (Eds.). *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1101-4.
53. Birrell FN, Isaacs JD. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, Mereland LW (Eds.). *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.1195-1205.
54. Keser G. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Sci* 2006;2(25):31-34.
55. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S69-76.
56. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:59-64.
57. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgun Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochemistry* 2006;39:961-5.

58. Chatham WW, Blackburn WD. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, Mereland LW (Eds.). *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.1207-26.
59. Ehrenfeld M, Penchas S, Eliakim M. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. Recurrent arterial thromboembolism and death. *Ann Rheum Dis* 1977;36:579-81.
60. Wolheim FA: Rheumatoid arthritis in *Oxford Textbook of Rheumatology* edited by Isenberg DA pp: 1004-1019, 1998.
61. Resnick D, Niwayama G, Rheumatoid arthritis and the seronegative spondyloarthropathies: Radiographic pathologic concepts. In Resnick, Niwayama G(Eds). *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 2 edition W.B. Saunders Company. Philadelphia. 894-952, 1988.
62. Vreugdenhil G, Baltus CAM, Van eijk HG, Swaak AJG: Anemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 29: 105-110, 1990.
63. Lackner K J, Shclosser U, Lang B, Scmitz G: Auto antibodies against calpastatin in rheumatoid arthritis: epitope mapping and analysis of patient sera. *Br J Rheumatol*, 37: 1164-1171, 1998.
64. Borg AA: Antibodies to cytokines in inflammatory arthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 27: 186-195, 1997.
65. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-319
66. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81

67. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916-20.
68. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-57.
69. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):975-9.
70. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-45
71. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):347-56.
72. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):55-62.
73. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 15;59(6):762-84.
74. Genovese MC, Harris ED: Romatoid Artritinin Tedavisi. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB(Eds). *Kelley Romatoloji*

7. baskı (Çeviri. Ed: Arasıl T), Ankara, Güneş kitabevi, 2006; s: 1079-1100.
75. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90:859-65.
76. Patrono C: Non steroidal antiinflammatory drugs. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH Eds. *Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008, p. 403-10
77. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-77.
78. Lipsky PE, van der heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Antitumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group *N Engl J Med* 343(22): 1594-1602, 2000.
79. Weinblatt ME, Kremer JM; Bankhurst AD, et al: A trail of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumtoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340: 253-259, 1999.
80. Van der Heijde DM, vanRiel PL, Nuver-Zwart IH, et al: Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8646): 1036-1038.
81. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495-505
82. Turkiewicz AM, Moreland LW. Romatoid Artrit. In: Bartlett SJ ed. *Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi*, 3. baskı, çev. ed. Dinç A, Romatoloji Eğ. ve Araş.

Derneği, 2007: 157-167.

83. Infliximab (package insert). Malvern, Penn, Centocor, 2002.
84. Maini RN, Breedweld FC, Kladen JR, Smolen JS; Davis D, Macfarlane JD, et. Al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552-63.
85. Puttini PS, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF- $\alpha$ , rheumatoid arthritis, and heartfailure: a rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev* 2005;4:153-61.
86. Choy EHS, Kingsley GH, Panayi GS: Immunotherapies: T and B cell, In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH Eds. *Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008, p. 481-86.
87. Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell regulation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 212-7
88. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Marcus Koeller, Michael H Weisman, Paul Emery. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.
89. Mevorach D, Paget AS. Romatoid artrit, In: Paget AS, Gibofsky A, Beary JF Eds. *Romatoloji ve Klinik Ortopedi El Kitabı, Türkçe Çeviri Ed. Yazıcı Y, Erkan D, İnce E.* 4. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, sf. 192-229
90. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-1315.
91. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature* 1999; 401:921-3.
92. Male D. T-cell receptors and major histocompatibility complex molecules. Roitt I,

- Brostoff J, Male D, editors. Immunology. 6th ed. New York: Mosby; 2001. p. 91-189.
93. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M, editors. Immunobiology. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.
94. Dakva K. Her Yerde Karşımda Nedir Bu HLA Tiplendirimi? XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu.
95. Gülmezoglu E, Ergüven S. Doku uygunluk antijenleri. İmmünoloji. Ankara: Hacettepe-Tas Kitapçılık; 1994. p.29-40.
96. Lengrand L, Lathrop GM, Marcelli-Barge A ve ark. HLA-DR Genotype Risks in Seropositive rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 1984; 36:690-9.
97. Tiwari L and Trasaki PJ. HLA and Disease Associations, New York: Springer Verlag 1985.
98. Stasynty P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. New Eng J Med 1978; 298:869-71.
99. Walton K, Dyer PA, Grennan DM ve ark. Clinical features auto-antibodies and HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985; 12:233-6.
100. Gran JT, Husby G, Thorsby E. The association between rheumatoid arthritis and the HLA antigen DR4. Ann Rheum Dis 1983; 42:292-6.
101. Stastny P, Rheumatoid arthritis, in Histocompatibility Testing 1980. Edited by Terasaki PI, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 1980; 681-6.
102. Brautbar C, Naparstek Y, Yaron M ve ark. Immunogenetics of rheumatoid arthritis in Israel. Tissue Antigens 1986; 28:8-14.
103. Nichol FE, Woodrow J C . HLA-DR antigens in Indian patients with rheumatoid

arthritis. *Lancet* 1981; 1:220-1. *T Klin*

104. Gonzalez-Gaz MA, Garcia Porruac, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31 (6) 355-60.
105. Willkens RF, Hansen JA, Malmgren JA ve ark. HLA antigens in Yakima Indians with rheumatoid arthritis. Lack of association with HLA-DW4 and HLA-DR4, *Arthritis Rheum* 1982; 1435-9.
106. Harvey J, Lotze M, Bias WB ve ark. Heterogeneity of HLA-DRw4 in a Chippewa population (abstract). *Arthritis Rheum* 1980; 23:688.
107. Ueno Y, Iwaki Y, Terasaki PI ve ark. HLA-DR4 in Negro and Mexican rheumatoid arthritis patients. *J Rheumatol* 1981; 804-7.
108. Maeda H, Jugi T, Mitsui H ve ark. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis in Japanese people. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:299-302.
109. IRSG ve Saruhan Direskenli G: Shared Epitope 'Homozigosity' is Strongly Associated with RA patients in Turkey. *British Journal of Rheumatology*.
110. Gibofsky A, Winchester RJ, Patorroyo M ve ark. Disease associations of the Ia-like human allo-antigens, contrasting patterns in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1978; 148:1728-32.
111. McMichael A J, Sasazuki T, Mc Devitt HO ve ark. Increased frequency of HLA-Cw4 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20:1037-42.
112. Strom H, Moller E. HLA and rheumatoid arthritis: as study of five families. *Tissue Antigens* 1981; 18:92-100.
113. Oilier W, Silman A, Gosnel N ve ark. HLA and rheumatoid Arthritis: an analysis of

- multicase families. *Dis Markers* 1986; 4:85-98.
114. De Jongh BM, Westedt ML, De Vries RRP ve ark. Genetic heterogeneity of rheumatoid arthritis, *dis Markers* 1986; 4:29-33.
  115. De Jongh BM, Van Romunde LKJ, Valkenburg HA ve ark. Epidemiological study of HLA and GM in rheumatoid arthritis and related symptoms in an open Dutch population. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:613-9.
  116. A Swiss collaborative study; final report. Swiss Federal Commission for the Rheumatic Diseases, Subcommittee for Research. HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis, *Rheumatol. Int* 1986; 6:89-92.
  117. Bardin T, Ligrand L, Navesu B ve ark. HLA antigens and sero-negative rheumatoid arthritis, *ann Sheum Dis* 1986; 44:50:3.
  118. Reviron D, Foutrier C, Guist S, ve ark: DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis in Southern France. *European Journal of Immunogenetics* 28, 83-87 2001.
  119. Karr RW, Rodey G E, Lee T ve ark. Association of HLA-DRw4 with rheumatoid arthritis in black and white patients. *Arthritis and Rheumatism* 1980; 11:1241-43.
  120. Jaraquemada D, Oilier W, Awad J ve ark. HLA and rheumatoid arthritis: a combined analysis of 440 British patients. *Ann Rheum dis* 1986; 45:627-36.
  121. Nuotio P, Nissila M, Ilonen J. HLA-D antigens in rheumatoid arthritis and toxicity to gold and penicillamine. *Scand J Rheumatol* 1986; 15:255-8.
  122. Gran JT, Hassby G, Thorsby E. HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:241-5.
  123. Griffin AJ, Wooley P. HLA-DR antigens and disease expression in rheumatoid arthritis.

Ann Rheum Dis 1984; 43:218-21.

124. Panayi GS, Wooley P, Batchelor JR. Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations, and toxic reactions to drugs. Br Med J 1978; 2:1326-28.
125. Gladman DD, Anhorn KA. HLA and disease manifestations in rheumatoid arthritis- a Canadian experience. J Rheumatol 1986; 13:274-6.
126. Alemdaroğlu E. Romatoid Artritli Hastalarda HLA-DRB1 Allel Dağılımı ve HLA-DRB1\*04 Alt Gruplarının Belirlenmesi (tez). Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2009.
127. Newton JL, Harney SMJ, Wordsworth BP and et al; A review of MHC genetics of rheumatoid arthritis. Genes and Immunity 5:151-157, 2004.
128. Gümüşdiş G. Bağ dokusu hastalıkları: Romatoid artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil (Editörler). Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası; 1999. s.226.
129. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000, 43(1):30-7.
130. Huizinga TW. Genetics in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003, 17(5):703-16.
131. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1978, 298(16):869-71.
132. Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002, 4(suppl 3):265-72.
133. Dieude P, Cornelis F: Genetic basis of rheumatoid arthritis Joint Bone Spine 72: 520-

526, 2006.

134. Orozco G, Rueda B, Martin J: Dossier: rheumatoid arthritis: Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 60: 656-662, 2006.
135. Harney S, Wordsworth BP: Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 60: 465-473, 2002.
136. Kochi Y, Suzuki A, et al: Genetic of rheumatoid arthritis. Underlying evidence of ethnic differences. *Journal of Autoimmunity* 32: 158-162, 2009.
137. Newton JL, Harney SMJ, Wordsworth BP and et al: A review of MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes and Immunity* 5: 151-157, 2004.
138. Kınıklı G, Ateş A, Turgay M, Akay G, Kınıklı S, Tokgöz G. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2003;32:277–280.
139. Kapitany A, Zilahi E, Szanto S, Szücs G, et al. Association of Rheumatoid Arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1051: 263–270, 2005.
140. LAIVORANTA-NYMAN, S., T. MOTTONEN, R. HERMANN, *et al.* HLA-DR-DQ haplotypes and genotypes in Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 63: 1406–1412, 2004.
141. Jun KR, Choi SE et al. Meta-analysis of the Association between HLA-DRB1 Allele and Rheumatoid Arthritis Susceptibility in Asian Populations. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 973-80.
142. Yelamos J, et al. Association of HLA-DR4-DW 15 (DRB 1\*0405) and DR10 with Rheumatoid Arthritis in a Spanish Population. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 36, No. 6 (June 1993).
143. BOKI, K.A., G.S. PANAYI, R.W. VAUGHAN, *et al.* 1992. HLA class II sequence

- polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR shared epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum.* 35: 749–755.
144. Atouf O, et al. HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population. *Joint Bone Spine* 75 (2008) 554-558.
  145. Alsaeid K, Alawadhi A, Al-saeed O, et al. Human leukocyte antigen DRB1\*04 is associated with rheumatoid arthritis in Kuwaiti patients. *Joint Bone Spine* 2006;73.62-5.
  146. Hameed K, Bowman S, Kondeastis E, et al. The association of HLADRB genes and the shared epitope with rheumatoid arthritis in Pakistan. *Br J Rheumatol* 1997; 36,1184-8.
  147. DE VRIES, N., K.S. RONNINGEN, M.G. TILANUS, *et al.* 1993. HLA-DR1 and rheumatoid arthritis in Israeli Jews: sequencing reveals that DRB1\*0102 is the predominant HLA-DR1 subtype. *Tissue Antigens* 41: 26–30.
  148. LAIVORANTA-NYMAN S, *et al.* 2004. HLA-DR DQ haplotypes and genotypes in Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 63: 1406–1412.
  149. GORMAN, J.D., E. DAVID-VAUDEY, M. PAI, *et al.* 2004. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50: 3476–3484.
  150. VAN JAARSVELD, C.H.M. H.G. OTTEN, J.W.G. JACOBS, *et al.* 1998. Association of HLA-DR with susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis: reevaluation by means of genomic tissue typing. *Br. J. Rheumatol.* 37: 411–416.
  151. Al-Swailem R, Al-Rayes H, Sobki S, Arfin M, Tariq M. HLA-DRB1 association in Saudi rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* (2006) 26: 1019–1024.
  152. WEYAND, C.M., K.C. HICOK, D.L. CONN & J.J. GORONZY. 1992. The influence of HLADRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 117:

801–806.

153. GREGERSEN, P.K., J. SILVER & R.J. WINCHESTER. 1987. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30: 1205 –1213.