



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM CGRP
(CALCİTONİN GENE-RELATED PEPTİDE) DÜZEYLERİNİN
HASTALIK TAKİBİNDE YERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MERVE DEDE AKPINAR

DÜZCE-2022



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM CGRP
(CALCİTONİN GENE-RELATED PEPTİDE) DÜZEYLERİNİN
HASTALIK TAKİBİNDE YERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MERVE DEDE AKPINAR

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. SAFİNAZ ATAĞLU

DÜZCE-2022

ÖNSÖZ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda geçen asistanlık eğitimim sürecinde ve tezimin hazırlanmasında bana her zaman destek olan; hastalarına olan yaklaşımını ve hekimliğini kendime örnek aldığım, değerli bilgi ve tecrübeleri ile her konuda yanımda olduğunu hissettiğim; tez danışmanım, Anabilim Dalı Başkanımız, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Safinaz ATAÖĞLU'na,

Asistanlığımın son dönemlerinde eğitimime olan katkıları nedeniyle kendimi şanslı hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Tuba ERDEM SULTANOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Rumeysa SAMANCI'ya,

Tezimin istatistiksel analiz kısmında verdiği destek için Prof. Dr. Şengül CANGÜR'e,

Tezimin laboratuvar kısmında verdiği destek ve asistanlık eğitimim boyunca fikirleri ile daima yanımda olduğu için Doç. Dr. Merve ALPAY'a,

Yalnızca bir çalışma arkadaşı olmaktan ziyade birlikte çok güzel anılar biriktirdiğim, birlikte çok şey öğrendiğim ve ayrı ayrı her birini tanıdığım için şanslı olduğumu hissettiğim asistan arkadaşlarım başta olmak üzere kliniğimizde bir aile olarak çalıştığımız tüm hemşire, fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, sekreter ve personellerimize,

Bugün olduğum insan olabilmem için koşulları ne olursa olsun her türlü imkânı yaratan, sevgileriyle sarıp sarmalayan, her konuda teşvik eden ve daima arkamda duran, önce iyi insan olmam adına bana rol model olan, var olma sebebim biricik aileme,

Tıp fakültesi öğrenimim boyunca, mecburi hizmetim süresince ve TUS'u kazanmak için çabaladığım günlerde, hayatlarının inziva dönemine geldikleri halde fedakârca benimle gecelerini gündüzlerine katan canım anneannem ve büyükbabama,

Varlıkları hayatımın en büyük ikinci şansı olan, asistanlık ve tez sürecimde, tecrübesiz olduğum annelik yolculuğumda kendilerinden önce beni düşünerek yanımda olan, ilk günden beri beni kızları olarak gören kıymetli ikinci aileme,

Hayattaki en büyük şansım, yol göstericim, desteğim, sevgili eşim Burak Akpınar'a,

En büyük hayalim, yaşamımın anlamı, biricik kızım Işık Akpınar'a ve tüm romatoid artrit hastalarına içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışma, Düzce Üniversitesi BAP – 2022.04.03.1272 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.

01/12/2022

Merve DEDE AKPINAR

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı romatoid artrit (RA) hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) düzeylerini belirlemek, RA'da serum CGRP düzeylerinin hastalık takibindeki yeri ve hastalık aktivitesiyle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18-65 yaş arası ACR/EULAR 2010 RA Tanı Kriterleri'ne göre RA tanısı konan 80 hasta (60 kadın, 20 erkek; yaş 51.2 ± 9.9) ve 40 sağlıklı kontrol (30 kadın, 10 erkek; yaş 50.9 ± 7.1) alındı. Romatoid faktör (RF) ve/veya anti-siklik sitrüllemiş peptid antikor (anti-CCP) pozitif olan hastalar seropozitif, negatif olan hastalar seronegatif olarak gruplandırıldı. RA hastalarının 40'ı seronegatif, 40'ı seropozitif. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Hasta grubunda hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla Disease Activity Score 28 (DAS-28) kompozit hastalık aktivite indeksi, sağlık değerlendirme anketi (HAQ), vizüel analog skala (VAS), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ölçüldü. Serum CGRP düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: RA hastalarında ölçülen median serum CGRP düzeyi (91.1 pg/ml), kontrol grubuna (40.8 pg/ml) göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulundu ($p < 0.001$). Median serum CGRP düzeyi seropozitif hastalarda (118.7 pg/ml) seronegatif hastalara (66.1 pg/ml) göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0.017$). Hasta ve kontrol grubunu ayıran CGRP değeri için en uygun cut off değeri ROC analizi sonucu %70 sensitivite ve %87,5 spesifite ile 61.78 pg/ml olarak bulundu (AUC: 0.839 $p < 0.001$). Aktif RA'lı hastalarda serum CGRP, CRP, ESH, HAQ, VAS-Hasta, VAS-Hekim değerleri remisyonadaki RA hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.001$). CGRP, CRP, ESH değerleri, DAS-28 aktivitesi (remisyon-aktif) üzerine etkili faktörler olduğu bulundu. CGRP, CRP ve ESH değerlerindeki artış, DAS-28'e göre hastalığın aktif olma odds oranını sırasıyla 1.012 , 2.295 ve 1.083 kat arttırdığı belirlendi ($p < 0.05$). Hastaların CGRP değeri ile DAS-28, HAQ, VAS-Hasta ve VAS-Hekim

değerleri arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı ($p=0.001$, $p=0.006$, $p<0.001$, $p=0.001$). CGRP ile CRP, ESH, hastalık süresi, yaş ve sabah tutukluluk süresi arasında ilişki bulunamadı. RF pozitif olan hastalarda CGRP değeri, negatif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0.012$). DAS-28'e göre remisyon ve aktif gruplarını ayıran CGRP değeri için en uygun cut off değeri ROC analizi sonucunda %65,3 sensitivite ve %77,4 spesifite ile 91.45 ng/ml olarak bulundu (AUC: 0.750, $p<0.001$).

Sonuç: CGRP'nin RA hastalarında yüksek bulunması RA patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir. CGRP düzeyleri ile seropozitiflik ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanması CGRP'nin RA'daki önemini arttırmaktadır. CGRP RA'nın tanısında, takibinde ve aktivitesinin belirlenmesinde işlevsel rol oynayabilir.

Anahtar sözcükler: Romatoid Artrit, CGRP, Hastalık aktivitesi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine serum calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients compared to healthy controls, and to investigate the place of serum CGRP levels in RA in the follow-up of disease and its relationship with disease activity.

Material and Method: A total of 120 people between the ages of 18-65 participated in the study; 40 healthy controls (30 females, 10 males; age 50.9 ± 7.1 years) and 80 patients (60 females, 20 males; age 51.2 ± 9.9 years) diagnosed with RA according to the ACR/EULAR 2010 RA Diagnostic Criteria were included. Patients who were positive for rheumatoid factor (RF) and/or anti-cyclic citrullized peptide antibody (anti-CCP) were grouped as seropositive and negative patients as seronegative. Of the RA patients, 40 were seronegative and 40 were seropositive. Demographic data and anthropometric measurements of the patient and control groups were recorded. Disease Activity Score 28 (DAS-28), health assessment questionnaire (HAQ), visual analog scale (VAS), erythrocyte sedimentation rate (ESH) and C-reactive protein (CRP) values were measured to determine disease activity in the patient group. Serum CGRP levels were studied by enzyme-linked immunosorbent assay method.

Findings: The median serum CGRP level (91.1 pg/ml) measured in RA patients was statistically significantly higher than the control group (40.8 pg/ml) ($p < 0.001$). Median serum CGRP level was significantly higher in seropositive patients (118.7 pg/ml) than seronegative patients (66.1 pg/ml) ($p = 0.017$). The most appropriate cut-off value for the CGRP value separating the patient and control groups was 61.78 pg/ml with 70% sensitivity and 87.5% specificity as a result of ROC analysis (AUC: 0.839 $p < 0.001$). Serum CGRP, CRP, ESH, HAQ, VAS-Patient, VAS-Physician values were found to be significantly higher in patients with active RA compared to RA patients in remission ($p < 0.001$). CGRP, CRP, ESH values were found to be effective factors on DAS-28 activity (remission-active). It was determined that the increase in CGRP, CRP and ESR values increased the odds ratio of being active 1.012, 2.295 and 1.083 times, respectively, according to DAS-28 ($p < 0.05$). A significant correlation was found between the CGRP values of the patients and the values of DAS-28, HAQ, VAS-

Patient and VAS-Physician ($p=0.001$, $p=0.006$, $p<0.001$, $p=0.001$). No correlation was found between CGRP and CRP, ESR, disease duration, age, and morning stiffness. CGRP value was found to be significantly higher in RF positive patients than in negative patients ($p=0.012$). According to DAS-28, the most appropriate cut-off value for the CGRP value that separates the remission and active groups was 91.45 ng/ml with 65.3% sensitivity and 77.4% specificity as a result of ROC analysis (AUC: 0.750, $p<0.001$).

Conclusion: The high CGRP in RA patients suggests that it may play a role in the pathogenesis of RA. The significant relationship between CGRP levels and seropositivity and disease activity increases the importance of CGRP in RA. CGRP may play a functional role in the diagnosis, follow-up and determination of the activity of RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, CGRP, Disease activity

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR:.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
EKLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. RA tarihçesi ve epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Patogenez ve patoloji.....	8
2.1.5. Klinik bulgular.....	14
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	25
2.1.7. Radyolojik Bulgular ve Görüntüleme Yöntemleri.....	26
2.1.8. Tanı	31
2.1.9. Tedavi	34
2.1.10. Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi ve İzlem.....	44
2.2 Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid (CGRP).....	46
2.2.1 Tanım ve tarihçesi.....	46
2.2.2. CGRP sentez ve yapısı.....	46
2.2.3. CGRP'nin periferik ve merkezi dağılımı.....	49
2.2.4. CGRP reseptörleri.....	49

2.2.4. CGRP reseptörü aracılı hücre içi sinyal yolları	51
2.2.5. CGRP'nin fizyolojik etkileri.....	52
2.2.6. CGRP'nin Nörojenik İnflamasyondaki Rolü.....	53
2.2.7. CGRP ve Artrit	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	55
3.2. CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) Düzeyinin Belirlenmesi.....	57
3.3. İstatistiksel Analiz	61
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKÇA.....	83
8. EKLER.....	108

SİMGELER VE KISALTMALAR:

AC: Adenylate Cyclase

ACR : American College of Rheumatology

AFR : Akut Faz Reaktanları

AM: Adrenomedullin

Anti-CCP : Anti Siklik Sitrülenmiş Peptid Antikor

APRIL: A Proliferation-inducing Ligand

BAFF: B-cell Activating Factor

CRP : C-reaktif Protein

CGRP : Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (Calcitonin Gene-related Peptide)

CLR : Calcitonin Like Receptor

CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

DAS-28 : Disease Activity Score 28

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DIF : Distal İnterfalangeal

DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

DRG : Dorsal Root Ganglion

EHA : Eklem Hareket Açıklığı

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

FCRL3: Fc Receptor-Like Protein 3

FMS: Fibromiyalji Sendromu

HAQ : Sağlık Değerlendirme Anketi

HEK293: Human Embryonic Kidney 293

IV: İntervenöz

GIS: Gastrointestinal Sistem

GK : Glukokortikoidler

GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

HLA : Human Leukocyte Antigen

IL : Interlökin

JAK: Janus Kinase

MAPK : Mitogen-activated Protein Kinase

MHC : Major Histocompatibility Complex

MKF : Metakarpofalangeal

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTF : Metatarsofalangeal

MTX : Metotreksat

NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa B

NGF : Nerve Growth Factor

NO : Nitrik oksit

NSAİİ : Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

OA : Osteoartrit

OE: Ortak Epitop

PA : Posteroanterior

PADI: Peptidil Arginine Deiminase

PG : Prostaglandin

PIF : Proksimal İnterfalangeal

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

PsA : Psöriatik Artrit

PTPN22: Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22

RAMP: Receptor activity modifying protein

SC : Subcutan
SF : Sinoviyal Fibroblast
SM: Sinoviyal Makrofaj
SP : Substance P
SSZ: Sulfasalazin
RA : Romatoid Artrit
RAMP : Reseptör Aktivitesini Değiştiren Protein
RCP : Receptor Component Protein
RF : Romatoid Faktör
ROÜ : Reaktif Oksijen Ürünleri
Th : Yardımcı T hücre
TGF-β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TME: Temporomandibuler eklem
TNF: Tumor Necrosis Factor
TNF-α : Tumor Necrosis Factor Alpha
TrkA: Tropomiyozin Reseptör Kinaz A
TRPA 1: Transient Receptor Potential Ankyrin 1
TRPV 1 : Transient Receptor Potential Vanilloid 1
USG : Ultrasonografi
VAS : Vizüel Analog Skala
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1. Romatoid Artrit gelişiminden sorumlu genler
- Tablo 2. Romatoid Artrit İnflamasyonunda Aktif Rol Alan Hücresel Sitokinler
- Tablo 3. Romatoid Artritte en sık tutulan eklemler
- Tablo 4. Romatoid Artrit'in ekstraartiküler bulguları
- Tablo 5. Romatoid Vaskülitin çeşitli formları
- Tablo 6. Romatoid Artrit'de Radyolojik Evrelendirme
- Tablo 7. Romatoid Artrit'te görülen erken ve geç görüntüleme bulguları
- Tablo 8. 1987'de Yeniden Gözden Geçirilmiş RA Sınıflandırma Kriterleri
- Tablo 9. ACR/EULAR 2010 RA için Sınıflandırma Kriterleri
- Tablo 10. DMARD Sınıflandırması
- Tablo 11. ACR 2021 RA tedavisinde öneriler
- Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikler açısından karşılaştırması
- Tablo 13. Hasta grubunda RA ile ilişkili özelliklerin dağılımı ve DAS-28 ESH, HAQ, CCP ve RF bulgularının incelenmesi
- Tablo 14. Hastaların aldıkları tedavi türü ile kullandıkları ilaçlar
- Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarının CGRP düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 16. Seronegatif ve seropozitif gruplarının CGRP düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 17. Kontrol grubuna göre hasta grubun CGRP düzeylerinin ROC analizi ile cut-off değer belirlenmesi
- Tablo 18. Hastaların DAS-28'in gruplara göre sosyodemografik, laboratuvar ve klinik özellikleri arasındaki farklılıkların incelenmesi
- Tablo 19. Hastaların DAS-28'in gruplara göre ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi
- Tablo 20. DAS-28 ESH aktivitesi üzerine etkili faktörlerin incelenmesi
- Tablo 21. Hastaların CGRP değerleri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi
- Tablo 22. RF, Anti-CCP, ANA ve sigara kullanımının CGRP düzeylerine etkisi
- Tablo 23. DAS-28 ESH remisyon ve yüksek aktivite gruplarının CGRP düzeylerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 24. DAS-28 gruplarının CGRP düzeylerinin RF, anti-CCP ve ANA ile ilişkisi

Tablo 25. Hastaların CGRP değerlerinin DAS-28 gruplarına ilişkin cut-off değerinin incelenmesi

Tablo 26. Hastaların CGRP ile belirlenen cut-off değerlerine göre grupların belirlenen kriterler arasındaki farklılıklarının incelenmesi

Tablo 27. Hastaların CGRP ile belirlenen cut-off değerlerine göre grupların hastalık kriterleri arasındaki farklılıklarının incelenmesi

Tablo 28. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarının CGRP düzeyi üzerine etkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal eklem yapısı ve Romatoid Artrit'e ait eklem yapısı

Şekil 2. Romatoid Artrit patogenezi

Şekil 3. Romatoid Artrit'e bağlı el tutulumu

Şekil 4. RA'da el eklemlerinin radyografi bulguları

Şekil 5. RA'da atlantoaksiyal subluksasyona ait radyografi bulguları

Şekil 6. İnsan, Rat ve Fare CGRP alfa CGRP ve β -CGRP izoformlarının aminoasit dizilimleri

Şekil 7. CALC 1 geninin işlenmesi ya öncelikle tiroidde kalsitonin sentezine ya da duyu nöronlarında alfa CGRP oluşumuna yol açar.

Şekil 8. CGRP reseptörleri ve hücre içi sinyal yolları

Şekil 9. Seyreltme basamakları

Şekil 10. İnsan CGRP konsantrasyonu ile absorban eğrisi

Şekil 11. CGRP düzeyi için çalışılan ROC analiz grafiği

Şekil 12. DAS-28 gruplarını ayıran CGRP düzeyi için çalışılan ROC analiz grafiği

EKLER DİZİNİ

EK 1. Etik Kurul Onay Formu

EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK 3. ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri

EK 4. Romatoid Artrit Hasta Bilgi Formu

EK 5. DAS-28 Hastalık Aktivite Ölçeği

EK 6. Sağlık Değerlendirme Anketi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), primer olarak eklemleri tutan, kıkırdak ve kemik hasarı yaparak deformitelere yol açan, eşlik eden eklem dışı tutulumlar ile önemli morbidite ve disabiliteye neden olabilen kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1). RA'nın etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamasına rağmen çevresel faktörlerin genetik yatkınlıkla birleşmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (2).

RA'nın prevalansı %0,5-1'dir (3). Hastaların yaklaşık %50-70'inde sinovit belirgin olana kadar, sinsi bir başlangıç görülmektedir. Dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen hastalığın, ilerleyen dönemlerinde deformitelerin gelişmesi ilerleyici sakatlığa, erken ölüme ve sosyal yüklere yol açarak hem birey hem de toplum için önemli bir yük oluşturmaktadır (4).

RA'lı hastaların erken tanı ve ayırıcı tanısında, hastalık aktivitesi takibinde romatoid faktör (RF) ve anti siklik sitrüllemiş peptid antikör (anti-CCP) çok önemli bir rol oynamaktadır (5). RA'da tanı ve hastalık takibinde en sık kullanılan laboratuvar testler C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi hastalığa spesifik olmayan akut faz reaktanlarıdır (AFR) (6). Ancak hastaların önemli bir kısmında günlük pratikte kullanılan biyobelirteçler negatif olarak saptanabilmektedir (5).

Hastalığın geniş bir hasta grubunu etkilemesi, etyopatogenezin halen aydınlatılamamış olması, hastalık tanı ve takibinde kullanılan biyobelirteçlerin kısıtlı olması hastalıkla ilişkili yeni biyobelirteçler aranmasına neden olmaktadır.

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) 37 aminoasitten (aa) oluşan, sinir sisteminde yaygın olarak bulunan özellikle C ve A-delta duyu liflerinde lokalize bir nöropeptittir (7). CGRP'nin insan vücudunda sentezlenen iki izoformu vardır. Yaygın adlandırma ile α -CGRP ve β -CGRP denilen bu iki izoform 11. kromozomdaki iki farklı gen bölgesinden sentezlenir (8). Yapılan çalışmalar CGRP'nin kas iskelet ağrısına ve inflamasyona doğrudan eşlik ettiğini göstermektedir (9).

CGRP immünoreaktif duyu sinirlerinin eklem sinoviyumunda, periostta ve subkondral kemikte lokalize olduğu gösterilmiştir (9,10). CGRP ve spesifik reseptörleri, eklem afferentlerinde eksprese edilir. CGRP'nin eklemdaki periferik etkilerinin hem inflamasyona hem de eklem afferent duyarlılığına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (11). Periferik CGRP salınımı, akut vazodilatasyon etkisi ile kronik inflamasyonun temel özellikleri olan endotelial hücre proliferasyonu ve anjiogenezin takip ettiği sinovyal vasküler hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanır (12). Artrit oluşumunu takiben reseptör up regülasyonu gerçekleşir. Bu bilgiler doğrultusunda CGRP'nin normalden kalıcı sinovit geçişine ve nosiseptif duyarlılaşmaya önemli katkıları olabileceği düşünülmektedir (13).

Literatür taramaları sırasında pek çok çalışmada migren başta olmak üzere osteoartrit (OA), fibromiyalji sendromu (FMS) gibi hastalıklarda ölçülen CGRP seviyeleri ile somatik, viseral, nöropatik ve inflamatuvar ağrı arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (14,15). İnflamatuvar ve mekanik kökenli kas iskelet sistem ağrıları olan hastalarda plazma, sinovyal ve beyin omurilik sıvısında artan CGRP seviyeleri bildirilmiştir (16).

Çalışmalar, RA'da kalıcı sinovite geçişleri önlemek ve nosiseptif sensitizasyondaki artışı baskılamak için CGRP'yi hedef alarak kalıcı inflamasyonun önlenebileceğini ve artrite bağlı ağrının hafifletilebileceğini ortaya koymaktadır (13)

Bu çalışmanın amacı, RA tanılı hastalarda CGRP'nin inflamasyondaki rolünü, seronegatif ve seropozitif subgruplardaki farkını ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

RA, eklem sinoviyumunun inflamatuvar değişiklikleri ile karakterize, beraberinde eklem dışı bulguların eşlik edebildiği, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, ciddi sakatlığa neden olabilen, kronik inflamatuvar multisistemik bir hastalıktır (4). ‘**Rheumatoid Arthritis**’ teriminin kökeni yunanca ‘akış’ anlamına gelen *rheuma* kelimesinden gelmektedir. ‘Arthritis’ eklem anlamına gelen *arthros* kelimesinden gelir ve eklem iltihabını ifade eder (17). RA özellikle simetrik diartrodial eklemleri tutarak etkilenen eklemin sinoviyumunu hedef alır. Sinovit neticesinde eklem kıkırdağında ve kıkırdak çevresi kemik dokuda erozyonlar yaparak eklemlerde deformitelere neden olur, aynı zamanda eklem ve eklem dışı tutulumları ile ilerleyici sakatlığa, erken ölüme ve sosyal yüklere yol açabilen bir hastalıktır (18).

2.1.2. RA tarihçesi ve epidemiyolojisi

Artritin tarihi milattan önce 4500’lü yıllara dayanmaktadır. Amerikan yerlilerine ait iskeletlerde artrit bulguları saptanmıştır. RA ile ilgili en erken referans olarak kabul edilen tanımlamalar ise milattan önce 460-370 yıllarında Hipokrates tarafından yapılmıştır. Hipokrates bu hastalığı ‘sıra gözeterek birden fazla eklemi akut tutan, ölüme yol açmayan, gençlerde yaşlılara göre daha agresif seyreden, şiddetli eklem ağrısı yapan ateşli bir hastalık’ olarak tanımlamıştır (19).

RA’ya ait modern tıp tarafından kabul edilen ilk açıklama, Fransız doktor Augustin Jacob Landré-Beauvais’in 1800 yılındaki tezinde bulunur. O zamanlar bilinen diğer hastalıklarla açıklanamayan, şiddetli eklem ağrısı olan bir kısım hastaya ‘‘Primary Asthenic Gout’’ adını verdiği hastalık tanısı koymuş, RA’yı gut ile ilişkili bir hastalık olarak sınıflandırmıştır (20).

RA terimi ilk kez Batı Londra Hastanesinde romatolog olan Sir Alfred Baring Garrod tarafından 1859 yılında yayımlanan kitapta kullanılmıştır (21). 19. yüzyıl ortalarında Alfred Baring Garrod gut hastalığında kanda ürik asit yüksekliğini tespit ederek gut hastalığını diğer artrit formlarından ayırdı. 1940 yılında Waaler RA'lı hastaların serumlarında daha sonra Romatoid Faktör adını alan bir faktör tanımladı (22). 1987 yılında RF American College of Rheumatology (ACR) tarafından RA'nın laboratuvar kriterlerine dahil edildi (23).

RA hem birey hem de toplum için önemli bir yük oluşturan kronik bir hastalıktır. Bireysel yük kas iskelet sistem tutulumuna bağlı fiziksel işlev kaybından, sosyoekonomik yük ise doğrudan tıbbi tedavi maliyetlerinden ve dolaylı olarak fonksiyonel sakatlığa bağlı çalışma kapasitesinin azalmasından kaynaklanır (24).

RA prevalansı %0,5 ile %1 arasında görülmekle birlikte görülme sıklığı kuzey yarım küreden güney yarım küreye belirgin bir azalma göstermektedir (25). Pozitif aile öyküsü RA riskini kabaca 3 ile 5 kat arttırmaktadır, tek yumurta ikizlerinde saptanan sıklık artışı da patogenezdeki genetik alt yapının önemini açığa çıkarmaktadır (26). RA görülme sıklığı açısından cinsiyet ayrımı olan bir hastalıktır. Kadın/erkek oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (27). Geç başlangıçlı RA'da kadın/erkek oranı birbirine yaklaşmaktadır. Hastaların büyük bir çoğunluğu 35-50 yaş arasındadır (28).

2.1.3. Etiyoloji

RA genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır.

Genetik faktörler: Yapılan aile çalışmaları genetik bir yatkınlık olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda dizigotik ikizlerde RA görülme olasılığı %2-5, monozigot ikizlerde ise bu oran %30-50 düzeylerine çıkmaktadır (29). RA'lı hastaların yaklaşık %10'unun 1. dereceden etkilenmiş bir akrabası vardır. Monozigot ikizlerde görülen RA konkordansı göz önüne alındığında genetik dışında başka etkenlerin de etiyopatogenezde önemli rol oynadığı görülmesine rağmen, genetik faktörlerin, RA'da hastalığa yatkınlığın yaklaşık %60'ını açıkladığı düşünülmektedir (30).

Genetik risk faktörleri içerisinde en önemli risk faktörünün sınıf II major histocompatibility complex (MHC) alleli olan human leukocyte antigen (HLA)-DR4 ve ilişkili alleller olduğu saptanmıştır. HLA antijenleri 6. kromozomda yer almaktadır. HLA sınıf II loküste bulunan DR alleleri 10 farklı grupta bulunur. RA ile en kuvvetli bağlantı HLA-DR4'ün alt grup alleli HLA-DRB1 (HLA-Class 2 Antigen D Related Beta Chain 1) ve alleleri arasında görülmüştür (31). RA ile ilişkisi bulunan bu allellerin özelliği sınıf II molekül zincirinin 3. hipervariabl bölgesindeki 70-74. aa'ların dizilişindeki farklılıktır. Bu bölge RA için artmış risk taşıyor gibi görünen HLA-B1 allelerini işaret etmek için **ortak epitop** (OE) olarak adlandırılır (32). Çalışma verileri RA yatkınlığının, sınıf II molekül özelliklerinden daha çok OE ile bağlantılı olduğunu gösterir (33). HLA genlerinin RA'daki genetik yatkınlıkla bağlantısının %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir (34).

HLA dışı genlerle ilgili yapılan araştırmalarda, lenfositlerde antijen reseptör iletişimde rol alan bir fosfataz olan protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22), B hücre aktivasyonunun regülasyonuna katılan bir molekül olan Fc receptor-like protein 3 (FCLR3), proteinlerde sitrülünün arjinine dönüşümüne katkıda bulunan bir enzim olan peptidil arginine deiminase (PADI) 4 ve T hücre aktivasyonunun regülasyonunda rol alan bir molekül olan cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA4), bazı popülasyonlarda RA'da yatkınlığa neden olan genler olarak tanımlanmıştır (31). Bu genler içerisinde PTPN22'nin pek çok ülkede yapılan kohort çalışmalarıyla, RA'da yatkınlık geni olduğu kanıtlanmıştır (35,36).

RA ile ilişkili PTPN22 geninde 1858 pozisyonunda tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. PTPN22 lenfoid spesifik fosfataz adlı, hematopoetik dokulardan eksprese edilen bir proteini kodlar. PTPN22'nin T hücre aktivasyonunda rol alması nedeniyle bu gendeki polimorfizm anormal T hücre aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu sebeple PTPN22 gen polimorfizmi RA ile birlikte birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol alır (37).

Yakın zamanlardaki analizlerde, günümüzde RA ile HLA-OE ve PTPN22 genleri olmak üzere 2 genin hastalığa yatkınlık yarattığı netlik kazanmıştır. Ancak popülasyonlara göre genetik yatkınlıkta farklılıklar saptanması ile ilgili veriler RA

patogenezinde heterojenik bir genetik yapı olduğunu göstermektedir (38). RA patogenezinden sorumlu genler Tablo 1’de özetlendi.

Tablo 1. Romatoid Artrit gelişiminden sorumlu genler

<u>MHC II genleri:</u>	<u>MHC I genleri:</u>	<u>MHC dışı genler:</u>
1) HLA-DR4: <ul style="list-style-type: none">• HLA-DRB1 *0401• HLA-DRB1 *0404• HLA-DRB1 *0405• HLA-DRB1 *0408• HLA-DRB1 *1301-02	<ul style="list-style-type: none">• HLA-A1• HLA-B8• HLA-C <p><u>MHC III genleri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• MICB 004	<ul style="list-style-type: none">• PTPN22• CD40• PADI4• FCRL3• CD244• CTLA4
2) HLA-DR2		
3) HLA-DR3		
4) HLA-DR5		
5) HLA-DR7		
6) HLA-DR9		
7) HLA-DR10		

Çevresel faktörler: RA’da etkinliği kanıtlanmış tek çevresel faktör sigaradır (29). Sigara, sitrulinize olmuş proteinlerin artışını indükler ve anti-CCP antikor oluşumunu artırır (39). Sigaranın bu etkisi sigara içenlerde yapılan çalışmalarda anti-CCP antikor düzeylerinin yüksek bulunması sonucu saptanmıştır (40). Sigara dumanının proinflatuvar sitokin üretimini arttırdığı ve antiinflatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle uyarılmış T hücreleri tarafından salınan, artan tumor necrosis factor alpha (TNF- α) aktivitesi bulunmuştur. RA riskinin, 10 paket-yılı aşan sigara içimi ile önemli ölçüde arttığı, sigarayı bıraktıktan sonra bile uzun yıllar RA riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (41).

RA patogenezinde oksidatif stres ve reaktif oksijen ürünleri (ROÜ), intraselüler sinyalizasyonda görev alarak inflamasyonu şiddetlendir. ROÜ bu işlevi inflamatuvar genlerin ekspresyonunda rol alan nükleer faktör kapp B (NF-kB) aktivasyonu üzerinden gerçekleştirir (42).

Romatolojik sorguda birçok hastada, hastalık başlangıcıyla bağlantılı enfeksiyon anamnezine rastlanır. Mycobacterium Tuberculosis, Proteus Mirabilis, Escherichia Coli, Epstein-Barr Virus, Parvovirus 19 gibi pek çok patojenin hastalık başlangıcında rol aldığı ileri sürülmüştür. Ancak eklem dokularında ve kan

örneklerinde herhangi bir mikroorganizma ya da DNA kalıntılarına rastlanmamıştır, buna rağmen RA patogenezinde en önemli çevresel faktörlerden biri olarak enfeksiyon gösterilmektedir. Çalışmalar spesifik bir mikroorganizmadan ziyade zaman içinde birikmiş enfektif olayların kümülatif sonuçlarına odaklanmaktadır. Bu birikim self-toleransın kırılmasına yol açarak undiferansiye artrit tablosuyla başlangıca sebebiyet verir, bu tablo ise klinik RA'ya ilerler. Bu sürecin klinik tablonun gelişmesinden yıllarca önce başlamış olması, patojenin tespitine imkân vermemektedir (39,43). RA ile bağlantılı otoantikörlerin klinik tablodan 6-10 yıl önce pozitif olması bu görüşü kanıtlar niteliktedir (44).

RA etyopatogenezinde potansiyel patojenik çevresel faktörler arasında mikroorganizmalar ve özellikle intestinal flora bakterilerinin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (45). RA'lı hastaların florasında Bifidobacteria, Bacteriodes Fragilis, Porphyromonas, Prevotella, Clostridium Coccoides gibi intestinal flora bakterilerinin azaldığı tespit edilmiştir (46). Bu veriler doğrultusunda gastrointestinal sistem (GİS) florasındaki bazı bakterilerin yetersizliğinin aritrojenik bakteriyel antijene karşı immün yanıtı değiştirebileceği düşünülmektedir (38).

RA ile ilişkisi olduğu düşünülen bir diğer flora ise ağız florasıdır. Hastalık ile periodontal enfeksiyon arasında bir bağlantı tanımlanmıştır (47). Etken olarak özellikle porphyromonas gingivalis üzerinde durulmaktadır. P.Gingivalisin peptidleri sitrulinize eden PADI enzimine sahip olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır (48).

Proteus Mirabilis de RA patogenezinde suçlanan ajanlardan biridir. Etken ile HLA-DR alleleri arasındaki moleküler benzerliğin hastalık ile arasındaki ilişkiyi açıklayan patolojik mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir (49).

Cinsiyet ve endokrin faktörler: RA kadınlarda yüksek prevalansa sahip bir hastalıktır. Gebelik sürecinde dramatik iyileşme gösterirken, postpartum dönemde alevlenmelerle seyretmektedir. Tüm bu bulgular patogenezdaki nörohormonal immün mekanizmaların önemine işaret eder (50). RA'lı kadınların hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde serum adrenal androjen seviyesinin örneğin; dehidroepiandrosteron (DHEA)'nın düşük olduğu bilinmektedir. Gebelikte yükselen DHEA, kortizol, östrojen, progesteron ve norepinefrin düzeyleri yardımcı T hücreleri

(Th) tip 2 lenfositleri artırır ve hastalık aktivitesini baskılar. Gebelikte RA'da sinoviyal sıvıda polimorfonükleer lökositlerde (PMNL) fonksiyon azalır. RA'da patolojik olaylar humoral immüniteden çok hücreli immünite aracılığıyla ortaya çıktığından; gebelikte Th1 sitokin paterninden uzaklaşılması RA'lı hastalar da yarar sağlayabilir ve süreçte geçici olarak hastalık düzelebilir (51).

Prognoz kadınlarda daha kötüdür. Kadınlarda RA, daha hızlı ilerler, daha ciddi seyrederek, erkeklere oranla daha düşük remisyon oranları gösterir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte östrojen yüksek seviyelerde RA'yı stimüle ederken, düşük dozlarda inhibe etmektedir (52). Östrojenin immün cevabı arttıran, androjenin ise immün cevabı baskılayan etkileri bilinmektedir. RA çalışmalarında androjen düşüklüğü saptanması cinsiyet seçimini açıklar (53).

2.1.4. Patogenez ve patoloji

T hücreleri, RA patogenezinde anahtar rol oynar. Sinoviyumda infiltrasyon yapan başlıca hücreler T hücreleri ve makrofajlardır. Th hücreler Th1 ve Th2 olmak üzere iki tiptir. RA'da esas T lenfositler Th1 tipindedir, başlıca fenotipi CD4+ ekspres eden hücrelerdir. CD4+T hücreleri, CD8+T hücrelerine göre daha baskındır, sıklıkla HLA-DR+ makrofajlara ve dendritik hücrelere çok yakın olarak bulunur (54).

Romatoid sinoviyumdaki esas T hücre topluluğu, postkapiller venüller etrafında toplanan hücrelerin büyük kısmını oluşturan CD4+ bellek T hücrelerinden oluşmaktadır. Th hastalıkla ilişkili sitokin profili, Th1 kaynaklı proinflamatuvar sitokin repertuarı kapsamlı olarak açıklanmaktadır. T hücre kontrol mekanizmaları RA'lı hastalarda yetersiz bulunmuştur, yani Th1 kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin belirgin etkilerine karşı, antiinflamatuvar Th2 fonksiyonları yetersiz kalmaktadır (55).

T hücrelerinin eklem yıkımına yol açan karmaşık hücre- mediatör ilişkilerine karıştıkları anlaşılmıştır. Th1 hücreleri osteoklastların farklılaşma ve fonksiyonlarını arttırarak kemik destruksiyonuna neden olurlar (56).

Günümüzde RA'nın mikroorganizma kökenli antijene karşı T lenfosit yanıtıyla başladığı düşünülmektedir. Antijen sunan hücre yüzeyindeki HLA molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid, T hücre reseptörü tarafından tanınmakta ve oluşan bu

kompleks, T hücrelerini uyararak sitotoksik yanıt, sitokin salınımı ve otoantikor yapımı gibi çeşitli efektör yanıtların başlamasını sağlamaktadır (57).

Spesifik T hücre sitokinleri; Interlökin (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-6, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF), IL-17 olarak bilinmektedir (37). Aktif T lenfositler tarafından üretilen, majör Th1 sitokini olan IL-17 son yıllarda önem kazanmıştır. IL-17 kuvvetli bir sinoviyal fibroblast (SF) uyarıcısı olarak bilinmektedir, SF'lerden IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını stimüle ederek inflamasyonu şiddetlendirir (58).

B hücreleri, RA patogenezinde otoantikorların oluşumuna yol açmaları nedeniyle önemli rol oynamaktadır. B lenfositler otoantikor yapımını plazmositlere proliferasyon olarak gerçekleştirir. Sinoviyum, B-cell activating factor (BAFF), A proliferation-inducing ligand (APRIL), IL-6 ekspresyonu yoluyla B hücrelerinin işlevsel kalabilmeleri için sitokinden zengin bir ortam sağlar. B hücreleri tarafından yapılan RF ve anti-CCP hastalığın erken tanısı, hastalık aktivitesi takibi, tedavi düzenlenmesi gibi birçok aşamada kilit noktada yer alır. RF, humoral immünitenin kanıtı olarak görülür. Antikor yapımı, immün kompleks oluşumuna, kompleman aktivasyonuna sonuç olarak da granülosit göçüne neden olur (59).

B hücre reaksiyonunun T lenfositlerinden üretilen çeşitli sitokinlerle başlayabileceği gibi self proteinlere karşı otoreaktif olabileceğine ait kanıtlar da bulunmaktadır. Otoreaktif antikorların patogeneze katkısı ise immün kompleks oluşumuna ve kompleman fikse edebilmelerine bağlanmaktadır (60).

RA patogenezinin kronik inflamatuvar sürecinde B lenfositlerin etkinliği, B hücre belirteci CD20'ye karşı monoklonal antikor olan rituksimab tedavisindeki gözlemlere dayanmaktadır. Tedavi ile B lenfositlerinde hızla azalma, RF titrelerinde düşme, inflamasyonun belirti ve bulgularında kısmi düzelme olmuştur (61).

Toll-like Reseptörler (TLR), mikrobiyal ürünlerin spesifik tanınmasını sağlayarak doğal immünyetede önemli rol oynayan moleküllerdir (62). RA patogenezinde TLR'nin, NF-kB ve mitogen-activated protein kinase (MAPK) gibi hücrelerel sinyalizasyon mediatörlerini aktive ederek IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin yapımına neden oldukları ve bu yol ile doğal immünyeteyi aktive ettikleri

kanıtlanmıştır (63). RA'lı hastaların sinoviyumunda TLR2, TLR3, TLR4 reseptörlerin eksprese edildikleri saptanmıştır (64). Bu ekspresyonu yapan majör hücreler ise SF'dir. SF aracılı hücrel aktivasyon sonucu TLR'ler SF'lerin apoptozisine yol açar. SF'lerin yoğun apoptozise uğraması sonucu sinoviyal hiperplazi hızlanır (65-67).

Sinoviyal Makrofajlar (SM), inflame sinoviyal membranda ve kartilaj pannus bileşkesinde yoğun olarak bulunur. SM'lerin inflamasyonu başlatan değil, inflamasyonu şiddetlendiren hücreler olduğuna inanılmaktadır (68). Klas-II HLA moleküllerinin aşırı ekprese olmasına yol açarak; proinflamatuvar sitokinleri, regülatuvar sitokinleri, büyüme faktörlerini, kemokin ve kemoaktifleri sekrete ederek patogeneizde rol alır (69).

Makrofaj kaynaklı proinflamatuvar sitokinler içerisinde en iyi bilineni TNF- α 'dır. İnflamasyon sürecinde sitokinlerin, adezyon moleküllerini, prostagladin (PG) E2, kollojenaz ve kollajenlerin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (70).

IL-1'in RA patogenezinde TNF- α 'dan sonra ikincil etkin mediatör olduğuna inanılmaktadır (70). Başlıca CD14+ makrofajlardan üretilen IL-1, metalloproteaz ve kollajenaz yapımını indükleyerek kemik rezorbsiyonunu şiddetlendirir (71,72).

Çift etkili sitokinler olan IL-6 ve TGF- β 'de SM kökenli sitokinlerdir. AFR'leri salgılatan IL-6 özellikle akut hastalıkta en etkili sitokindir (73). TGF- β matriks yapım ve yıkımını kontrol ederek hem kırıkta hasarını hızlandırır, hem de bu hasardan korur (74).

Sinoviyal Fibroblastlar ile ilgili güncel bilgiler, bu hücrelerin RA patogenezinde oldukça aktif rol oynadığını göstermektedir (31). Sinoviyumda dōşeyici tabakada ve kemik ile kırıkta arasındaki yüzeyde belirgin olarak bulunan bu hücreler iki farklı yolakla aktive olur. Birinci yolak makrofaj ve T lenfosit kaynaklı sitokinlerin uyarısıyla yürütölen sitokin bağımlı yolak, ikinci yolak ise eksternal bir uyarı olmaksızın self-regölasyon ile aktive olan yolaktır (75,76).

RA patogenezinde SF'ler kollejenaz ve katepsinler gibi eklem matriks yapılarını bozan bir dizi enzim üretir (29). T ve B lenfositlerin apoptozisini engeller (77). SF kaynaklı IL-16, CD4+ T hücre aktivasyonu yaparken, bir diğer SF kaynaklı

sitokin IL-6 ise B hücrelerinin plazma hücrelerine maturasyonunu sağlayarak T hücrelerinden bağımsız RF yapımında rol alır (72,78).

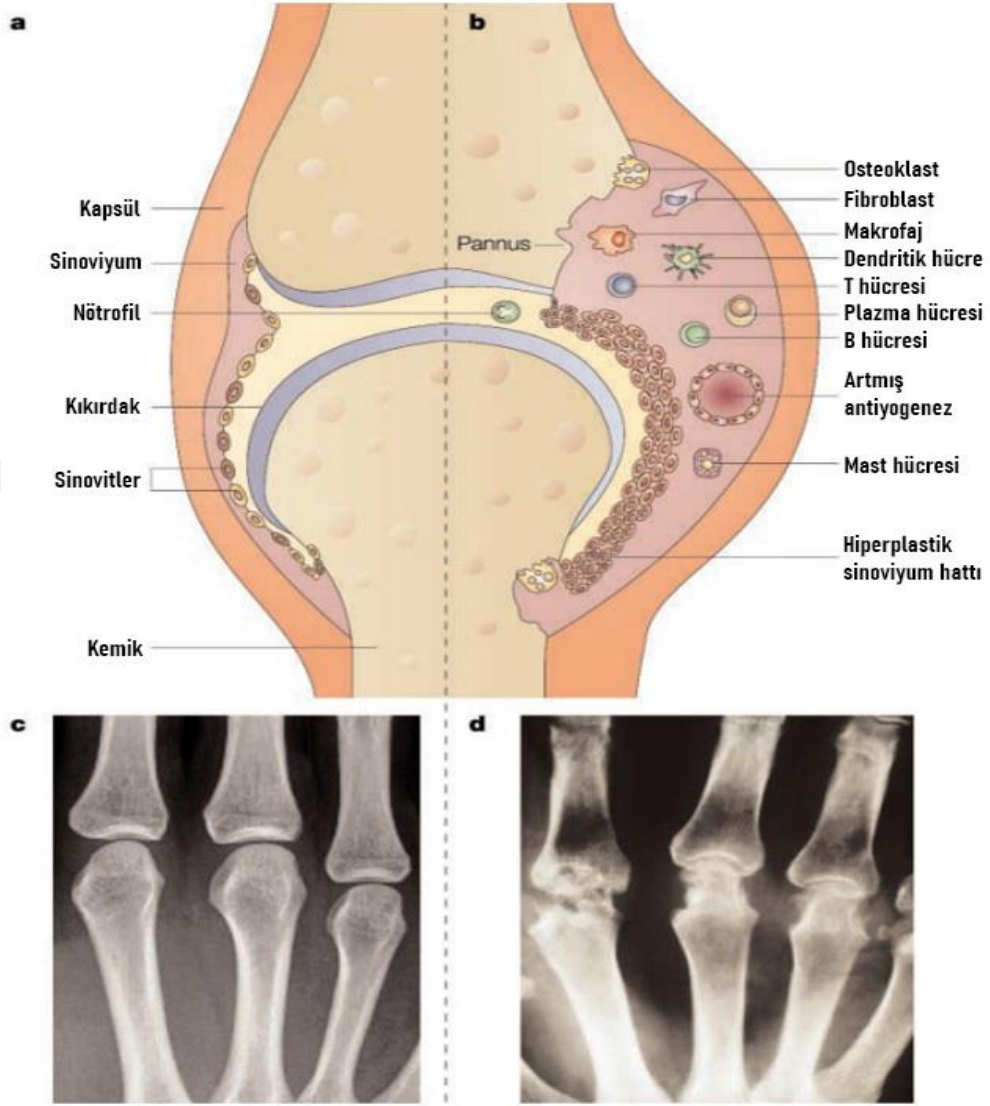
Nötrofiller, sinoviyumda az olmalarına rağmen sinoviyal kavitede hakim olan hücrelerdir. Eksudatif sinoviyal sıvı, mononükleer hücrelerden daha çok PMNL'leri içermektedir. PMNL'ler sinoviyal sıvıda immünkompleksleri sindirerek ROÜ'nün ve diğer inflamatuvar mediatörlerin artışına yol açar. Bu durum inflamasyonu şiddetlendirerek tabloyu belirginleştirir (30). RA inflamasyonunda aktif rol oynayan sitokinler Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Romatoid Artrit İnflamasyonunda Aktif Rol Alan Hücresel Sitokinler

<u><i>T Hücre Kaynaklı:</i></u>	<u><i>SM Kaynaklı:</i></u>	<u><i>SF Kaynaklı:</i></u>
<ul style="list-style-type: none">• IL-6• GM-CSF• IL-17	<ul style="list-style-type: none">• IL-1• IL-6• TNF-α• IL-8• IL-15• GM-CSF	<ul style="list-style-type: none">• IL-6• IL-8• IL-16• GM-CSF

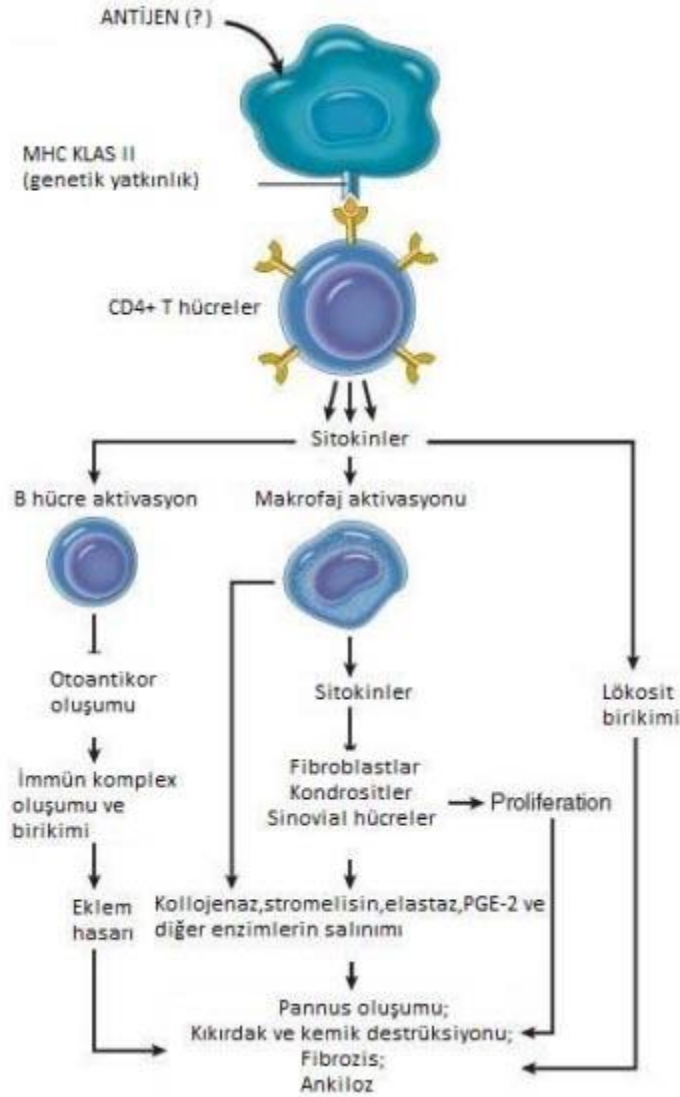
RA'da primer inflamasyon sinoviyumdadır. Anatomik olarak, normal sinoviyal membran iki tabakadan oluşur. Bunlar eklem aralığına bakan bazal membransız, ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. Normal intimal tabaka 1-3 sıra hücre içerir. Sadece hücreden oluşan intimal tabakada hücrelere arası boşluklar bulunur. Bu boşluklardan ve subintimal tabakadan sinoviyal sıvıya sıvı geçişi olur. İntimal tabakada 2 ana hücre tipi bulunur. Tip 1 sinovisit diğer adıyla fibroblast benzeri köpük hücrelerden hyaluronik asit sentezlenir. Bu hücrelerin diğer görevi inflamasyonda fagositoz yapmaktır. Hyaluronik asit sinoviyal sıvının ana maddesidir. Görevi eklemdaki sürtünmeyi önlemektir. Tip 2 sinovisit hücreler makrofaj benzeri hücrelerdir. Sinoviyumun subintimal tabakası damardan zengin, kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir. Lenfositler, plazmositler, lökositler inflamasyon sırasında sinoviyal sıvıya göç eder. Fizyolojik olarak sinoviyumun en önemli görevi sinoviyal sıvıyı salgılamaktır. Sinoviyal sıvı; subintima tabakasından gelen plazma, intima tabakasından gelen hyaluronik asit ile oluşan eklem kıkırdağını besleyen ve eklemin

sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı görev gören bir sıvıdır. RA'da intimal tabakada 8-10 tabaka hatta daha fazla hücre yığılması olur. Hastalığın erken döneminde, mikrovasküler hasar ve sinoviyumun etrafındaki hücrelerin sayısında artışa ek olarak mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu gözlenir. Subintimal bölge ise inflamatuvar hücreler ile infiltre olur. Bu hücreler CD4+ T lenfositlerin hakimiyetiyle birlikte T ve B lenfositler, makrofaj ve mast hücreler olarak sayılabilir. Bu yoğun hücresel infiltrat yeni kan damarları oluşumuyla yani angiogenesis ile sonuçlanır. Kolonlar halinde 'yüksek endotelial venüller' oluşur. Yeni oluşan kolonlar sayesinde inflamatuvar hücrelerin eklem infiltrasyonu kolaylaşır. Hücresel apoptozis ve şiddetlenen angiogenesis sinoviyum hiperplazisine neden olur, özellikle yüzeyde karakteristik villöz hipertrofi gelişir, ilerleyen dönemde sinoviyum ödematöz hal alır. Sinovyal membran eklem boşluğuna doğru ilerler, sinovyal hiperplazi hızlanır ve doku iskemisi oluşur. Lokal invaziv, katabolik bir doku olan **pannus** dokusu meydana gelir. Pannus, lenfosit, transforme olmuş mezenkimal hücreler, mast hücreleri, histiositler, makrofaj ve fibroblastlar içeren hiperplastik bir granülasyon dokusudur. Pannusdaki hücreler tarafından salgılanan sitokinler aracılığıyla metalloproteazlar ve osteoklastlar aktive olarak kemik ve kıkırdak yıkımına neden olur. SF, özellikle matrix metalloproteinaz yoluyla hasarı yönlendirir, doğrudan kıkırdak hasarına aracılık edebilir veya makrofajlarla birlikte sitokin salınımı yoluyla kondrosit aktivasyonunu ve doku katabolizmasını teşvik eder. IL-1, tumor necrosis factor (TNF) ve IL-17 bu açıdan özellikle önemlidir. Kemik hasarı, özellikle receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand, macrophage colony-stimulating factor ve TNF yollarının aracılık ettiği osteoklast aktivasyonunu etkileyen karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır (79). Periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir ve pannus komşu eklem kıkırdağına, subkondral kemiğe ve tendon kılıflarına saldırarak onları erozyona uğratar, eklemde kalıcı fibrozis ve ankiloz gelişebilir. RA'da sinoviyum içerisinde aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlarca salgılanan çok sayıda ürün bulunmaktadır. Bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimleri, RA'nın çeşitli patolojik ve klinik bulgularının gelişmesine yol açmaktadır (28,30,80). (Şekil 1,2)



Şekil 1. Normal eklem yapısı ve Romatoid artritli eklem yapısı

- Sağlıklı bireyin diz eklem yapısına ait şematik gösterim
- Romatoid artritli bir diz eklem yapısının şematik gösterimi
- Sağlıklı bireyin MKF eklem yapılarını gösteren direkt grafi
- Romatoid artritli MKF eklem yapılarını gösteren direkt grafi



Şekil 2. Romatoid Artrit Patogenezi

2.1.5. Klinik bulgular

Başlangıç şekli: RA karakteristik olarak kronik, simetrik bir poliartritir. Hastaların yaklaşık %50-70'inde sinovit belirgin hale gelene kadar, sinsi bir başlangıç gösterir. Başlangıç artiküler ya da sistemik semptomlardan biriyle olabilir. Haftalar veya aylar içinde yavaş ve sinsi bir şekilde başlayan halsizlik, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük ve hafif kas-iskelet sistem belirtileri tanıyı güçleştirir. Sinsi başlangıç el bilekleri, el eklemleri, ayak bilekleri ve ayaklar gibi küçük eklemleri etkileyen en yaygın başlangıç şeklidir. Hastalığın başlangıcında asimetrik tutulum görülse de ilerleyen dönemde simetrik tutulum kendini belli eder.

Hastaların yaklaşık %10-25'inde hastalık başlangıcı günler içerisinde gelişen akut poliartrit şeklindedir. Sıklıkla ileri yaş grubunu tercih eden bu başlangıç şeklinde eşlik eden ateş, lenfadenopati ve splenomegali görülebilir. Simetrik tutulum sinsi başlangıca göre daha az görülür. Subakut başlangıç şekli ise %15-20 hastada görülmektedir. Bu başlangıç şeklinde semptomlar günler veya haftalar içerisinde ortaya çıkar (30,38,81).

Eklem tutulumu: Başlangıçta eklemlerde inflamasyonun üç kardinal bulgusu olan şişlik, hassasiyet, ısı artışı vardır. İnflame eklemlerde, hareket ile artan ağrı ve tutukluk, yerleşmiş RA'nın en yaygın görülen bulgusudur. Bir saatin üzerinde süren sabah tutukluğu inflamatuvar artrit önemli bir belirtisidir. Eklem çevresinde tenosinovit, bursit gibi yumuşak doku şişlikleri bulunabilir. Çevre kaslarda zayıflık, atrofi ve tendon gevşemeleri sonucu eklemlerde subluksasyonlar gelişir.

İnflamasyon herhangi bir eklemi etkileyebilse de RA karakteristik olarak proksimal interfalangeal (PIF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF) ve el bileği eklemleri gibi belirli eklemleri tutar (28,30,38,81,82). RA'da sık tutulan eklemler Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. Romatoid Artritte en sık tutulan eklemler

Metakarpofalangeal	%90-95	Ayak bileği / subtalar eklem	%50-80
El Bileği	%80-90	Servikal Omurga(C1-C2)	%40-50
Proksimal İnterfalangeal	%65-90	Kalça	%40-50
Diz	%60-80	Dirsek	%40-50
Metatarsofalangeal	%50-90	Temporomandibuler eklem	%20-30
Omuz	%50-60		

RA'nın en erken ve yaygın tutulumlarından biri el eklemlerinin tutulumudur. Özellikle MKF, PIF ve el bilek eklemleri simetrik olarak tutulur. Distal interfalangeal (DIF) tutulumu ise nadir olarak seropozitif bazı vakalarda görülmektedir. Bunun nedeni olarak DIF eklemlerdeki sinoviyumun diğer eklemlere göre daha az oranda olması gösterilmektedir. Akut dönemde sinovitin varlığına bağlı olarak palpasyonla hassasiyet görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde PIF eklemlerdeki kollateral ligaman desteğinin azalmasına ve sinovitin derecesine bağlı olarak üç tip deformite gelişir; kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi (boutonniere deformitesi) ve MKF eklemlerde subluksasyon nedeni ile oluşan ulnar deviasyondur. PIF eklemlerde fleksiyon ve DIF eklemlerde hiperekstansiyona bağlı olarak gelişen deformiteye düğme iliği deformitesi (boutonniere deformitesi) denir. Kuğu boynu deformitesinde ise; DIF ve MKF eklem fleksiyonu, PIF eklem hiperekstansiyonu mevcuttur. MKF ve PIF eklemlerde volar subluksasyon ile birlikte ulnar deviasyon tipiktir. Kemik yapılarında meydana gelen şiddetli rezorpsiyona bağlı parmak boyları kısalmır, ciltte pilileşmeler oluşur (akordeon parmak).



Şekil 3. Romatoid Artrit'e bağlı el deformiteleri

El bilekleri sıklıkla tutulur. Tipik olarak ekstansör karpi ulnaris ve ekstansör digitorum communis kılıfları tutulmuştur. Ekstansör karpi ulnaristeki zayıflığa bağlı olarak el bileğinde radyal deviasyon görülebilir. Ulnar stiloid çevresinde sinovyal proliferasyon, hastalığın ilerlemesiyle radyoulnar ligamentin laksitesine yol açar. Sonuçta 'piyano anahtarı' deformitesi ortaya çıkar. Muayene esnasında başparmağın yaptığı baskı ile ulnar stiloid aşağı ve yukarı hareket eder (38,83).

Dirsek tutulumu hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak %20-65 arasında değişmekte, inflamasyonun en kolay tespit edildiği bölge olarak bilinmektedir. En erken bulgu ekstansiyon kaybıdır, hastalık aktivitesinin şiddetli olduğu vakalarda bilateral olecranon bursiti saptanabilir. Dirsek eklemının bir diğer önemi romatoid nodüllerin sıklıkla bu bölgede görülmesidir, ön kolun ekstansör yüzeylerinde ve olecranon gibi basınç noktalarında ortaya çıkma eğilimindedir.

Omuz eklem tutulumu glenohumeral eklem sinoviyumu ön planda olmak üzere bursalar ve rotator manşonları da etkiler. Sıklıkla görünür efüzyon olmamakla birlikte ağrılı eklem hareket kısıtlılığına neden olur. Glenohumeral eklemın efüzyonu gözle görülebilir ise 'omuz ped' işareti oluşur. Uzun süreli sinovit sonucu rotator kılıf kaslarında zayıflık ve rüptür gelişebilir (81-84).

RA'da omurga tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır. Servikal tutulum prevalansının %43-86 arasında değiştiği bildirilmiştir. Servikal omurga da en sık tutulum C1-C2 seviyesinde olup tüm RA hastalarının yarısında tutulum bu seviyede görülmektedir. C1-C2 subluksasyonunun en sık ve en erken semptomu oksiputa yayılan boyun ağrısıdır. Normal şartlarda transvers ligament bu eklemın stabilizasyonunu sağlarken, burada gelişen tenosinovit sonucu odontoid erozyonu ile birlikte transvers ligamandaki gevşekliğe bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Oksiputa yayılan ağrı, pareteziler, nörolojik muayenede hiperrefleksi, kafanın her an düşeceği hissi, patolojik reflekslerin varlığı ileri tetkiki gerektiren durumlardır (38,85).

Hastaların yaklaşık %50'sinde kalça tutulumuna ait radyolojik bulgular görülür. Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması ve hareket kısıtlılığı kalça eklemine tutulumunu gösterir. Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler. Kalça tutulumu olan RA hastalarının %5'inde asetabular protrüzyon saptanır. Kalça sinovitinde kasıkta ve kalça alt kısmında ağrı görülür (30,86).

Diz eklem tutulumu RA hastalarının %70-80'ninde görülmektedir. Eklem efüzyonu fizik muayene ile rahatlıkla saptanabilir. Diz tutulumunda genellikle semptomların başlamasından kısa süre sonra quadriceps kas atrofisi ortaya çıkabilir. Ekstansiyon kaybı da erken semptomlardandır. Fonksiyonel kayıp tedavi edilmezse agresif sinovitin geç belirtileri olan fleksiyon kontraktürleri ve valgus instabilitesi, sonuçta da yürüme patolojileri gelişebilir. Efüzyon orta ve ileri derecede olduğunda intrartiküler basınç belirgin olarak artar ve arka komponentlerde baker kisti adı verilen keseleşme meydana gelir. Bu kistlerin rüptüre olarak eklem sıvısının baldır içine yayılması ağrı, hassasiyet, şişlik, ısı artışı gibi derin ven trombozunu taklit eden bir klinik tablo ortaya çıkarabilir. Dizde ilerleyici sinovit artiküler kartilaj kaybına ve sekonder OA'ya neden olarak total diz artroplastisi gerektirebilir (38,82,83).

Progressif RA formlarında, hastalığın erken evrelerinde MTF eklem ve subtalar eklemlerde yaygın olarak tutulum görülebilir. Tibiotalar eklem daha az sıklıkla tutulma eğilimi göstermektedir. MTF eklemlerinin inflamasyonu ağrı, hassasiyet ve metatars başlarının subluksasyonuna yol açar. Subluksasyon sonucu PIF eklemlerde çekiç parmak deformitesi gelişebilir. MTF eklem tutulumunda ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Hastalar sıklıkla çakıl taşları üzerinde yürüyor hissinden şikâyet eder. RA hastalarının ayaklarında görülen en sık deformite pençe ayak başparmağı veya tetik parmağıdır. Tetik parmak MTF subluksasyonundan dolayı meydana gelen fleksör tendon baskısı nedeni ile oluşur (28,38,82).

Temporomandibuler (TME) eklem RA'da sıklıkla tutulur. Hastaların temel şikâyeti akut ağrı ve ağızlarını kapatmakta yaşanan zorluktur. Fizik muayenede TME palpasyonla hassastır ve eklem hareketi esnasında krepitasyon beklenir (81,83).

Ekstra Artriküler Bulgular (Tablo 4):

Cilt tutulumu: En sık görülen deri bulgusu subkutan romatoid nodül olup hastaların %20-35'inde görülür. En sık dirsek ekstansör yüzde görülen nodüller parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi basınç alanları üzerinde lokalizedir. Romatoid nodüllerin oluşum mekanizması tartışmalıdır. Bir görüş lokal bir vaskülit nedeniyle oluştuğunu düşünürken, ikinci görüş travma üzerinde durmaktadır (87). Nodüller ağrısız, sert, 2 cm'ye kadar çıkabilen ve büyük oranda alttaki periosta yapışık oval yuvarlak kitlelerdir. RF pozitifliği ile yakından ilişkilidir.

Tablo 4. Romatoid Artrit'in ekstraartiküler bulguları

<p><u>Sistemik Bulgular:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ateş• Lenfadenopati• Kilo kaybı• Halsizlik <p><u>Dermatolojik Bulgular:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Palmar eritem• Subkutan nodüller (%20)• Vaskülit <p><u>Göz Bulguları:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Keratokonjunktivitis sikka• Episklerit• Sklerit• Koroid ve retinal nodüller <p><u>Pulmoner Bulguları:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Plörezi• Romatoid nodüller• İntersitisyel akciğer hastalığı• Arterit <p><u>Kardiyak Bulguları:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Perikardit• Myokardit• Romatoid nodüller• Koroner vaskülit	<p><u>Nörolojik Bulguları:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Tuzak nöropatiler• Periferik nöropati• Mononöritis mülipleks• Atlantoaksiyel subluksasyon <p><u>Hematolojik Bulguları:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Splenomegali• Felty sendromu• Lenfomalar• Kronik hastalık anemisi <p><u>Diğer:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Amiloidoz• Malignite• Enfeksiyon• Osteoporoz• Hepatik bulgular• Renal hastalık
---	---

Seropozitif hastaların beşte birinde görülürken, seronegatif hastalarda daha nadir görülür. Nadiren akciğer, dalak, kalp gibi iç organlarda gelişebilir. Mikroskopik olarak palizatik dizilim gösteren makrofajlarla çevrili granülasyon dokusuyla sınırlı, santral fibroid nekrozun olabildiği patolojik yapılardır. Bu nodüller hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup ağır olgularda daha sıktır. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülebilir ve kaybolabilir. Fakat metotreksat (MTX) ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile nodüllerde büyüme olabildiği bildirilmiştir (88,89).

Göz tutulumu: RA'ya bağlı primer göz tutulumu %1'den daha azdır (29). Primer tutulum episklerit ve sklerit olmak üzere iki şekilde olur. Hafif ve geçici olan episklerit akut göz kızarıklığı şeklinde ortaya çıkan ağrılı bir tablodur. Hastalar gözde kum taneleri varmış gibi bir rahatsızlık hisseder, konjonktivitten farklı olarak sulanma beklenmez, selim seyirlidir, tedavisiz iyileşir. Gözün daha derin tabakalarını tutan, daha ciddi inflamatuvar bir durum olan sklerit ise daha nadir görülmekle birlikte akıntısız, ağrılı, koyu kırmızı renk değişikliği ile giden daha ciddi bir tablo olarak karşımıza çıkar. RA'lı olgularda %0.67-6.3'e varan oranlarda sklerit sıklığı rapor edilmiştir. Skleritin vaskülit, kronik artrit ve aktif eklem inflamasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sklerit tedavi edilmediği takdirde, bazen tedavi edilse dahi skleromalaziye ilerleyebilir (90,91).

Keratokonjunktivitis sikka, sjögren sendromunun bir komponentidir. RA'da en sık görülen göz tutulumu keratokonjunktivitis sikkadır, hastaların %10'nunda görülür (38). Kuru göz, yanma, yabancı cisim hissi ve mukoid akıntı gibi semptomların şiddeti aktif hastalık ile korelasyon göstermemektedir. RA'da ayrıca üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit de görülebilir (92).

Kardiyak tutulum: RA'da kardiyak tutulum granümatöz proliferasyon ve vaskülite bağlı olarak çeşitli formlarda ortaya çıkabilir. En sık kardiyak tutulumu perikardit şeklindedir. Perikardit çoğunlukla seropozitif, romatoid nodülü olan, erkeklerde görülür. Otopsilerde %50 olguda, asemptomatik hastalarda ise ekokardiyografi ile %50 oranında perikardiyal anormallikler ve effüzyon tespit edilmiştir. Çoğunlukla asemptomatiktir ve hastalık tedavi edilince geriler, ancak bazı hastalarda konstrüktif perikardite bağlı sağ kalp yetmezliği ve periferik ödeme neden

olabilir, nadiren de olsa kardiyak tamponada yol açabilir. Romatoid nodüllere bağlı lezyonlar miyokard ve kapaklarda hastalığa ait tutulum olarak karşımıza çıkabilir. Klinik bulguları ise kapak disfonksiyonları, ileti defektleri, granülomatöz aortit, koroner arterit bazen de kardiyomiyopatidir (93,94).

Hematolojik tutulum: En sık normokrom-normositer anemi görülür. Anemi multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. RA'lı hastalarda demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoetin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoetine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması nedeniyle kronik hastalık anemisi görülür. Hastaların %75'inde kronik hastalık anemisi görülürken, %25 kadarı demir tedavisine cevap verir (38). Kronik hastalık anemisinde makrofajlar tarafından fagosit edilen eritrosit kaynaklı demirin geri salınımı bozulmuştur. Demir metabolizması normal ya da artmış olmasına rağmen vücut demiri kullanamaz. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında ferritin konsantrasyonu yol gösterici olabilir. Ferritin konsantrasyonu 50 ng/ml'den düşük olduğu vakalarda demir eksikliği anemisi, 100 ng/ml'den düşük olduğu olgularda ise kronik hastalık anemisi düşünülebilir (95). TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direkt etki ederek anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Anemiye katkıda bulunan diğer faktör ise azalmış eritropoetin miktar ve cevabıdır. Daha az sıklıkla vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı makrositer anemi de gözlenebilir. RA'da aneminin derecesi hastalık aktivitesi ile koreledir.

Trombositoz aktif hastalığın sık görülen bir bulgusudur. RA'ya bağlı trombositoz demir eksikliği anemisine reaktif olarak gelişir. Trombositoz aktif sinovitli eklem sayısı ile koreledir. RA'da trombositopeni ilaç tedavisi veya Felty sendromu dışında nadirdir (92).

Aktif RA'da lenfadenopati sık görülür, fizik muayenede lenf nodları palpe edilebilir. Genellikle aksilla ve inguinal bölgede lokalize, mobil ve serttir. RA'da non-hodgkin lenfoma riski artar, en sık dev hücreli B cell lenfoma görülür (38,96).

Felty sendromu, RA'nın lenfadenopati, splenomegali, nötropeni ile seyreden bir şeklidir. Bu sendrom RF pozitif, romatoid nodülleri olan, hastalık süresi uzun

hastaların %1'inde görülür. Nadiren tabloya hepatomegali eklenebilir. Ateş yüksekliği, kilo kaybı ve hipersplenizm tablosu gelişmektedir. Tüm kan hücrelerinde azalma olmasına rağmen nötropeni daha belirgindir. Felty sendromlu hastalarda non-hodgkin lenfoma gelişme riski 13 kat artmıştır (97).

Hepatik tutulum: RA hastalarında ESH artışına, anemi ve trombositopeniye paralel olarak hastalıkla veya kullanılan medikal tedavilerle ilişkili karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanabilir (98).

Nörolojik tutulum: RA'da sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Tuzak nöropatileri sinovit şiddeti ile koreledir. En sık tutulan sinirler median, ulnar, tibialis posterior ve radyal sinirin posterior interosseöz dalıdır. Klorokin gibi ilaçlara bağlı periferik nöropati gelişebilir. Simetrik sensoriyal polinöropati, simetrik sensorimotor polinöropati, mononörit, mononöritis multipleks görülen tutulum şekilleridir. Santral sinir sistemi nadir tutulur. Vaskülit veya romatoid nodüllerin yerleşimine göre nörolojik bozukluklar gelişebilir. Ateş ve baş ağrısı ile giden diffüz granülamatöz pakimeningit nadir görülen bir tablodur. Atlantoaksiyal ve diğer seviyelerdeki subluksasyon veya luksasyonlar; baş-boyun ağrısı, vertebroziller yetmezlik, radikülopati veya myelopati bulgularına neden olabilir (38,99).

Amiloidoz ve renal tutulum: Böbrek tutulumu nadirdir. Olguların çoğunda tutulumun nedeni ilaç toksisitesidir. Özellikle non steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), siklosporin olmak üzere hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu böbrek hastalığına neden olabilir. En sık primer böbrek tutulumu mesengio proliferatif karakterde olan glomerülonefrittir (100). Uzun süren inflamatuvar süreç, AA tipi (sekonder) amiloidoz gelişimine neden olabilir. Yapılan çalışmalarda hastaların %5 kadarında AA tipi amiloidoz tespit edilmiştir. Sıklıkla nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkar ve Still hastalığının bir komponentidir. Bazen asemptomatik seyreder, hastalığı aktif döneminde serum amiloid A protein konsantrasyonu yüksek bulunmuştur, tanı renal biyopsi ile konulabilir. Sekonder amiloidoz kötü prognostik bir faktördür, 4 yıllık yaşam beklentisi %58'dir (101,102).

Pulmoner tutulum: RA'da akciğer tutulumu siktir ancak klinik bulgular silitir, erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir, %70 oranında plevral tutulum görülür, genellikle asemptomatiktir, plevral sıvı eksuda karakterindedir. Diğer eksuda karakterli sıvılardan glukoz düşüküğüünün (<25 mg/dl) olması ile ayırt edilir (98).

Parankimal pulmoner nodüller, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif hastalarda görülür, genellikle asemptomatik ve periferik yerleşimlidir, çapları 1cm'den 6-8 cm'ye kadar değişebilir. Nodüller kaviteleşebilir, plevral efüzyona ve bronkoplevral fistüle neden olabilir. Parankimal pulmoner soliter nodüllerde ayırıcı tanı için eksizyonel biyopsi yapılması önerilir. Nodüller hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ile sıklıkla geriler (98).

Parankimal tutulumda klasik örnek diffüz intersitisyel fibrozistir, ilk kez 1948'de tanımlanmış olup, en yaygın bulgusu, posteroanterior (PA) akciğer grafisinde bilateral baziller intersitisyel tutulumdur ve sıklıkla asimetriktir. Tutulum yama tarzı alveolar infiltrasyon şeklinde başlar ve daha sonra retikülonodüler paterne doğru ilerler. Klinik idiyopatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Erkek, seropozitif ve romatoid nodülü olanlarda ve sigara içen hastalarda daha sık görülür. Nefes darlığı ve egzersiz dispnesi tanımlayan hastalarda akciğer tutulumu araştırılmalıdır (103).

Nadiren hızlı ilerleyen, kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde pulmoner nodül, pnömokonyoz ile karakterize Kaplan sendromu, romatoid vaskülit sonucu gelişen ve ağır prognozla seyreden izole pulmoner arterit görülebilir. Tedavide kullanılan MTX, D-penisilamin, parenteral altın gibi ilaçlar da akciğer komplikasyonlarına yol açabilir (38).

Vasküler tutulum: Vaskülit, hastalık aktivitesi şiddetli ve RF titreleri yüksek olan hastalarda görülür. Hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilir, otopsi serilerinde %25-30 gibi yüksek oranlarda saptanır ancak, klinik olarak tespit edilen vaskülit daha az sıklıktadır. Risk faktörleri; erkek cinsiyet, yüksek titrede RF pozitifliği, eklem erozyonları, subkutan nodüller ve diğer ekstraartiküler tutulumlardır.

Tablo 5. Romatoid Vaskülitin çeşitli formları

- Distal arterit (hemorajiden gangrene kadar)
- Cilt ülserleri (pyoderma gangrenosum)
- Periferik nöropatiler
- Kalp, akciğer, bağırsak, böbrek, karaciğer, dalak, pankreas, lenf nodülleri ve testisleri içeren organ tutulumları
- Palpable purpura

Romatoid vaskülitin en sık görülen şekli kutanöz vaskülitir. Parmaklarda tırnak yatağı boyunca küçük infarktlar, palpable purpura ve peteşi şeklinde görülebilir. Küçük damar vaskülit, romatoid nodül gelişiminin ilk evresini oluşturur. Patolojik bulgular panarterit şeklindedir.

İkinci en yaygın tutulum, distal duyu ve motor nöropatisi olan periferik sinir tutulumu veya vasa vasorumun nekrotizan vaskülitinden kaynaklanan mononöritis multiplerdir. Vaskülitte bağlı iç organ tutulumu bağırsak, akciğer, kalp, dalak ve diğer organlarda görülebilir.

En korkulan komplikasyonlardan biri olan sistemik vaskülit ise vakaların %1'inden azında görülür. Uzun hastalık süresi, şiddetli hastalık aktivitesi, dekonstrüktif eklem hastalığı, romatoid nodüller ve yüksek titrede RF pozitif olan olgularda görülme ihtimali daha yüksektir (30,38,104,105).

Kas ve Kemik Tutulumu: Kaslarda güçsüzlük RA'lı hastalarda sık görülen bir sorundur. En sık neden eklem inflamasyonuna ve immobilizasyona sekonder gelişen kas atrofisine bağlı güçsüzlüktür. Beslenme problemleri, medikasyon ve nörolojik disfonksiyon da güçsüzlüğe katkıda bulunur. Hastalarda nadiren yüksek kas enzimleri, elektromiyografi bulguları ile tipik bir polimiyozit tablosu ortaya çıkabilir. Önemli diğer bir neden de kortikosteroide bağlı miyopatidir (106).

RA'da osteopeni veya osteoporoz görülebilir. Bu durum generalize olabileceği gibi inflamasyona bağlı olarak periartiküler demineralizasyon şeklinde de görülebilir. Generalize osteoporozun nedenleri arasında immobilizasyon, inflamatuvar süreç ve özellikle kortikosteroid kullanımı sayılabilir (107).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

RA tanısı için spesifik laboratuvar testleri yoktur, tanı, hastalık aktivitesi ve takibi için AFR sıklıkla kullanılır. CRP ve ESH gibi AFR'ler, inflamasyonu ve tedaviye yanıtı izlemek için de ölçülür. ESH ve CRP, radyografik progresyon ile de koreledir. Klinik olarak tedavi etkinliğini değerlendirmek ve remisyonu hedeflemek için bir araç olarak kullanılan disease activity score-28 (DAS-28) gibi hastalık aktivitesi kompozit skorlarına dahil edilmiştir (108). CRP hastalık aktivitesini objektif gösteren en iyi belirteçtir. İnatçı yüksek CRP değerleri eklem deksrüksiyonu ve eroziv hastalıkla ilişkilidir. ESH yüksekliği RA'ya özgü değildir, eritrosit sayısı, şekil ve büyüklüğünü etkileyen durumlarda yanlış pozitif çıkabilir (109-111).

RF, IgG'nin Fc kısmı ile reaksiyona giren bir otoantikordur. Normal popülasyonda %5-10 arasında pozitif olabilir ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. RA'da %70-80 oranında pozitif saptanır. RF IgM, IgA ve IgG yapısında olabilir. IgM tipi daha sık bulunur ve RA için daha spesifiktir. Yaygın olarak kullanılan testlerde IgM tipi RF tespit edilir. RF spesifitesi %60-80, sensitivitesi ise %70-80 oranındadır. RA dışında birçok hastalıkta da yükselebilir. Bunlardan bazıları; Sistemik lupus eritematozis, sjögren sendromu, sistemik skleroz, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifiliz, sitomegalovirüs enfeksiyonu, rubella, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz gibi hastalıklardır. RF varlığının prediktif değeri zayıf olduğundan tanı koydurucu bir test değildir, ancak prognostik açıdan çok önemlidir. Yüksek titredeki RF; hastalık aktivitesi, interstisyel akciğer hastalığı, vaskülit ve romatoid nodül ile ilişkilidir (30,112-114).

Anti-CCP RA'lı hastaları değerlendirmek için kullanılabilir. Anti-CCP oluşumunda sitrullinasyon, belirli bir proteindeki arginin tortularının, PADI adı verilen enzim tarafından yüksek kalsiyum konsantrasyonları varlığında post-translasyonel olarak modifiye edildiği bir süreçtir. RA için anti-CCP analizlerinin sensitivitesi, yaklaşık %50-75 arasında değişirken, spesifitesi %90'ın üzerindedir (115,116). Anti-CCP 'nin ölçümü yüksek özgüllüğü nedeniyle, erken poliartritin ayırıcı tanısında yararlıdır (117). Antikorun oluşumu RA ile ilişkili HLA-B1 alleli taşıyan ve sigara içen bireylerde daha siktir (30). RF'de olduğu gibi, anti-CCP de, RA semptomlarının ortaya çıkmasından önce pozitif saptanabilir. Anti-CCP titrelerinde azalma disease

modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) tedavisi alan hastalarda IgM RF titresindeki azalmadan daha azdır (118). Anti-CCP testi RA için RF'den daha spesifik olmakla birlikte, otoimmün romatizmal hastalık, tüberküloz, bazen kronik akciğer hastalığı gibi hastalıklarda da pozitif olabilir (119).

Son yıllarda RA tanısında kullanılacak bazı umut verici otoantikolar tanımlanmaya başlanmıştır. Bazıları RA için spesifik olmayıp, başka birçok hastalıkta da görülebilirken; bazıları RA için çok spesifiktir ve sadece RA varlığında tespit edilebilir. Anti filaggrin antikorları, anti keratin antikorları, anti perinükleer faktör, anti-RA33 antikorları, anti-citrullinated vimentin antikorları RA hastalarında pozitif bulunan antikorlardır (120).

Sinovyal sıvı analiz sonuçları spesifik olmasa da inflamasyonu doğrulamada yararlıdır. Sinovyal sıvı aktif artrit olduğunda artar, açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi azalır, eksuda karakterinde olup, protein içeriği artar. Glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır. Lökosit sayısı 5.000-50.000/mm³ arasında ve büyük bölümü PMNL'den oluşur. Sinovyal sıvıda %75'den fazlası PMNL olmak üzere, >2000 / ml beyaz küre sayımı inflamatuvar artrit için yüksek oranda karakteristiktir, ancak tanı koydurucu değildir. Müsin pıhtı testi bozulmuştur. Tedaviye dirençli artritlerde kültür alınması gerekir (30).

2.1.7. Radyolojik Bulgular ve Görüntüleme Yöntemleri

RA'da görüntüleme hastalığın tanısı, prognozun öngörülmesi, tedaviye yanıtı takip etmek açısından çok önemlidir. Uzun süre bu amaçla en çok kullanılan görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografidir. Ancak konvansiyonel radyografi hastalık başlangıcındaki sinovite bağlı yumuşak doku patolojilerini direkt gösteremez. Son yıllarda ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntülemedeki (MRG) gelişmeler sayesinde hastalığın başlangıcında oluşan ve konvansiyonel radyografilerle saptanamayan sinovit ve preeröziv değişiklikler saptanmaktadır (38).

RA ayırıcı tanısında akla gelen ilk hastalık OA'dır. OA radyolojik olarak da RA'dan farklılık gösterir. RA'da diz ekleminde eklem mesafeleri her iki kompartmanda eşit tutulur ve jukstartiküler osteoporoz görülürken, OA'da medial

kompartman asimetrik olarak tutulur ve subkondral skleroz vardır. OA'da görülen marjinal osteofitler RA primer tutulumunda beklenmezken, osteofit görülmesi her iki hastalığın birlikte bulunduğunun göstergesidir. OA'da PIF eklemlerinde görülen Bouchard nodülleri ve DIF eklemlerde görülen Heberden nodülleri el tutulumu için patognomoniktir.

Radyolojik aşamalar: RA'da başlangıç değişiklikleri sinovyal evre olarak tanımlanır. Sinovyal membranda ödem ve konjesyonla birlikte akut sinovit ilk gelişen patolojik bulgudur. Vazodilatasyon ve artan anjiogenez sonucu metabolik desteğini arttıran sinovyal membran gittikçe kalınlaşır ve proliferasyon sonucu damarsal yönden zengin granülasyon dokusu yani pannus oluşur. Eklem içinde inflamatuvar dokunun birikimi, eklem içi sıvı artışı, kapsüler distansiyon ve eklemi çevreleyen yumuşak doku ödemi en erken radyolojik bulgudur.

Tablo 6. Romatoid Artrit'de Radyolojik Evrelendirme

<p><u>Evre 0 Normal</u></p> <p><u>Evre I (Erken Evre)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Periartiküler yumuşak doku şişliği• Periartiküler osteopeni• Eklem aralığında minimal daralma <p><u>Evre II (Orta derecede ilerleme)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Osteopenide artış• Eklem aralığında daralma• Erozyonlar, psödokistler	<p><u>Evre III (Ağır Destruktif Evre)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Destruksiyon artışı• Belirgin eklem aralığı daralması• Subluksasyonlar <p><u>Evre IV (Terminal Evre)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Eklem yüzünde bozulma• Deformitelerde artma• Fibröz veya kemik ankiloz
---	---

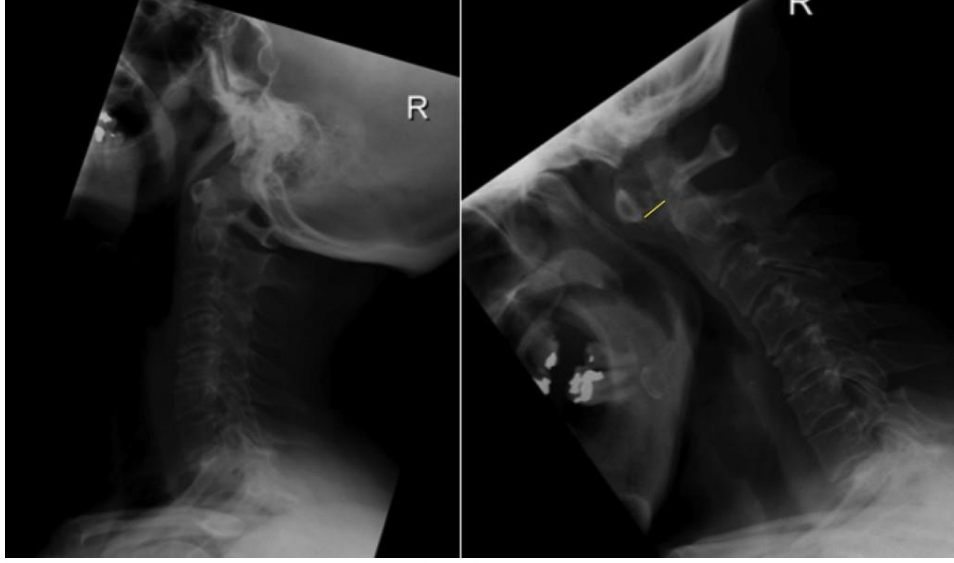
Pannusun kartilaj ve kemiğin intraartiküler yüzeylere yayılımı kıkırdağın beslenmesini bozar. Pannus dokusundan eş zamanlı salgılanan kondrolitik kollajenaz enzimler ile kıkırdağın yıkımını artırır. Bu dönem kartilaj dönemidir ve radyolojik görüntülemelerde eklem aralığında daralma olarak görülür.

Kemiklerin eklem bölgesinde kıkırdakla kaplı bir yüzeyi olan eklem kapsülünün yapıştığı çok küçük bir alanda kıkırdaktan yoksun yalnızca sinoviyum bulunur. Çıplak bölge adı verilen bu alan sinovite bağlı kemik yıkımının en kolay ve en erken görüldüğü bölge olup marjinal erozyonlar ilk burada oluşur, pannus invazyonu ile subkondral kistler meydana gelir. Sonunda tüm eklem boşluğu pannus dokusu ile dolarak fibroz ankiloz, nadiren de kemik ankiloz oluşur (121).

Konvansiyonel radyografi: Görüntüleme yöntemleri içerisinde hala altın standart yöntem kabul edilmektedir. Tipik radyolojik değişiklikler ACR tarafından belirlenen sınıflama ölçütlerinde yer almaktadır. Erozyon, eklem aralığında daralma, osteopeni, kist, sublüksasyon, ankiloz gibi hastalığın ileri evrelerinde oluşan kalıcı kemik değişikliklerini göstermede en uygun yöntemdir. Radyografik değişiklikler en iyi ellerde ve ayaklarda gözlenir. En büyük dezavantajı yumuşak dokuları doğrudan görüntüleyememesi ve dolayısıyla primer etkilenim noktalarında ki erken değişiklikleri saptamak konusunda yetersiz kalmasıdır (122) (Tablo 6).



Şekil 4. RA'da el eklemlerinin radyografi bulguları: MKF eklemlerinin şiddetli ulnar sublüksasyonu, metakarp başlarında simetrik erozyon, 5.parmakta Boutonniere deformitesi görülmektedir.



Şekil 5. RA'da Atlantoaksiyal subluksasyona ait radyografi bulguları: Ekstansiyon pozisyonunda lateral servikal grafide atlantoaksiyal mesafe 1 mm ölçülürken, fleksiyon pozisyonunda atlantoaksiyal mesafe 8 mm'dir (sarı ok).

MRG sinoviyumu değerlendirmede altın standarttır (123). Özellikle hastalığın erken evrelerinde inflamatuvar değişiklikleri saptamada klinik muayene ve konvansiyonel radyografiye üstün olarak bulunmuştur. İskemik kemik nekrozu, bursitler, sinovyal kist oluşumları, romatoid nodüller, karpal tünel sendromu, diğer tuzak nöropatileri gibi RA' ya bağlı gelişen komplikasyonlar iyi bir şekilde değerlendirilebilir (124) (Tablo 7).

USG RA'lı hastalardaki eklem içi effüzyonu, sinovyal hipertrofi ve vaskülariteyi, sinovyal kistler ve erozyonları değerlendirir. Bursa, tendon kılıfları ve entezal bölgelerin inflamasyonu hakkında bilgi verir (123). Sıklıkla el, ayak gibi küçük ve yüzeysel eklemleri değerlendirmede kullanılır (124). Eklem ve tendon kılıfı aspirasyonları ve enjeksiyonlarında rehber olarak kullanılmaktadır. USG ile sinovyal değişiklikler ve pannus ayırımı yapılabilir, bu ayırımı vaskülariteden yararlanır (125,126). USG'nin en büyük dezavantajı kullanıcı yorumuna bağlı olmasıdır (127).

Artrografinin rutin değerlendirmede yeri sınırlıdır, yerini genellikle MRG'ye bırakmıştır (124).

Sintigrafi erken RA' da inflamasyonu doğrulamak, hastalık aktivitesini değerlendirmek için de kullanılan sensitif bir yöntemdir (128).

Pozitron emisyon tomografi sinovitin metabolik aktivitesini değerlendirebilen bir yöntemdir. Hem sinovitin erken tanınması hem de tedavi sırasında aktivitenin takibinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Görüntüleme yapılırken pannusun ana yapısını oluşturan aktive olmuş lökositelerde ve proliferasyona uğrayan fibroblastlarda birikme özelliğindeki Fluorodeoxyglucose ya da makrofajlara duyarlılığı olan C-(R)-PK11195 [1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboxamide] gibi maddeler kullanılır (126,129).

Bilgisayarlı Tomografi, RA'da özellikle pelvik ve servikal bölgenin değerlendirilmesi için kullanılır. Femur başı osteonekrozları, asetobular protrüzyon ve kranioservikal subluksasyonların değerlendirilmesinde değerlidir (124).

Tablo 7. Romatoid Artrit'te görülen erken ve geç görüntüleme bulguları

<p><u>ERKEN BULGULAR</u></p> <p><u>Manyetik Rezonans ve ultrasonografik bulgular</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Sinovyal Hiperemi (akut ve kronik hastalık alevlenmelerinde)• Sinovyal şişlik (ödem ve selüler infiltrasyon)• Pannus (inflamatuvar dokunun tümör benzeri proliferasyonu)• Eklem efüzyonu• Kemik iliği ödemi• Pre-eroziv subkortikal kistler <p><u>Radyografik bulgular (indirek ve nonspesifik)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Fusiform periartiküler yumuşak doku şişliği (effüzyon sonucu)• Eklem aralığında genişleme (sinovyal şişlik+ sıvı)• Yağ yastıklarında silinme• Paraartiküler osteoporoz• Subkortikal sinovyal kistler• Çıplak alan erozyonu <p><u>GEC BULGULAR</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Konsantrik eklem aralığı daralması• Erozyonlar (Marjinal erozyon, kompresiv erozyon, yüzeysel erozyon)• Kemik uçlarında yıkım ve kırıklar• İntraartiküler serbest cisimler• Deformiteler (subluksasyon, dislokasyonlar) ve ankiloz

2.1.8. Tanı

RA tanısı başlangıç semptomlarının spesifik olmayan doğasından dolayı gecikebilir. Tipik yerleşmiş hastalığı olan bireylerde tanı kolaylıkla konmaktadır. Alt ve üst extremitelerde özellikle küçük eklemleri tutan, servikal omurga dışında omurga tutulumu yapmayan tipik bilateral simetrik inflamatuvar poliartrit tanımı destekler. Yarım saati geçen sabah tutukluğu hastalığın inflamatuvar göstergesidir. Subkutan nodüllerin olması, yardımcı bir tanısal özelliktir. RF ve anti-CCP antikoru, PMNL sayısının artmış olduğu inflamatuvar sinovyal sıvı ve etkilenen eklemlerin jukstaartiküler kemik demineralizasyonu ve erozyonlarının radyolojik bulgularının varlığı tanımı doğrular (30).

Kesin tanısı karakteristik klinik özelliklere ve diğer inflamatuvar hastalıkların dışlanmasına dayanır. RA ayırıcı tanısında öncelikle OA akla gelmekle birlikte, psöriatik artrit (PsA) ve kristal artropatiler de mutlaka dışlanması gereken tanılardır. Daktilit, DİF tutulumu, sedef lezyonu, tırnak tutulumu ve inflamatuvar bel ağrısı olan hastada PsA düşünülmelidir. Poliartiküler artrit ile başvuran genç kadınlarda lupus akıldan çıkarılmamalıdır. Fotosensitivite, mukozal ülserler, Raynaud fenomeni bu tanımı destekler. Artrit öncesi fazla alkol ve kırmızı et tüketimi, tofus varlığında gut ve psödogut gibi kristal artropatiler düşünülmelidir.

ACR ve European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) birlikte, 2010 yılında güncel RA sınıflandırma kriterlerini belirlemiştir (130) (Tablo 9). 1987'de ACR RA'nın sınıflandırılması için yeniden gözden geçirilmiş kriterler geliştirdi. Bu kriterler RA'da %91-94 duyarlılık ve %89 özgüllük göstermekteydi (30). Ancak ACR 1987 kriterleri erken dönem RA hastalarını yakalamada başarılı değildi (23) (Tablo 8). Hastalığın erken dönemlerinde başlanan modern tedaviler ile hastalarda ACR 1987 kriterlerinin içerdiği eroziv eklem hasarı ve eklem dışı bulgu gelişimi önlenmiş veya geciktirilmiştir. ACR 1987'de yeniden gözden geçirilmiş sınıflama kriterlerinde amaç; spesifik olan, geniş hastalık spektrumu yerine az kriter içeren bir sınıflandırmaydı. 2010 sınıflandırma kriterlerinde amaç; hastaları hastalık seyrinde daha erken sınıflandırmak, böylece hastaların sürece daha erken aşamada, tercihen yapısal hasar gelişmeden önce dahil edilmesini sağlamaktı (131).

Tablo 8. 1987’de Yeniden Gözden Geçirilmiş RA Sınıflandırma Kriterleri

<p>1.Sınıflandırma kılavuzu</p> <p>a. Yedi kriterden dördü bir hastayı RA olarak sınıflandırmak için gereklidir.</p> <p>b. İki ya da daha fazla klinik tanısı olan hastalar hariç tutulmamalıdır.</p>
<p>2.Kriterler*</p> <p>a.Sabah tutukluğu: Tam olarak düzelmeden önce eklem içi ve çevresinde 1 saat süren sabah tutukluğu.</p> <p>b.Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit: En az üç eklem bölgesinde eş zamanlı olarak hekim tarafından gözlenen, sadece kemiğin aşırı büyümesinin değil yumuşak doku şişliği veya eklem efüzyonunun bulunması. Muhtemelen etkilenecek 14 eklem bölgesi; sağ ya da sol proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemler.</p> <p>c.El eklemlerinde artrit: El bileği, metokarpofalangeal veya proksimal interfalangeal eklemlerde artrit.</p> <p>d.Simetrik artrit: Vücudun her iki tarafındaki aynı eklem bölgelerinin eş zamanlı tutulumu.</p> <p>e.Romatoid nodüller: Kemik çıkıntılarının üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya jukstaartiküler bölgelerde hekim tarafından gözlenen deri altı nodüller.</p> <p>f.Serum RF: Normal kontrol bireylerinin %5’inden daha azında pozitifliğin saptandığı herhangi bir metodla, anormal değerlerde yüksek serum RF varlığının gösterilmesi.</p> <p>g.Radyolojik değişiklikler: El ve el bileklerinin PA grafilerinde RA’ya ait tipik değişikliklerin bulunması. Bu değişiklikler, tutulan eklemler ya da çok yakın komşuluklarında erozyonlar veya açık biçimde gözlenen kemik dekalsifikasyonunu içermelidir.</p>

Tablo 9. ACR/EULAR 2010 RA için Sınıflandırma Kriterleri

<p>Bu kriterler, daha olası bir teşhisin yokluğunda ≥ 1 şiş eklemi olan kişilerle sınırlandırılmalıdır.</p> <p>Toplamda ≥ 6 puan kesin RA olarak sınıflandırılır. Her alanda, en çok puan alan kategori göz önünde bulundurulur.</p>
<p>A. Eklem tutulumu ve dağılımı (0-5 puan)</p> <p>Fizik muayenede herhangi bir şişmiş veya hassas eklem bulunması</p> <p>Büyük eklemler: Omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileğini içermelidir.</p> <p>Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-5. MTF arası, başparmak İF ve el bileğini içerir.</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 büyük eklem: 0 puan• 2-10 büyük eklem: 1 puan• 1-3 küçük eklem: 2 puan• 4 –10 küçük eklem: 3 puan• > 10 eklem (ve en az 1 küçük eklem): 5 puan
<p>B. Seroloji (0-3 puan)</p> <p>Düşük pozitif sonuçlar, kullanılan testin normal üst sınırının 1 ila 3 katıdır.</p> <p>Yüksek pozitif sonuçlar, kullanılan testin normal üst sınırının > 3 katıdır.</p> <ul style="list-style-type: none">• Negatif RF ve negatif Anti-CCP: 0 puan• Düşük pozitif RF veya düşük pozitif Anti-CCP: 2 puan• Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif Anti-CCP: 3 puan
<p>C. Akut faz reaktanları (0-1 puan)</p> <ul style="list-style-type: none">• Normal CRP ve normal ESH: 0 puan• Anormal CRP veya anormal ESH: 1 puan
<p>D. Semptomların süresi (0-1 puan)</p> <p>Değerlendirme sırasında klinik olarak tutulan herhangi bir eklem semptomlarının maksimum süresi hakkında hastanın bildirimini şu şekilde puanlanır.</p> <ul style="list-style-type: none">• < 6 hafta: 0 puan• ≥ 6 hafta: 1 puan

2.1.9. Tedavi

RA etyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamayan ve tedavide kullanılan ajanların pek çoğunun kesin etki mekanizmasının bilinmediği bir hastalıktır. Günümüzde hastalığı tamamen ortadan kaldırarak bir tedavi modalitesi bulunmamakla birlikte, hastalığın semptom ve bulgularını kontrol altında tutmaya yardımcı, radyolojik hasarı önlemeyi veya yavaşlatmayı amaçlayan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi seçenekleri mevcuttur.

Tedavide en iyi sonuçlar, nonfarmakolojik ve farmakolojik modalitelerin kombine edildiği, hasta katılımının psikososyal destekle sağlandığı multidisipliner tedavi yaklaşımı ile elde edilir. Semptomları hafifletmek amacıyla birçok fizik tedavi yöntemi yardımcı olabilmektedir. İstirahat uygun şekilde yapıldığında yakınmaları hafifletir. Eklem inflamasyonunu arttırmadan, kas kuvveti ve eklem hareket açıklığını (EHA) korumaya yönelik egzersizler de tedavinin önemli bir parçasıdır. Çeşitli ortotik ve yardımcı cihazlar deformateli eklemleri destekleyerek ve düzelterek ağrının azalmasına ve fonksiyonların iyileşmesine yardımcı olabilmektedir.

Ağrı, sabah tutukluğu, yorgunluk gibi semptom ve bulgular, eklem mobilitesi, aktivite, katılım, üretkenlik gibi fonksiyonlar; periferik eklemlerdeki yapısal hasarlar, yaşam kalitesi, ücretli iş, hastalık izni, devam ve devamsızlık, emeklilik gibi sosyoekonomik faktörler tedavilerin amacı ve sonucu olarak değerlendirilmelidir (30,132,133).

Tedavi hedefleri:

1. Ağrı ve tutukluğun tedavisi
2. EHA'nın korunması
3. Deformatelerin engellenmesi
4. Günlük yaşamın, engellilik durumu olmaksızın sürdürülebilirliğinin sağlanması
5. Eklemle ilgili komplikasyonların ve sistemik komplikasyonların kontrolü
6. Hastalığın gelişimi, tedavisi gibi konularda hastanın eğitilmesi ve tedaviye aktif katılımının sağlanmasıdır.

RA hastalarında tedavi yaklaşımları nonfarmakolojik ve farmakolojik modaliteler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

Nonfarmakolojik Tedavi

Hasta eğitimi: Hasta ve yakınlarının, hastalığın doğal seyri, uygulanacak tedaviler, hastalığın sosyoekonomik sonuçları, hastalıkla baş etme yöntemleri konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Düzenli tedavi ve takibin öneminin anlatılması, sigaranın bırakılması ve düzenli egzersiz yapılmasının önemi vurgulanmalıdır. Hasta eğitim programlarıyla, hastalarda davranış değişiklikleri oluşturulabilmekte, hastaların egzersiz uyumları arttırılabilmekte, egzersiz uyumları ve hastalığın psikososyal yüküne karşı mücadele azminde artış ile bazı semptomlarda azalma sağlanabilmektedir (28).

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon: Farmakolojik tedavilerdeki gelişmelere rağmen fizik tedavi ve rehabilitasyon, RA yönetiminin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir. RA rehabilitasyonu farmakolojik tedaviye destek olmak, deformiteleri engellemek, kas gücü ve becerileri korumak, deformiteleri olabildiğince fonksiyonel hale getirmek, kas gücü ve becerileri yeniden kazandırmak amacıyla planlanan geniş kapsamlı bir programdır. Egzersiz, fizik tedavi modaliteleri, yardımcı cihazlar, iş-meşguliyet tedavisi ve balneoterapi bu amaçla faydalanılabilecek seçeneklerdir. Bu uygulamalar hastalık evrelerine göre planlanır.

Akut Evre: Eklemler uygun pozisyonda ve uygun atelle istirahate alınır. Dengeli egzersiz programı istirahate eklenir. Bu evrede izotonik egzersizler uygun değildir. Günde 2 kez 2-4 tekrar şeklinde germe yapmaksızın hafif pasif EHA egzersizleri uygulanır. Ek olarak soğuk uygulama ve analjezik akımlardan faydalanılır.

Subakut Evre: Gece atellemelerine devam edilir. Akut evreden farklı olarak yüzeyel ısıtıcılar kullanılır. Bu evrede aktif-asistif egzersizlere geçilmelidir. Adaptif yardımcı cihazlar fonksiyonelliğe yardım maksadıyla kullanılabilir.

Kronik Evre: Eklemlerdeki kontraktürler hafif germe egzersizleri ile açılmaya çalışılır. Egzersiz öncesi yüzeyel ve hasta özelinde kullanımına karar verilecek derin ısıtıcılar ile egzersiz toleransı arttırılır. Hasta remisyonunda ise yavaş yürüme, yüzme, hafif ağırlık kaldırma, bisiklet binme gibi aerobik aktivitelere başlanılır.

İş uğraşı tedavisi günlük yaşam aktivitelerinde optimum kullanımı sağlamak amacıyla planlanan eğitici ve terapötik uygulamalardır. Günlük yaşam aktivitelerinde doğacak yüklenmelerden kaçınmak için hastaya özel ergonomik düzenlemeler yapılmalıdır.

Hidroterapi uygulamaları remisyondaki hastalarda yaygın kontraktürlerin rehabilitasyon sürecinde çok yararlıdır. Hidroterapi vücut ağırlığını azaltarak eklemlere binen yükü azaltır. Hidrostatik basınç ödemi hafifletir ve eklem hareketleri kolaylıkla sağlanabilir. Modern balneoterapi kaplıca, çamur tedavileri ve terapötik egzersizlerle birlikte en az 3 aydan beri remisyonda olan RA'lı hastalara önerilir. Remisyon kriterleri tamamen oluşmamışsa kaplıca tedavisi kontrendikedir (28,134).

Farmakolojik Tedavi

RA'da düşük hastalık aktivitesi ya da tam remisyona ulaşmak için tedavi amacıyla DMARD'ın tanıdan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanması gereklidir. Altı aydan daha kısa süreli hastalık hastalığın erken dönemi olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın erken döneminde başlanan DMARD, uzun vadede radyolojik ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir (135).

NSAİİ ve glukokortikoidler (GK) gibi antiinflamatuvar ajanlar, ağrı veya inflamasyonun erken dönem yönetiminde önemli yardımcı ajanlardır.

GK, güçlü antiinflamatuvar etkileriyle sinovite bağlı ağrı ve inflamasyonu kısa sürede kontrol altına alır. Çalışmalar ile erken dönemde GK başlanmasının radyolojik ilerlemeyi geciktirebildiği gösterilmesine rağmen uzun dönem kullanımında hastalığı modifiye edici etkisi minimaldir ve uzun dönem (>3 ay) kullanılması metabolik yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir (136).

DMARD'lar ile sağlanan hastalık modifikasyonu, hastalığın semptomlarının azalmasının yanında özellikle yapısal dokulardaki hasarın azalması ve eklem fonksiyonunun korunması ve hastalığın seyrinin değişmesine yol açmaktadır. MTX başlangıç ve kombinasyon tedavilerinde en sık kullanılan ajandır.

DMARD'lar en son yayınlanan ACR 2021 RA tedavi rehberinde, konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARD), biyolojik DMARD'lar (bDMARD), hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD) olarak sınıflandırılmıştır (137) (Tablo 10).

Tablo 10. DMARD Sınıflandırması

DMARD Sınıflaması	İlaçlar
csDMARD (konvansiyonel sentetik)	Hidroksiklorokin, sülfasalazin, MTX, leflunomid
bDMARD (biyolojik)	TNF inhibitörleri (etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab, sertolizumab pegol) T hücresi ko-stimülatör inhibitörü (abatacept) IL-6 reseptör inhibitörleri (tocilizumab, sarilumab) Anti-CD20 antikoru (rituksimab)
tsDMARD (hedefe yönelik)	JAK inhibitörleri (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)

ACR 2021 RA tedavi rehberinde, 2015 yılında yayınlanan tedavi önerileri güncellenmiştir. Her öneri, güçlü veya koşullu olarak nitelendirilmiştir. Bu tanımlama göz önüne alınarak, güçlü tavsiyeler, panelin emin olduğu; koşullu tavsiyeler, panelin potansiyel faydaların risklerden daha ağır bastığından, daha az emin olduğu tavsiyeler şeklinde yorumlanmıştır (137) (Tablo 11).

Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar: Genellikle hastalığın başlangıcında ve ilgili uzman tarafından değerlendirme öncesinde ilk kullanılan ilaçtır. NSAİİ siklooksijenaz yolunu inhibe eder böylece arasıdonik asitin endoperoksitlere, tromboksan-A₂'ye ve prostaglandinlere (PG) dönüşümünü engelleyerek inflamasyonu önler. RA'lı hastalarda ağrı ve tutukluğun azaltılmasında yaygın olarak kullanılır. Ön planda semptomatik tedavide kullanılan bu ilaçlar hastalığın seyrini değiştirmede

etkili değildir, DMARD'larla birlikte kullanımı önerilir (138). NSAİİ'lerin en sık yan etkisi GİS yan etkileridir. Uzun dönem NSAİİ kullanımı böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, GİS kanama ve perforasyona yol açabilir. Tedaviye proton pompa inhibitörlerinin eklenmesi GİS kanama insidansını azaltır (139).

Tablo 11. ACR 2021 RA tedavisinde öneriler

DMARD başlangıç tedavisi	
Orta- yüksek şiddetli hastalık	Hafif şiddetli hastalık
<p>MTX > plaquenil veya salazoprin</p> <p>MTX > bDMARD veya tsDMARD</p> <p>MTX > MTX + non-TNFi bDMARD veya tsDMARD</p> <p>(şiddetli öneri)</p>	<p>Hidroksiklorokin > csDMARD</p> <p>(koşullu öneri)</p>
<p>MTX > leflunomid</p> <p>MTX > ikili veya üçlü csDMARD</p> <p>MTX > MTX+ TNFi</p> <p>(koşullu öneri)</p>	<p>Salazoprin > MTX</p> <p>(koşullu öneri)</p>
<p><3 ay glukortikoid kullanmadan csDMARD başla</p> <p>(koşullu öneri)</p> <p>>3 ay glukortikoid kullanmadan csDMARD başla</p> <p>(şiddetli öneri)</p>	<p>MTX > leflunomid</p> <p>(koşullu öneri)</p>
<p>csDMARD kullanmış, MTX kullanmamış hastada;</p> <p>MTX > MTX + bDMARD veya tsDMARD</p> <p>(koşullu öneri)</p>	

Glukokortikoidler: RA tedavisinde inflamasyonu hızla azaltarak sinovite bağlı semptom ve bulguların baskılamasında etkili ilaçlardır. Oral GK'ler tedavide sık kullanılır, bazen intramusküler veya intraartiküler olarak da uygulanabilir (140). Genellikle $\leq 5-7.5$ mg/gün prednizon veya eşdeğeri GK; diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, arterioskleroz, katarakt gibi yan etkileri de göz önünde bulundurularak 3 ay süreyle önerilir. Oral 10 mg altı prednizon veya eşdeğeri günlük dozların semptomlar üzerine etkisi ve eklem hasarını azalttığını gösteren veriler bulunmaktadır (140,141). DMARD'lar etkisini gösterdiğinde azaltılarak kesilmesi 'köprü tedavisi' olarak kullanılması önerilmektedir (142). Uzun vadede tek başına kullanılmaları önerilmemektedir (140).

RA'nın uzun dönem tedavisinde DMARD kullanılmakta olup, biyolojik, sentetik ve hedefe yönelik tedaviler olarak üç gruba ayrılır (143).

Konvansiyonel sentetik DMARD'lar

Metotreksat: İmmünmodülatör ve antiinflamatuvar etkili olup çeşitli artrit ve romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Dihidrofolat redüktazı inhibe eden, inflamatuvar yanıtların ve lenfosit proliferasyonunun azalmasına neden olan yapısal bir folik asit analogudur. MTX'in antiproliferatif ve immünosupresif etkilerini, hücre çoğalmasını azaltması, T hücrelerinin apoptozunu artırması, endojen adenzin salınımını artırması ve hücrel yapışma moleküllerinin değiştirilmesi yoluyla yaptığı düşünülmektedir. RA'da tek başına veya diğer DMARD'lar ile kombine olarak gittikçe artan bir şekilde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (37). 7.5-15mg/hafta doz ile tedaviye başlanılmaktadır. Oral olarak bölünmüş dozlarda veya gerekli durumlarda GİS toksisitesinden kaçınmak amacıyla SC olarak verilir. Maksimum doz 25mg/hafta'dır. Yarılanma ömrü 5-8 saattir (144). Etkisini göstermesi 3-6 haftayı bulabilir (145). MTX'in radyografik ilerlemeyi azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir. Monoterapi ve kombinasyon halinde etkinliğini kanıtlamıştır. Stomatit, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkiler görülebilir. Siroz, alkolik hepatit, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (146). Teratojenik olduğu için gebe kalmadan en az 1-3 ay önce kesilmelidir (147).

Leflunomid: MTX'e alternatif olarak sunulan leflunomid orotik asit dehidrogenaz inhibisyonu ile pirimidin sentezini inhibe eden immünmodülatör bir ilaçtır, 10-20 mg/gün kullanılır, yarılanma ömrü 14 gündür. Semptomları tedavi etmede, hastalık ilerlemesini geciktirmede, yapısal hasarı azaltmada MTX'e eşdeğer, güvenli ve etkili bir DMARD olduğu gösterilmiştir (148). Yan etkiler; ishal, bulantı, karaciğer enzim yüksekliği, cilt döküntüsü, alopesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve oral ülserlerdir (136). Teratojenik olan leflunomidin kontrendikasyonları gebeliğe ek olarak alkolizm, aktif karaciğer hastalıkları ve böbrek yetmezliğidir. Aktif metabolitinin 15-18 gün arası uzun bir yarılanma ömrü vardır (38). Reprodüktif çağıdaki kadınların doğum kontrolüne ihtiyacı vardır. Gebelikten en az 6 ay önce bırakılması önerilmektedir. Leflunomid, uzun süreli vücutta kalım süresi sebebiyle kolestimamin ile arınmayı gerektirebilir (147).

Hidroksiklorokin (HQ): Fagositik hücrelerin lizozomunda birikerek, antijen sunumunu ve sitokin üretimini değiştirerek etki ettiği düşünülen antimalaryal bir ajandır. RA tedavisinde 200-400 mg/gün şeklinde kullanılır. Yarılanma ömrü yaklaşık 40 gündür. Radyolojik ilerlemeyi geciktirdiği gösterilememiştir. Toksik retinopati riski nedeniyle kronik HQ kullanan hastalara yıllık göz muayenesi yapılması önerilir (149). Erken dönemde, hafif seyirli hastalıkta monoterapi olarak etkinliği düşük saptanmış olup MTX ve sulfasalazin (SSZ) ile kombine uygulanır. Laktasyon ve gebelikte kullanılabilir (147,150).

Sulfasalazin: Tek başına veya diğer DMARD'larla kombine kullanılabilir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kovalent olarak bağlı iki bileşeni 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridin bağırsak mikrobiyomu enzimleri tarafından kalın bağırsakta parçalanmasıyla oluşur. 5-aminosalisilik asit, büyük ölçüde bağırsakta kalır ve lokal olarak antiinflamatuar etki gösterir. İnflamatuar bağırsak hastalığının tedavisinde de kullanılır. Genellikle 500 mg/gün doz ile başlanır, haftada 500 mg arttırılarak, 2 gram/gün doza çıkarılır. 2 gram/gün SSZ kullanımının radyolojik ilerlemeyi azaltmada etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Yarılanma ömrü 5-7 saattir (151). Genellikle iyi tolere edilir. En sık gözlenen yan etkileri GİS yakınmaları, cilt döküntüleri, alerjik reaksiyonlar ve spermatogeneziste azalmadır

(38). MTX kontrendikasyonu olan hastalarda, SSZ veya leflunomid tedavileri düşünülmemelidir (142). Laktasyon ve gebelikte kullanılabilir (147).

Biyolojik DMARD'lar

Biyolojik ajanların kullanımı RA tedavisinde her geçen gün artarak devam etmektedir. TNF inhibitörleri olarak onaylanan adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab ve infliksimab; hastalığın semptom ve bulguları üzerine yararlarının yanı sıra, eklem hasarının radyografik progresyonunu da geciktiren biyolojik ajanlardır. Bu ilaçlar TNF'yi inhibe ederek inflamasyonu önler. TNF inhibitörleri RA dışında psöriazis, PsA, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalıkta etkin olarak kullanılmaktadır (146).

İnfliksimab: Şimerik TNF- α monoklonal antikorudur. Yarılanma ömrü 10 gündür. Başlangıçta 0, 2 ve 6. haftalarda devamında 6-8 haftada bir 3 mg/kg dozda intravenöz (IV) yoldan uygulanır. Ürtiker, ateş, nadiren anafilaksiyle sonuçlanan infüzyon reaksiyonları gözlenebilir (152,153). Planlı gebelikten 50 gün önce kesilmesi önerilir. Laktasyonda kullanılabilir (147,154,155).

Etanercept: IgG'nin Fc parçasına bağlı iki p75 TNF reseptöründen oluşan TNF- α füzyon proteinidir. Hem TNF- α hem de TNF- β 'ya bağlanır, böylece her birinin kendi reseptörleri ile etkileşmesini önler. Yarılanma ömrü 3 gündür. Haftada bir kez 50 mg veya iki kez 25 mg subcutan (SC) uygulanmaktadır. Enjeksiyon yeri reaksiyonu görülebilir (153). Planlı gebeliklerden 15 gün önce etanerceptin kesilmesi önerilmektedir. Büyük molekül yapısı nedeniyle süte çok geçmez ve geçen miktarda infant GİS traktusunda destrükte edilir, laktasyonda kullanılabilir (147).

Adalimumab: Rekombinant insan monoklonal TNF- α antikorudur, yarı ömrü yaklaşık 14 gündür. 2 haftada bir 40 mg SC yolla uygulanmaktadır. MTX ile kombine kullanımının monoterapiden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Enjeksiyon yerinde reaksiyon görülebilir (153). Planlı gebeliklerden 70 gün önce adalimumabın kesilmesi önerilmektedir. Büyük protein yapıda molekül olduğu için süte çok az miktarda geçer. Süte geçen miktarı da yenidoğan GİS traktusunda çok kolay parçalanır. Az sayıda güvenilir bilgi olsa bile genel öneri 1 ayın altındaki bebeklerde dikkatli olunması gerektiğidir (147).

Sertolizumab: Polietilen glikol ile konjuge humanize Fab fragmanı bir ajandır. Bakteriden üretilen tek anti-TNF ajan olma özelliğine sahiptir. 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg devamında, 2 haftada bir 200 mg SC yolla uygulanmaktadır. RA tedavisinde monoterapi olarak veya MTX ile kombine olarak kullanılabilir (156). Sertolizumab pegolde Fc bölgesi bulunmaz, bu molekülün plasental transferini de oldukça azaltır. Ayrıca pegilasyon, ilacın iltihaplı bölgeye daha kolay ulaşmasını ve orada daha uzun süre kalmasını sağlar. Konsepsiyon, 1. ve 2. trimester için güvenli kabul edilmektedir. Laktasyonda kullanılabilir, ancak genel öneri 1 ay altındaki bebeklerde dikkatli olunması gerektiğidir (147,157,158).

Golimumab: İnsan IgG1 'kappa mAb' bölgesine spesifik TNF- α 'ya karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Ayda bir defa 50 mg SC yolla uygulanır. Yarılanma ömrü 10-13 gündür (159). Gebelik ve gebelik planlanan dönemde yetersiz kanıt nedeniyle tercih edilmemelidir. Laktasyonda kullanılabilir (147).

TNF inhibitörlerinin MTX ile kombinasyonunun radyografik progresyonu önlemede en etkili tedavilerden olduğu gösterilmiştir (146).

TNF inhibitörlerinin yan etkileri: Bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle de latent tüberkülozun reaktivasyonu en önemli yan etkilerdir. Latent tüberküloz varlığında uygun profilaktik tedavi düzenlenmelidir. Hepatit B enfeksiyonu sırasında dikkatle kullanılmalıdır. İlaça bağlı lupus, demiyelinizan bozukluklar, kalp yetmezlikleri nadir yan etkileridir (146). Bu ilaçların kullanımıyla güvenlik önlemlerinde artış olmuş, kalp yetmezliği, enfeksiyon ve malignitelerde kullanımı sınırlanmıştır (147,160).

TNF inhibitörü alan hastalarda elektif cerrahi girişimler RA'nın remisyonunda olduğu dönemde planlanmalıdır. TNF- α inhibitörleri kullanımı ve cerrahi girişimle ilgili çok farklı görüşler bulunmaktadır. ACR TNF- α inhibitörlerinin cerrahi girişimden 1 hafta önce kesilmesini, British Society for Rheumatology her ilacın yarı ömrünün 3-5 katı kadar süre önce kesilmesini, Canadian Rheumatology Association yarı ömrünün 2 katı kadar süre önce kesilmesini önermektedir (161-163). Cerrahiden sonra ilacın başlanmasını ACR 1 hafta sonra önermektedir (161). Daha güncel sistematik bir çalışmada cerrahiden sonra tedaviye başlanması için 10-14 gün

beklenmesi önerilmektedir. Bu öneriler GİS operasyonları gibi majör cerrahi girişimler için olup oftalmolojik veya artroskopik girişimler gibi küçük cerrahi girişimler için ilaçların kesilmesine gerek yoktur (164). Genel olarak ilaç yarı ömrünün 4 veya 5 katı süre önce kesilmesi cerrahi komplikasyonlar ve yara iyileşmesi açısından sorun oluşturmamaktadır. Bu süre optimal görünse de hastanın alta yatan hastalığı ve uygulanacak cerrahinin türü ve büyüklüğüne göre karar vermek gerekir (147).

Diğer biyolojik ajanlar; bir TNF inhibitörü ile tedavide istenilen başarı elde edilemediği zaman geçiş tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır.

Abatacept: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4'ün (CTLA-4) ekstraselüler parçasını ve IgG1'in Fc parçasını içeren rekombinant füzyon proteindir. CD80 ve CD86 reseptörlerine spesifik olarak bağlanarak seçici T hücre aktivasyon inhibisyonu yapar (165). IV formu 60 kg'un altında hastalar için 500 mg, 60-100 kg arasındaki hastalar için 750 mg, 100 kg ve üzeri hastalar için 1000 mg'dır. Başlangıçta 0, 2 ve 4. haftalarda devamında ayda bir infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. SC formu ise haftada bir 125 mg uygun hastalarda kullanılabilir (166). Planlı gebelikten 10 hafta önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir (167). Anne sütüne geçişi ile ilgili veri bulunmamaktadır, bu nedenle emzirme sırasında kullanımı kontrendikedir (168).

Tosilizumab: Hem çözünür hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerini bloke eden rekombinant insan monoklonal antikorudur. Yarılanma ömrü 11-13 gündür (169). Tek başına kullanıldığında, MTX monoterapisine karşı üstün olduğu gösterilmiştir (170). MTX ile kombine kullanılması önerilir. Gebelikte tosilizumab ile ilgili veriler sınırlı olup konsepsiyondan 3 ay önce tedavinin kesilmesi önerilir (167). Anne sütüne geçişiyle ilgili veri yoktur (168).

Ritüksimab: Şimerik bir anti-CD20 monoklonal antikordur. Bağlandığında ritüksimabın Fc kısmı kompleman bağımlı sitotoksosite, antikor-bağımlı hücrel sitotoksosite ve apoptozis yoluyla CD20+ B lenfositlerin lizisine yol açarak sayısını azaltır. İki hafta arayla 1000 mg IV infüzyon şeklinde kullanılan ritüksimab 6 ayda bir tekrar uygulanır (61). Tedavi seçeneklerine dirençli, malignite, tüberküloz gibi nedenlerle diğer ilaçları kullanamayan hasta grubunda tercih edilebilir. Tekrarlayan dozların uzun dönemdeki etkileri az bilinmekle birlikte, hafif ve orta şiddetli infüzyon reaksiyonları dışında genellikle iyi tolere edilir (146). Planlı gebelikten 1 yıl önce

kesilmelidir (167). Anne sütüne geçişi ile ilgili veriler sınırlıdır; bu nedenle laktasyonda kullanımı önerilmemektedir (168).

Hedefe yönelik DMARD'lar (tsDMARD)

Tofacitinib: Bir janus kinase (JAK) inhibitörüdür. Orta veya şiddetli RA hastalarında, günde iki kez 5 mg dozunda oral, herhangi bir DMARD ile birlikte ya da tekli olarak kullanıldığında etkili ve güvenli olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (171,172). Gebelik ve emzirme dönemi ile ilgili klinik veri eksikliği nedeniyle kullanımından kaçınılması önerilir. Üreme çağındaki kadın hastalar etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (173).

Baricitinib: RA patogenezinde rol alan JAK-1 ve JAK-2'yi inihibe ederek etki eden oral hedefe yönelik sentetik bir DMARD'dır. Günde 1 defa 2 mg veya etkin doz kabul edilen 4 mg oral alınır. Son çalışmalarda günde bir kez baricitinib 4 mg kullanımının; MTX ile kombine kullanımda ya da MTX olmadan monoterapi olarak kullanıldığında, daha önce bDMARD almamış hastalarda ve MTX, csDMARD veya bDMARD'lara yetersiz yanıt veren hastalarda, RA belirti ve semptomlarını, hastalık aktivitesini ve fiziksel işlevselliği iyileştirdiği gösterilmiştir (174). Yeterli klinik veri olmadığından gebelik ve laktasyonda kullanılmamalı, hastalar etkili doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (175).

Cerrahi Tedavi

Yapısal eklem hasarı nedeniyle yaşam kalitesini etkileyecek düzeyde ağrı, EHA kaybı veya fonksiyon kısıtlaması olan hastalarda cerrahi prosedürler düşünülmelidir. Cerrahi prosedürler; karpal tünel gevşetme, sinovektomi, metatars başı rezeksiyonu, total eklem artroplastisi ve eklem füzyonudur (176).

2.1.10. Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi ve İzlem

Eklem deformitesi, yaşam kalitesinde azalma, morbidite ve mortalitede artma nedeni ile hastalık aktivitesinin izlemi büyük önem taşımaktadır. Hasta özelinde tedavi ile oluşturulan remisyon ya da düşük hastalık aktivitesi, hastalarda meydana gelebilecek eklem hasarının azalmasını sağlar (177). Bu nedenle düzenli aralıklarla

hastalık aktivitesinin geçerliliği olan test ve skorlamalarla değerlendirilmesi gerekir. Laboratuvar testleri veya takip cihazlarıyla hastalığın şiddeti kesin olarak ölçülememektedir. Günümüzde hastalık şiddetini izlemek için kullanılabilecek en iyi belirteç, klinik hastalık aktivitesidir.

RA izleminde en sık kullanılan hastalık aktivitesi ölçüm yöntemi DAS-28'dir. Simple Disease Activity Index, Clinical Disease Activity Index, Global Arthritis Score ve Routin Assesment of Patient Index Data 3 de sık kullanılır (178). Aktif hastalıkta hastalık aktivitesinin, aktivite düzeyine bağlı olarak her 1 ile 3 ayda bir değerlendirilmesi önerilir. Hedeflenen tedavi ile remisyona ulaşıldığında, daha az sıklıkta takip 6 ile 12 ayda bir yeterlidir (179).

DAS-28 skora yöntemi, hastaların hassas ve şiş eklemleri, AFR ve vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirmelerinin hesaplamasına dayanan bir skora sistemidir. Hastaların 28 eklemi (MKF: 10 eklem, PİF: 10 eklem, bilek: 2 eklem dirsek: 2 eklem, omuz: 2 eklem diz: 2 eklem) değerlendirilir.

Klinik çalışmalarda, tedavi cevabı genellikle ACR kriterleri ile değerlendirilir. ACR kriter hastalık ölçüm seti yanıtları hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın ağrıyı değerlendirmesi, hastanın global hastalık aktivitesini değerlendirmesi, doktorun global hastalık aktivitesini değerlendirmesi, AFR değerlendirmesi (ESH ya da CRP), hastanın fiziksel fonksiyonunun değerlendirilmesi ile ölçülür. Hastanın ACR20 cevabını elde edebilmiş olması için hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısında en az %20 iyileşme ve diğer 5 kriterden 3 veya daha fazlasında en az %20 iyileşme olması gerekmektedir. ACR50 ve 70; hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısında sırasıyla en az %50-70 iyileşme ve diğer 5 kriterden 3 veya daha fazlasında en az %50 ve %70 iyileşme olması gerekir (144).

Tedavi ve hastalık aktivitesinin izleminde hassas ve şiş eklem sayısı, hastanın ve doktorun global gözlemi, ESH, CRP, radyografiler ve fonksiyonel izlemin yer alması EULAR'ın erken RA tedavi önerilerinde de yer almaktadır (180).

2.2 Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid (CGRP)

2.2.1 Tanım ve tarihçesi

CGRP ilk olarak, yaşlanan sıçan tiroidinde kalsitonin sentezlenmesi için mRNA'nın alternatif olarak işlenmesi sırasında üretilerek keşfedilmiştir (181-183). İnsanda ilk olarak medüller tiroid kanserli hastaların tiroidinden izole edilmiştir. CGRP'nin keşfiyle birlikte nöronal dokuda yaygın olarak eksprese edildiği saptandı (184). Kalsitonin ilişkili gen ailesi, kalsitonin genine ek olarak adrenomedullin (AM), AM 2 (intermedin) ve amilin'den oluşmaktadır.

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), esas olarak C ve A-delta duyu liflerinde lokalize olan 37 amino asitlik bir peptittir. Bu lifler, geniş perivasküler lokalizasyon ile tüm vücutta geniş bir innervasyon alanına sahiptir (8,182). C ve A-delta lifleri duysal afferent (nosiseptif) ve efferent (efektör) işlevde ikili bir role sahiptir. CGRP, birçok dokuda bulunmakla birlikte yapılan çalışmalara rağmen fonksiyonu belirsizliğini korumaktadır (185). Başlangıçta CGRP'nin beyinden sempatik dışa akışa aracılık ettiği gösterilmişti (186). Kısa bir süre sonra, insan ve hayvan türlerinin derisine femtomol dozlarda ekzojen CGRP uygulandığında, kardiyovasküler sistemdeki ana etkisinin güçlü bir vazodilatör olduğu saptandı(187).

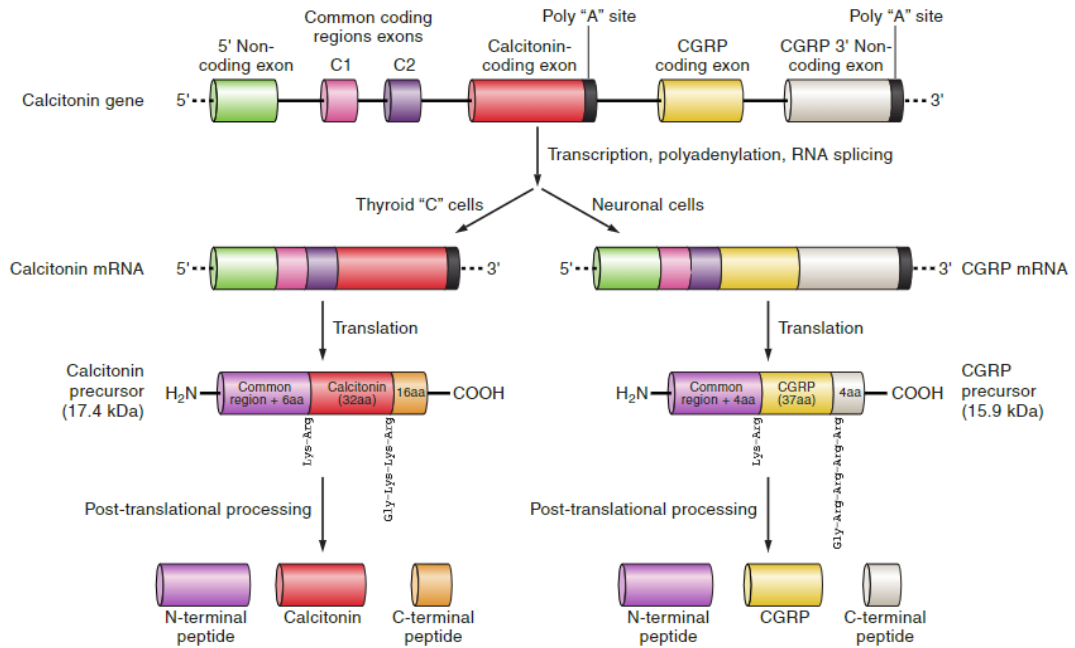
CGRP'nin içerdiği duysal lifler ağrı süreçleri ile ilişkilidir. CGRP'nin migren patogenezindeki rolü, CGRP reseptör antagonistlerinin terapötik potansiyelini ortaya çıkarmıştır (185).

2.2.2. CGRP sentez ve yapısı

CGRP'nin insan vücudunda sentezlenen iki izoformu vardır. Yaygın adlandırma ile α -CGRP (CGRP I) ve β -CGRP (CGRP II) denilen bu iki izoform 11. kromozomdaki iki farklı gen bölgesinden sentezlenir (188). CALC I geni, kalsitonin veya α -CGRP üretmek için alternatif eklemeye maruz kalabilirken, β -CGRP ise kendi farklı CALC II geninden kopyalanmaktadır. α -CGRP ve β -CGRP, %90 aynı homolojiyi paylaşır, insanda yalnızca 3 aa ile farklıdırlar. Bu iki izoform benzer biyolojik aktivite gösterir (181,189,190). Geleneksel olarak α -CGRP merkezi ve

periferik sinir sisteminde bulunan başlıca formudur. β -CGRP ise esas olarak enterik sinir sisteminde bulunur ve α -GRP'den 7 kat daha fazla eksprese olur (191-193).

İnsanda α -CGRP yapısı, β -CGRP'ninkine benzer 4 açık alan içermektedir (194). NH₂ terminalinin ilk 7 kalıntısı 1. alanı oluşturur, bir disülfid köprüsü ile bir arada tutulan halka benzeri bir yapıdadır. CGRP peptid antagonisti, CGRP 8–37, bu 1. alanın çıkarılmasından oluşur. CGRP 8-18 kalıntıları bir sarmaldan oluşan 2. etki alanını oluşturur (195). Özellikle sarmalın hidrofilik yüzündeki kalıntılar 11 ve 18, yüksek afiniteli bağlanmanın desteklenmesinde çok önemli bir rol oynar (196). Kalıntı 19–27, CGRP'nin 3. alanını oluşturur (194). 4. alan, COOH ucunu ve 28-37'den kalan kalıntıları içerir. Bir bağlayıcı epitop oluşturduğu düşünülen iki dönüş bölgesine sahiptir (197,198) (Şekil 6). CGRP için tür farklılıkları ve yapı aktivite ilişkileri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Reseptör bağlanması ve aktivasyonunda önemli rol oynayan anahtar aa'lar tanımlanmıştır (199) (Şekil 7).



Şekil 6. İnsan, Rat ve Fare CGRP α -CGRP ve β -CGRP izoformlarının aa dizimleri



Şekil 7. CALC 1 geninin işlenmesi, ya öncelikle tiroide kalsitonin sentezine ya da duyu nöronlarında α -CGRP oluşumuna yol açar (199).

CGRP sentezinin düzenlenmesi hala tam olarak anlaşılamamıştır, periferik aksonotomi gibi sinir hasarı modellerinde ve inflamatuvar yanıt oluşturan dokularda sentezin arttığı düşünülmektedir (200). Bu durumun makrofajlar ve keratinositler gibi hücrelerden nerve growth factor (NGF) lokal salınımı ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. NGF, duyu sinirlerinin büyümesi ve olgun sinirlerin işlevinin sürdürülmesi için hayati önem taşıyan bir moleküldür (201). Transient receptor potential vanilloid receptor-1 (TRPV1) agonisti kapsaisin ile tedaviyi takiben sinir terminallerinden duyuşal nöropeptidlerin tükenmesinden sonra, CGRP sentezi için NGF gereklidir (202). Sentezden sonra, CGRP duyuşal sinir terminalinde büyük, yoğun çekirdekli veziküllerde depolanır. Nöronal depolarizasyonun ardından, CGRP, çözünür n-etimalemidde duyarlı faktör ek protein reseptörü protein ailesinin üyelerini içeren klasik ekzositotik yolların aracılık ettiği kalsiyuma bağımlı ekzositoz yoluyla terminal uçtan salınır. CGRP'nin duyuşal nöronlardan salınması ilk olarak kapsaisin kullanılarak gösterilmiştir (203). CGRP aktivitesinin düzenlenmesiyle ilgili konular iyi anlaşılmıştır, ancak hücreden salındıktan sonra peptidin nasıl metabolize edildiği konusu hala belirsizdir (204).

2.2.3. CGRP'nin periferik ve merkezi dağılımı

CGRP, merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak dağılmıştır (182). Her iki izoformun da nöropeptit sentezinin ana bölgeleri olan trigeminal ganglion hücrelerinden ve dorsal root ganglion'dan (DRG) salındığı gösterilmiştir (205,206). CGRP'nin duyu nöronları, özellikle miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli A-delta lifleri ile birincil ilişkisi açık bir şekilde bilinmektedir. Genellikle substance P (SP) ile birlikte bulunur (207). CGRP ayrıca motor nöronlarda asetilkolin ile birlikte eksprese edilir (208). α -CGRP formu, hem merkezi hem de periferik olarak bulunan ana nöronal form olarak kabul edilir. α -CGRP'nin immünoreaktivitesinin β -CGRP'den birkaç kat daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (192,209). β -CGRP bağırsakta bulunmakla birlikte son çalışmalarda, sıçandaki mezenterik dal arterlerinin adventisyasında, myenterik plexus ve mukozada gözlenmiş (210), vasküler sistemde α -CGRP ile birlikte salındığı gösterilmiştir. Her iki izoformun sinir sisteminde yaygın olarak bulunduğu artık netleşmiştir (185).

2.2.4. CGRP reseptörleri

Erken radyoligand bağlama çalışmaları, CGRP'yi bağlama kapasitesi olan ve CGRP reseptörünü eksprese eden dokuların haritasını çıkardı. İlk çalışmalar CGRP I ve CGRP II olmak üzere iki reseptörün varlığını ortaya koydu. CGRP I ve CGRP II reseptörlerinin varlığı uzun yıllardır tartışılırken, artık bir CGRP reseptörünün var olduğu kabul edilmektedir. CGRP için ek reseptörlerin görünür varlığı, peptitin AM ve intermedin reseptörleri gibi farklı moleküler bileşime sahip ilgili reseptörlere düşük de olsa bir afiniteye sahip olmasıyla açıklanabilir (211-213). CGRP reseptörünün moleküler yapısının, iki alt birimden oluştuğunun anlaşılması birkaç yıl aldı. Chang ve ark. ile Fluhmann ve ark. 1990'ların başında hem sıçanda hem de insanda hücre kültürlerinde eksprese edilen CGRP uyarısına yanıt vermeyen bir "calcitonin like receptor" (CLR) keşfetti. İnsan CLR proteininin 461 aa uzunluğunda olduğu ve yapısının bir parçası olarak 7 transmembran alanına sahip olduğu bulundu (212,214) (Şekil 8). Reseptörün sıçan proteini ile %96 sekans homolojisine ve insan kalsitonin reseptörü ile yaklaşık %56 sekans homolojisine sahip olduğu bulundu (212). 1996 yılında Ayyar ve ark. human embryonic kidney 293 (HEK293) hücrelerinde, Chang

Üçüncü protein olan receptor component protein (RCP), optimal olarak işlevsel bir CGRP reseptörü oluşturmak için gereklidir (Şekil 8). RCP, bilinen diğer protein dizileriyle çok az homolojiye sahip olan küçük (17 kDa), hidrofilik, membran bağlantılı bir proteindir. İlk olarak Corti'nin kobay organında tanımlandı; burada izole edilmiş bir cDNA'nın CGRP'ye spesifik farmakolojik duyarlılık kazandıran bir proteini kodladığı gösterildi (219). RCP'nin CLR proteini ile birlikte aktive olduğu gösterildi, bu da RCP'nin CGRP reseptörü ile ilişkisinin optimal sinyal iletimi için önemli olduğunu doğruladı (220). Bu eşsiz proteinin o zamandan beri AM reseptörü güdümlü sinyalleme düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (221).

CGRP'nin ilk 7 aa kalıntısının çıkarılması, 1989'dan bugüne kadar CGRP'den türetilen yanıtları sorgulamak için değerli bir deneysel araç olarak kullanılan peptid antagonisti CGRP8-37'yi ortaya çıkarmıştır (211). Bağlanma için gereken minimum parça olan CGRP27-37 gibi diğer peptid antagonistleri de araştırılmış, ancak CGRP reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi, reseptörün endojen ligandının peptid olmasından dolayı zorluklarla karşılaşmıştır (185,222). Bildirilen ilk küçük molekül CGRP reseptör antagonisti, SmithKline Beecham tarafından geliştirilen SB-273779 idi. Bu molekülün 0.31 mikromolarlik IC₅₀ ile CGRP bağlanmasını önlediği ve benzer konsantrasyonda CGRP'nin neden olduğu siklaz aktivitesinin %50'sini engelleyebildiği bulundu (223). Bunu takiben, ilk güçlü CGRP reseptör antagonisti için kanıtlar 2000 yılında Boehringer Ingelheim tarafından yayınlandı. BIBN4096BS veya olcegepant adlı yeni kimyasal molekülün patenti alındı (224). Olcegepant'ın gelecek vaat eden farmakolojisine dayanarak, Merck tarafından yüksek verimli tarama yoluyla "gepant" ailesinin ek bir üyesi tanımlandı. Başlangıçta "bileşik 2" olarak adlandırılan benzodiazepin benzeri öncül yapının, 4,8 mikromolarlik bir K_i ile insan CGRP reseptörüne düşük afiniteye sahip olduğu gösterilmişti. Bu yapının optimizasyonu, aynı reseptörde çok daha güçlü olan telcagepant'ın geliştirilmesine yol açtı. Bu bileşiğin iyi bir oral biyoyararlanıma sahip olduğu bulundu (185).

2.2.4. CGRP reseptörü aracılı hücre içi sinyal yolları

RAMP1'in CLR'ye bağlanması, CLR'nin plazma zarına yeniden yerleşmesine neden olur. RAMP ek olarak glikozilasyonu modüle ederek, CGRP ve antagonistinin

ligand bağlanmasını etkileme işlevi görür. Ayrıca CLR-RAMP etkileşimleri, ligand bağlanmasını ve hücre içi sinyal yollarına bağlanmasını takiben konformasyonel değişiklikler için gereklidir. CGRP reseptör aktivasyonunun ortak belirteci olan cAMP'nin sentezi, adenylate cyclase (AC) G- α bağımlı uyarımı sonrasında artar. Bu, CGRP'nin damar sistemi, özellikle vasküler düz kas ve nöronal hücreler üzerindeki etkisi ile doğrudan bağlantılıdır (225,226). CGRP ayrıca, mikrodizi analizi ile belirlendiği üzere, glia ile zenginleştirilmiş trigeminal ganglion hücrelerinde geniş bir MAPK gen yelpazesinin transkripsiyonunu artırır (227). CGRP hücre içi sinyalizasyonu G- α s cAMP, PKA ve cAMP response element binding proteini içeren ortak bir hücre içi sinyal yolu olsa da, bir dizi sinyal faktörü ve diğer yollar (G- α i/a, G- α q/11 ve β -arrestin sinyalini içerir) rapor edilmiştir (185), (Şekil 8). CGRP hücre içi sinyalizasyonu, daha çok çalışmanın gerekli olduğu karmaşık bir alandır (228).

2.2.5. CGRP'nin fizyolojik etkileri

Mikrovasküler bir vazodilatör olan CGRP, en güçlü PG'lerden 10 kat, asetil kolin ve SP'den 10-100 kat daha güçlü bir etkiye sahiptir. Bu bilgiler, CGRP'nin bilinen en güçlü mikrovasküler vazodilatörlerden biri olduğunu düşündürmektedir. Femtomolar miktarda CGRP enjeksiyonları, ciltte kan akışı artışına bağlı olarak kızarıklığa neden olur (187). İnsan derisine pikomolar miktarda CGRP enjekte edilmesi ile 5-6 saat süren kutanöz eritem oluşumu görülmüştür (229). CGRP'nin seçici güçlü vazodilatör etkisi serebral, koroner, böbrek vasküler yataklarında tespit edilmiştir (191). Bu vazodilatör aktivite, seçici CGRP reseptör antagonistleri tarafından büyük ölçüde inhibe edilir (230). CGRP'nin vazodilatör etkisi, güçlü potensinin yanı sıra diğer vazodilatörlere göre daha kalıcı görünmektedir (185). CGRP'nin vazodilatör etkisi, yoğun bir şekilde in vivo olarak incelenmiştir. CGRP sistemik olarak uygulandığında, hem normotansif hem de hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir (231). Bu mekanizmaların, periferik arter damarlarında hem nitrik oksit (NO) bağımlı hem de bağımsız vazodilatör yolları içerdiği düşünülmektedir (232). CGRP ayrıca sağlıklı gönüllülere ve kardiyovasküler hastalara sistemik olarak verilmiş, çalışma sonucunda bir vazodilatör olarak etki ettiği gösterilmiştir. IV CGRP uygulamasından sonra kalpte vazodilatör etkilere ek olarak pozitif inotropik ve kronotropik yanıtlar gözlenmiştir (233). CGRP doğrudan beynin

ventriküler sistemine enjekte edildiğinde, hipertansif tepkiye neden olduğu saptanmıştır. Bu etkinin noradrenerjik sempatik sinirlerin seçici aktivasyonu yoluyla olduğu gösterilmiştir (186). CGRP'ye bağlı vazodilatasyonda, endotel bağımlı ve bağımsız yollar dahil olmak üzere birçok yolun rol oynadığı düşünülmektedir (191). Endotel ve NO'dan bağımsız yol, en sık gözlenen yoldur. CGRP uygulamasından sonra cAMP'de bir artış görülür ve endotel yokluğunda gevşeme meydana gelebilir, bu da CGRP'nin cAMP üretimini tetiklemek için düz kas hücrelerinde AC'ı doğrudan uyardığını düşündürür. CGRP, insan endotelinde cAMP'yi artırır (234). Bu artış sonrası cAMP tarafından PKA aktivasyonu gerçekleşir. PKA aktivasyonu ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının fosforilasyonuna ve açılmasına yol açarak gevşemeye neden olur. CGRP tarafından uyarılabilen bir diğer yol da endotel bağımlı gevşeme yoludur. CGRP, bir endotelyal reseptör aracılığıyla etki ederek cAMP'de artışa ve NO üretimine neden olur. NO'nun düz kas hücresine difüzyonu, guanilat siklaz aktivasyonu ile cGMP üretimine yol açar ve gevşemeye neden olur (235).

2.2.6. CGRP'nin Nörojenik İnflamasyondaki Rolü

Duyusal sinir lifleri kollateral bir şekilde dallanmıştır; bir duyu sinirinin periferik terminali aktive edildiğinde, aksiyon potansiyellerinin sadece dorsal boynuza iletilmediği, aynı zamanda antidromik olarak dallardan aşağıya iletiildiği düşünülmektedir. Bu iletim sonucu, periferik dallardan nöropeptit salınımı gerçekleşir. Nörojenik inflamasyon, sinir terminallerinden nöropeptitlerin salınmasının neden olduğu mikrovasküler etkilere verilen genel isimdir. Nörojenik inflamasyonda rol aldığı bilinen iki ana proinflamatuvar nöropeptit, CGRP ve SP'dir. Bu iki nöropeptit güçlü birer vazodilatördür, bu nedenle bu peptitlerin salınması ödem oluşumuna, kan akışının artmasına ve inflamatuvar hücrelerin intravasküler bölgeye göçüne neden olur. CGRP'nin inflamasyondaki rolü gözden geçirildiğinde genel olarak, CGRP'nin konak savunması ve iltihaplanma ile ilgili bir dizi bağışıklık düzenleyici tepkiye aracılık ettiği öne sürülmüştür. CGRP, vazodilatasyona sekonder inflamasyonu teşvik edebilir ve cAMP'yi artırma yeteneği ile inflamatuvar mediatör salınımını inhibe edebilir. Bu nedenle, net etkisi CGRP'nin ne zaman, ne miktarda ve nasıl salındığına bağlıdır. Yapılan çalışmalar sonucu CGRP'nin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkisi halen netlik kazanmamıştır (236-238).

2.2.7. CGRP ve Artrit

Artritli hastaların plazma ve eklem sıvılarında CGRP düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. CGRP ve spesifik reseptörleri, eklem afferentlerinde eksprese edilir. Çalışmalar artrit gelişimi ile birlikte CGRP reseptörlerinin aktive olduğunu göstermektedir (13). Periferik CGRP salınımı, akut vazodilatasyonun ve kronik inflamasyonun temel özellikleri olan endotelial hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi takip eden sinovyal vasküler hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanır (239,240). Artritli eklemlerde duyu innervasyonunda artış gözlenir ve bu sinir liflerinin çoğunun CGRP immünreaktif olduğu görülmüştür (10,241). CGRP reseptör aktivasyonunun endotel hücreleri üzerindeki anjiyojenik etkilerinin, AC aktivasyonu ve PK'ların aracılık ettiği proliferasyon, migrasyon ve tüp oluşumu ile sonuçlandığı düşünülmektedir (239,240). CGRP, SP, tropomyozin reseptör kinaz A (TrkA), TRPV1 ve transient receptor potential ankyrin (TRPA1) dorsal kök gangliyonlarında sentezlenir. Sentez sonrası primer afferentlerin periferik terminallerine taşınır (13).

TRPV1 veya TRPA1 aktivasyonu, sırasıyla hem sinoviyum içindeki yerleşik hücrelerde (örn. endotelial hücreler) hem de duyu nöronlarının periferik terminallerinde G-protein kenetli reseptörler üzerinde etkili olan CGRP ve SP'nin birlikte salınımını uyarır. CGRP, makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerden, duyu nöronlarını sensitize eden proinflamatuvar mediatörlerin salınımını indükler (13,242). İnflamatuvar hücrelerden salınan NGF, TrkA'yı bağlar. NGF ve TrkA kompleksi dorsal kök gangliyonuna retrograd olarak taşınarak CGRP ekspresyonunun artmasına neden olur. CGRP ayrıca AC ve PK'ları aktive eder. Endotel hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunu arttırarak anjiyogenezi uyarır. Endotel hücreleri ayrıca CGRP'yi eksprese edebilir, bu da pozitif feedback ile sonuçlanır. CGRP, duysal sinir terminallerindeki reseptörler üzerine etki ederek duyarlılığı daha da arttırır. CGRP'nin bu hücrelerdeki eylemleri, kronik artritte ağrı ve inflamasyona önemli bir katkı yaptığı, anjiyogenez, inflamasyon ve periferik duyarlılığı etkilediği düşünülmektedir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız vaka-kontrollü, prospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Bu çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmalar Kurulu'ndan 18.10.2021 tarihli, 2021/209 karar no'lu etik kurul onayı alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı. Katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce konu hakkında bilgilendirilerek, katılımları için yazılı onam alındı (Ek-1). Çalışmaya katılım gönüllülük esasına göre yapıldı.

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

Çalışmamıza Kasım 2021 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ACR/EULAR 2010 RA için Sınıflandırma Kriterleri'ne göre RA tanısı alan 18-65 yaş arası 80 hasta ve yine aynı yaş aralığında 40 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya dahil edilen 80 RA hastasının; 40'ı seronegatif, 40'ı seropozitif. RA ve kontrol grubunun CRP, ESH ve rutin kan tahlilleri yapıldı.

Hastalar ve sağlıklı kontroller için çalışmamızın dışlama kriterleri:

1. Gebelik ya da laktasyon
2. Akut veya kronik enfeksiyon
3. Malignite
4. RA'ya eşlik eden ikincil Romatolojik hastalık
5. İleri evre böbrek yetmezliği
6. İleri evre karaciğer yetmezliği
7. İleri Evre KOAH
8. Migren
9. CGRP düzeyine etki eden ilaç kullanımı
10. Hastanın anketleri anlamasına engel olan kooperasyon bozukluğu

Çalışmaya katılan tüm bireyler demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hali, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), meslek), sigara ve alkol kullanımını açısından detaylı olarak sorgulandı ve değerlendirme formuna kaydedildi.

RA'lı hastalar romatizmal hastalık süresi, sabah tutukluğunun süresi, hassas ve şiş eklem sayıları, almış oldukları tedaviler açısından değerlendirildi.

Meslekler, beden gücüyle çalışanlar 'manuel', beden gücüyle çalışmayanlar 'nonmanuel' olarak 2 gruba ayrıldı.

Kontrol amaçlı istenen ve en son alınan ESH, CRP düzeyleri, sistemde bulunan ANA, anti-CCP, RF sonuçları kaydedildi. CRP ve ESH değerleri yaş ve cinsiyete göre hesaplandı. Anti-CCP, RF, ANA sonuçları negatif ve pozitif olarak kaydedildi.

VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölümü ile kg/m^2 olarak hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı.

VAS skorları, DAS-28 hastalık aktivite ve disabilite skorları hesaplandı. DAS-28 değeri; şiş ve hassas eklem sayısı, ESH ve hastanın kendi durumunu VAS kullanarak genel olarak değerlendirildiği genel sağlık değerlendirilmesi kullanılarak sabit bir formülle hesaplandı. DAS-28 sonucuna göre hastalar üç gruba ayrıldı: DAS-28: ≤ 2.6 olanlar 'remisyon', DAS-28: 2.6-3.2 arasında olanlar 'düşük hastalık aktivitesi', DAS-28: 3.2-5.1 arasında olanlar 'orta hastalık aktivitesi', DAS-28: ≥ 5.1 olanlar 'yüksek hastalık aktivitesi' olarak değerlendirildi.

Hastalık aktivitesi ile sosyodemografik, laboratuvar ve klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için RA hasta grubunu, DAS28-ESH kompozit ölçeğine göre remisyon (n=31) ve aktif (n=49) olarak iki gruba ayrıldı.

RA'lı hastaları kullandıkları antiromatizmal ilaçlara göre; ilaç kullanmayan, csDMARD kullanan, bDMARD kullanan, csDMARD+bDMARD kullananlar olarak gruplandırıldı.

Tüm hastalar sağlık değerlendirme anketi (HAQ) uygulandı.

Vizüel Analog Skala (VAS):

Ağrının değerlendirilmesi için kullanılan bir skaladır. Düz beyaz bir kağıt üzerine horizontal düzlemde aralıkları 1'er cm olacak şekilde 10 cm'lik bir çizgi çizildi ve numaralandırıldı. Hastalara skalanın sol ucunun giderek azalan, sağ ucunun giderek artan ağrıyı ifade ettiği belirtildikten sonra en soldaki ucunun ağrının olmadığı, en sağdaki ucunun ise dayanılmaz ağrıya karşılık geldiği belirtildi. Hastanın, o anda var olan ağrısının şiddetini düşünerek, ağrısına en yakın olan numarayı işaretlemesi istendi. VAS skoru hasta ve hekim tarafından VAS-hasta ve VAS-hekim olacak şekilde değerlendirildi.

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ):

Günlük yaşam aktivitelerini, bireyin fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılıklarını, hastalık sürecinin yol açtığı yapısal hasarı değerlendiren 8 alt kategoriden ve 20 sorudan meydana gelen bir ölçektir. Bu skorlamada yardımcı alet kullanımı, başka bir kişiden istenen yardım da dikkate alınmaktadır. Katılımcılardan sorular ile ilgili aktiviteyi yapabilme durumlarına göre derecelendirmeli yanıt vermesi istendi (0: rahatça yapıyorum, 1: biraz zorlanarak, 2: çok zorlanarak, 3: hiç yapamıyorum). Her bölüm ayrı ayrı skorlanıp, 8 bölümün skorunun ortalaması alınarak 0-3 arasında değişebilen tek bir HAQ skoru belirlendi.

CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) Düzeyinin Belirlenmesi

Çalışmaya alınan tüm bireylerden 24 saatlik açlık sonrası 5 ml venöz kan örnekleri separatör jel içeren biyokimya tüplerine alındı. Alınan numuneler 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 1000 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra analizin yapılacağı güne kadar -80°C'de muhafaza edildi. ELISA çalışmasından 12 saat önce örnekler oda sıcaklığında bekletilip çözünmeleri beklendi.

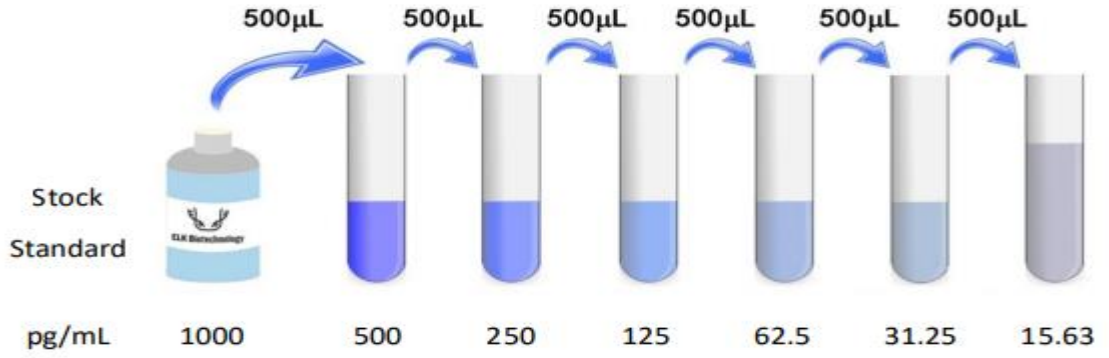
CGRP düzeyi serum numunelerinden ELISA yöntemiyle ölçüldü. ELK Biotech markalı ELK1037 katalog nolu Human CGRP ELISA kiti kullanıldı.

Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini kullanmaktadır. Bu kit içinde sağlanan mikro ELISA plakası, CGRP'ye özgü bir antikora önceden kaplanmıştır.

Standartlar veya numuneler, uygun mikro ELISA plaka oyuklarına ilave edilmiştir, ardından CGRP'ye özgü biyotin-konjuge antikor eklenmiştir. Daha sonra Horseradish Peroxidase'e (HRP) konjuge Avidin her mikrop laka kuyusuna ard arda eklenmiş ve inkübe edilmiştir. Serbest bileşenler yıkanmış ve substrat çözeltisi her oyuğa ilave edilmiştir. 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) substrat solüsyonu eklendikten sonra, yalnızca CGRP, biyotinle konjuge antikor ve enzimle konjuge Avidin içeren oyukların renginde bir değişiklik gözlenmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırılmıştır ve renk değişimi 450nm ± 10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Numunelerdeki CGRP konsantrasyonu daha sonra numunelerin ortalama değerleri ile standart eğriyle karşılaştırılarak belirlenmiştir.

Çalışma öncesi işlem basamakları: Reaktiflerin Hazırlanması

1. Kullanmadan önce tüm kit bileşenleri ve numuneleri oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi.
2. Kitin tamamı tek seferde kullanıldı.
3. 25x yıkama tamponunu çift buharlı su ile 1x çalışma konsantrasyonuna seyreltildi.
4. Standart çalışma solüsyonu: Standart solüsyonu 1.0 ml standart seyreltici ile sulandırıldı, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, köpürmeyecek şekilde hafifçe çalkalandı. Standart solüsyonunun konsantrasyonu 1000 pg/ml'di. Sonraki aşamada 0,5 ml standart seyreltici içeren 7 tüp hazırlandı ve aşağıda resimdeki (Şekil 9) şekilde bir yarı yarıya seyreltme serisi üretmek için önceden seyreltilmiş standart solüsyonu kullanıldı. Bir sonraki transferden önce her tüp iyice karıştırıldı. 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, 31.25 pg/ml, 15.63 pg/ml gibi 7 nokta seyreltilmiş standart solüsyon ve 0 pg/ml yani boş olan son EP tüpleri ayarlandı.



Şekil 9. Seyreltme basamakları

5. Biotinlenmiş Antikor ve Streptavidin-HRP: Kullanmadan önce stok Biotinlenmiş Antikor ve Streptavidin-HRP santrifüjlendi. Bunları sırasıyla Biotinlenmiş Antikor Seyreltici ve HRP Seyreltici ile çalışma konsantrasyonuna 100 kat seyreltildi.

6. TMB substratı - Çözeltinin gerekli dozajını sterilize edilmiş uçlarla aspire edildi ve kalan çözelti tekrar şişeye dökülmedi.

Test Prosedürü

1. Seyreltilmiş standart, boş ve numune solüsyonlar için kuyucuklar belirlendi. Standart solüsyon için 7 kuyucuk, boş için 1 kuyucuk hazırlandı. Uygun kuyucuklara 100 µL standart çalışma solüsyonu ve 100µL numune eklendi. Plaka kapatıcı ile örtüldü. NÜVE EC 160 CO2 İnkübatör'de 37°C'de 80 dakika inkübe edildi.

2. Her kuyucuğun sıvısı çıkarıldı. Solüsyon aspire edilerek her kuyucuk 200 µL 1× yıkama solüsyonu ile yıkandı ve 1-2 dakika bekletildi. Plakayı emici kağıda yaslayarak tüm kuyucuklarda kalan sıvı tamamen çıkarıldı. Tüm kuyucuklar 3 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra, kalan yıkama tamponu aspire edilerek çıkarıldı. Plaka ters çevirildi ve emici kağıda bastırıldı.

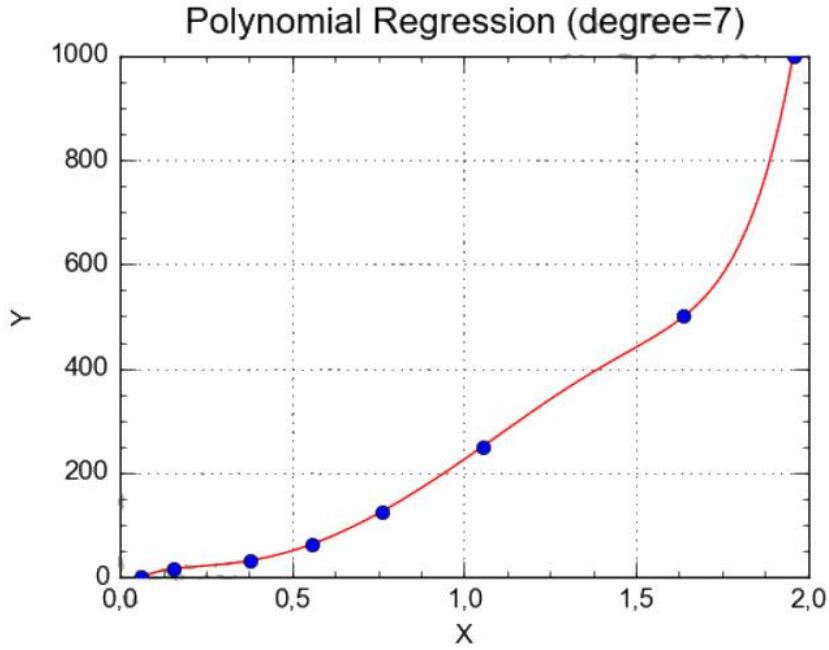
3. Her kuyucuğa 100 µL Biotinlenmiş Antikor çalışma solüsyonu eklenerek, kuyucuklar plak kapatıcı ile kapatıldı ve NÜVE EC 160 CO2 İnkübatör'de 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.

4. İkinci adımda gerçekleştirildiği gibi aspirasyon ve yıkama işlemi toplam 3 kez tekrarlandı.

5. Her kuyucuğa 100 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklenerek, kuyuları plak kapatıcı ile kapatıldı ve NÜVE EC 160 CO2 İnkübatör'de 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
6. İkinci adımda gerçekleştirildiği gibi aspirasyon ve yıkama işlemi toplam 5 kez tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 90 µL TMB substrat solüsyonu eklendi. Yeni bir plaka kapatıcı ile örtüldü. NÜVE EC 160 CO2 İnkübatör'de 37°C'de 20 dakika inkübe edildi. Işıktan korunmasına özen gösterildi. TMB substrat solüsyon eklendiğinde sıvının maviye döndüğü görüldü.
8. Her kuyucuğa 50 µL stop reaktifi eklendi. Stop reaktifi eklendiğinde sıvının sarardığı gözlemlendi. Plakanın kenarına vurarak sıvı karıştırıldı. Stop reaktifinin ekleme sırası, TMB substrat solüsyonu ile aynı şekilde uygulandı.
9. Plakanın altındaki herhangi bir su damlası, parmak izi (v.s) kaldırıldı. Sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığından emin olundu. Ardından mikroplaka okuyucu çalıştırılarak hemen Epoch Microplate Spektrofotometre cihazı ile 450 nm'de ölçüm yapıldı.

Sonuçların Hesaplanması

Her standart, kontrol ve numune kuyucuk için çift okumaların ortalaması alındı ve ortalama değerden sıfır standart optik yoğunluğu çıkarıldı. Y ekseninde İnsan CGRP konsantrasyonu ve x ekseninde absorbans ile standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalar boyunca en uygun eğri çizildi. Kit kılavuzunda belirtildiği şekilde eğriyi oluşturmak için Curve Expert yazılımı kullanılarak program içerisindeki en uygun eğri seçildi (Şekil 10).



Şekil 10. İnsan CGRP konsantrasyonu ile absorbans eğrisi

İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin türüne göre uygun tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayım kontrolü Shapiro Wilk testiyle, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testiyle incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, Independent samples t test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Önemli faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi uygulandı. İncelenen molekül için en uygun cut-off değeri Receiver operating characteristic-ROC analizi ile bulundu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson ki-kare, Fisher-Freeman-Halton (post hoc Bonferroni test) ve Fisher exact testleri uygulandı. İstatistiksel analizler için SPSS 22 programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 seronegatif ve 40 seropozitif olmak üzere 80 RA tanılı hasta ve kontrol grubu için 40 sağlıklı katılımcıdan oluşan toplam 120 gönüllü dahil edildi.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikler açısından karşılaştırması

		Grup				p
		Hasta		Sağlıklı		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	60	75.0	30	75.0	0.999 [£]
	Erkek	20	25.0	10	25.0	
Yaş*		51.2±9.9 53 [15.5]		50.9±7.1 52 [11]		0.464 ^{&}
Kilo*		79.2±16.3 78.5 [21]		69.2±15.5 66.5 [22.5]		0.001^{&}
Boy *		162.4±7.8 162 [7.5]		164.5±7.4 163 [10]		<0.001^{&}
VKİ*		30.0±6.1 28.8 [6.6]		25.5±5.2 25.1 [8.6]		<0.001^{&}
Medeni Hal	Bekar	8	10.0	0	0.0	0.051 [¥]
	Evli	72	90.0	40	100.0	
Meslek	Bedensel çalışmayanlar	69	86.3	30	75.0	0.126 [£]
	Bedensel çalışanlar	11	13.8	10	25.0	
Eğitim Düzeyi	Okuma yazma yok	5	6.3	0	0.0	0.029^τ
	Okur yazar	7	8.8	0	0.0	
	ilköğretim	44	55.0	23	57.5	
	lise	14	17.5	5	12.5	
	lisans	10	12.5	12	30.0	
Sigara Kullanımı	Var	20	25.0	13	32.5	0.386 [£]
	Yok	60	75.0	27	67.5%	
CRP*		1.1±1.7 0.5 [1.1]		0.2±0.1 0.2 [0.2]		<0.001^{&}
ESH*		25.5±19.4 22 [26.5]		13.5±7.7 11 [10.5]		0.002^{&}

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]; [&] Mann-Whitney U testi; [£] Pearson ki-kare testi; ^τ Fisher-Freeman-Halton testi; [¥] Fisher exact test

Tablo 13. Hasta grubunda RA ile ilişkili özelliklerin dağılımı ve DAS-28 ESH, HAQ, CCP ve RF bulgularının incelenmesi

		n	%
RF	Pozitif	37	46.3
	Negatif	43	53.8
Anti-CCP	Pozitif	36	45.0
	Negatif	44	55.0
ANA	Pozitif	49	61.3
	Negatif	31	38.8
Aile Öyüsü	Var	36	45.0
	Yok	44	55.0
Başlangıç Şekli	Yavaş	31	38.8
	Orta Hız	7	8.8
	Akut	42	52.5
Sabah tutukluluk süresi	Yok	35	43.8
	1-29dk	3	3.8
	30-59dk	15	18.8
	1 saat ve üzeri	27	33.8
DAS-28 Grupları	Remisyon	31	38.8
	Düşük Hastalık Aktivitesi	5	6.3
	Orta Şiddette Hastalık	18	22.5
	Yüksek Hastalık Aktivitesi	26	32.5
HAQ Grupları	Hafif zorluklar ve orta derecede engellilik	49	61.3
	Orta ile şiddetli engellilik	25	31.3
	Şiddetli ile çok ciddi engellilik	6	7.5
DAS_28*		3.8±1.9	4.1 [3.3]
HAQ*		0.6±0.7	0.4 [1.3]
VAS-Hasta[#]		3 [5]	
VAS-Hekim[#]		3 [5]	
Hassas Eklem Sayısı*		7.8±9.4	2.5 [14]
Şiş Eklem Sayısı*		2.0±4.7	4.1 [3.3]

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik] # Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]

Tablo 14. Hastaların aldıkları tedavi türü ile kullandıkları ilaçlar

		n	%
Kullanılan Tedavi	Yok	6	7.5
	csDMARD	28	35.0
	bDMARD	19	23.8
	csDMARD + bDMARD	27	33.8
Kullanılan İlaç	Yok	6	7.5
	Adalimumab	5	6.3
	Etanercept	4	5.0
	Golimumab	5	6.3
	HXK + LEF	1	1.3
	LEF	4	5.0
	LEF + Abatacept	2	2.5
	LEF + Etanercept	4	5.0
	LEF + Golimumab	1	1.3
	LEF + KOL + Etanercept	1	1.3
	LEF + Sertolizumab	1	1.3
	LEF + SLZ	1	1.3
	LEF + Tofacitinib	1	1.3
	MTX	5	6.3
	MTX + Adalimumab	6	7.5
	MTX + Etanercept	5	6.3
	MTX + Golimumab	3	3.8
	MTX + HXK + Adalimumab	1	1.3
	MTX + KOL	1	1.3
	MTX + LEF	1	1.3
	MTX + PLQ	3	3.8
	MTX + PLQ + KOL	1	1.3
	MTX + SLZ	1	1.3
	MTX + SLZ + KOL	1	1.3
	MTX + SLZ + PLQ	1	1.3
	MTX + Tofacitinib	2	2.5
	PLQ	1	1.3
	PLQ + KOL	1	1.3
	PLQ + Tocilizumabilizumab	1	1.3
	Sekukinumab	1	1.3
	Sertolizumab	3	3.8
	SLZ	4	5.0
	SLZ + PLQ	1	1.3
	Tocilizumab	1	1.3

Cinsiyet (p=0.999) ve yaş (p=0.464) açısından gruplar homojendi. Medeni hal, meslek ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu (p>0.05), (Tablo 12). RA tanılı lisans mezunu hastaların oranı (%12.5), kontrol grubundan (%30) anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0.029).

RA tanılı hastalarda kilo (p=0.001), boy (p<0.001), VKİ (p<0.001), CRP (p<0.001), ve ESH (p=0.002) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0.05), (Tablo 12).

RA tanılı hastalarda ölçülen CGRP değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p<0.001), (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarının CGRP düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup		p
	Hasta	Sağlıklı	
CGRP *	129.5±103.2	48.4±28.0	<0.001 ^{&}
	91.1 [112.5]	40.8 [25.7]	

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik][&] Mann-Whitney U testi

Seropozitif hastalarda ölçülen CGRP değeri, seronegatif hastalara göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulundu (p=0.017), (Tablo 16).

Tablo 16. Seronegatif ve seropozitif gruplarının CGRP düzeylerinin karşılaştırılması

	Sero Grup		p
	Sero negatif	Sero pozitif	
CGRP	105.1 ±83.2	154±116	0.017 ^{&}
	66.1 [69.7]	118.7 [145.7]	

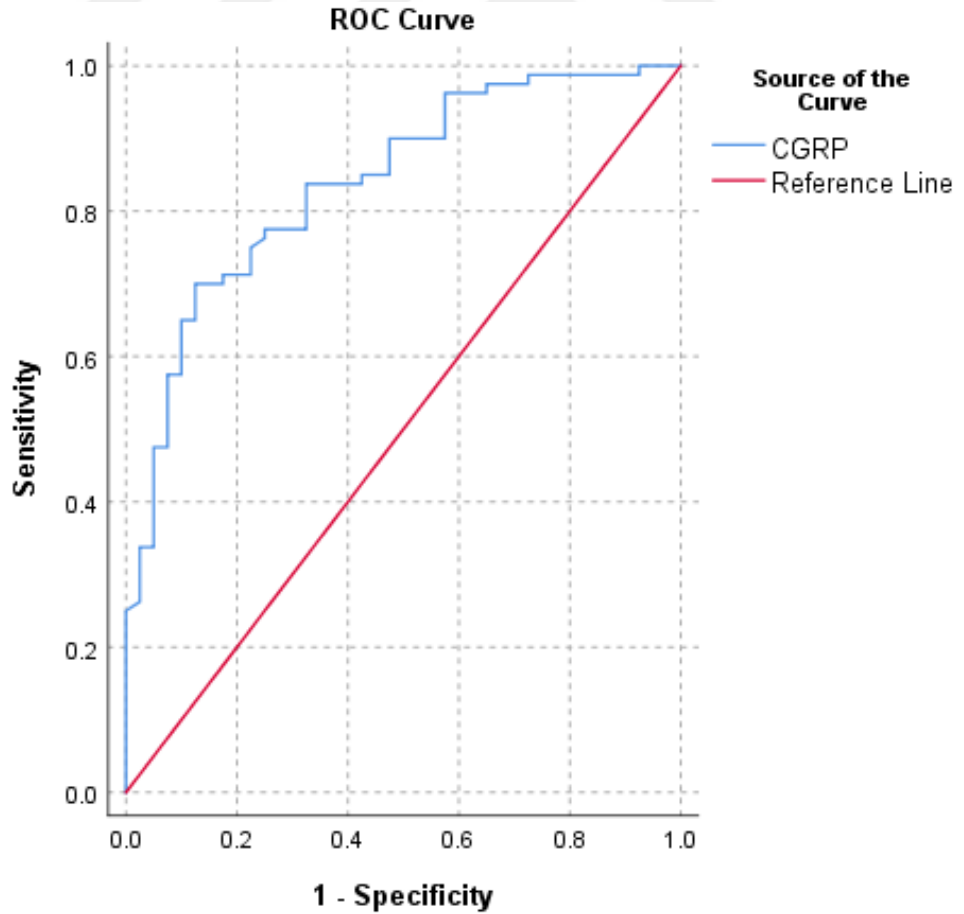
* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik][&] Mann-Whitney U testi

Hasta ve kontrol grubunu ayıran CGRP değeri için en uygun cut off değeri %70 sensitivite ve %87,5 spesifite ile 61.78 olarak belirlendi (AUC: 0.839, $p < 0.001$), (Şekil 11). İyi düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktası için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 17’de verildi.

Tablo 17. Kontrol grubuna göre hasta grubun CGRP düzeylerinin ROC analizi ile cut-off değer belirlenmesi

	Cut-off	AUC	SH	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-
					Alt Sınır	Üst Sınır				
CGRP	>61.78	0.839	0.037	<0.001	0.767	0.912	%70	%87.5	5.60	0.34

AUC (Area Under the ROC Curve): ROC eğrisi altındaki alan, SH: Standart Hata, LR: Likelihood Ratio



Şekil 11. CGRP düzeyi için çalışılan ROC analiz grafiği

Aktif RA tanılı hastalarda CGRP (p<0.001), CRP (p=0.001), ESH (p<0.001), HAQ (p<0.001), VAS-Hasta (p<0.001), VAS-Hekim (p<0.001) değerleri remisyonda olan hastalara göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek saptandı (p<0.05), (Tablo 18).

Anti-CCP ve ANA sonuçları açısından DAS-28 grupları arasında fark yoktu (p>0.05), (Tablo 18). Aktif RA tanılı hastalarda RF pozitif olanların oranı (%57.1), remisyondakilerden (%29) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.014), (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların DAS-28'in gruplara göre sosyodemografik, laboratuvar ve klinik özellikleri arasındaki farklılıkların incelenmesi

	DAS-28 Grupları				P
	Remisyon		Aktif		
Yaş*	49.9±11.8		52.1±8.4		0.646 ^{&}
	54 [19]		53 [11]		
CGRP*	82.5±60.3		159.3±113.7		<0.001 ^{&}
	59.4 [48.7]		117.8 [158]		
CRP*	0.5±0.9		1.5±1.9		0.001 ^{&}
	0.3 [0.6]		0.9 [1.8]		
Sedim*	14.1±10.5		32.7±20.3		<0.001 ^{&}
	10 [17]		30 [28]		
HAQ*	0.1±0.4		1±0.6		<0.001 ^{&}
	0 [0]		1 [1.1]		
VAS-Hasta [#]	0 [1]		4 [4]		<0.001 ^{&}
VAS-Hekim [#]	0 [1]		4 [3]		<0.001 ^{&}
RF	n	%	n	%	0.014 [‡]
Pozitif	9	29.00	28	57.10	
Negatif	22	71.00	21	42.90	
Anti-CCP					0.174 [‡]
Pozitif	11	35.50	25	51.00	
Negatif	20	64.50	24	49.00	
ANA					0.343 [‡]
Pozitif	21	67.70	28	57.10	
Negatif	10	32.30	21	42.90	

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]; [&] Mann-Whitney U testi; [#] Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]; [‡] Pearson ki-kare testi

Yaş, CGRP, CRP, ESH değerleri açısından orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (p>0.05), (Tablo 19). Yüksek

hastalık aktivitesine sahip hastalarda ölçülen HAQ ($p<0.001$), VAS-Hasta ($p<0.001$), VAS-Hekim ($p<0.001$) değerleri, orta hastalık aktivitesine sahip hastalara göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek saptandı ($p<0.05$), (Tablo 19).

Anti-CCP ve RF sonuçları açısından DAS-28 (orta-yüksek) grupları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo 19). Yüksek hastalık aktiviteli hastalarda ANA'sı pozitif olanların oranı (%73.1), orta hastalık aktiviteli hastalardan (%38.9) istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek bulundu ($p=0.023$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların DAS-28'in gruplara göre ölçüm bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	DAS-28 Grupları				p
	Orta Hastalık Aktivitesi		Yüksek Hastalık Aktivitesi		
Yaş	51.4±8.3		52.2±8.8		0.752 [€]
	51 [11]		53.5 [15]		
CGRP	184.5±124.7		152.7±112.7		0.543 ^{&}
	175.3 [198.1]		118.7 [105]		
CRP	1.6±2.3		1.6±1.8		0.424 ^{&}
	0.6 [1.7]		1.1 [1.9]		
ESH	29.4±20.9		34.3±20.7		0.459 ^{&}
	27 [32]		31 [22]		
HAQ	0.7±0.5		1.3±0.5		<0.001 [€]
	0.6 [0.9]		1.4 [0.6]		
VAS-Hasta	3.5 [1]		6.5 [2]		<0.001 ^{&}
VAS-Hekim	3.5 [1]		6 [2]		<0.001 ^{&}
RF	n	%	n	%	0.263 [£]
Pozitif	8	44.4	16	61.5	
Negatif	10	55.6	10	38.5	
Anti-CCP					0.220 [£]
Pozitif	7	38.9	15	57.7	
Negatif	11	61.1	11	42.3	
ANA					0.023[£]
Pozitif	7	38.9	19	73.1	
Negatif	11	61.1	7	26.9	

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]; & Mann-Whitney U testi; £ Pearson ki-kare testi; € Independent samples t test

CGRP, CRP ve ESH değerlerinin DAS-28 ESH aktivitesi (remisyon-aktif) üzerine etkili faktörler olduğu saptandı. CGRP ($p=0.003$), CRP ($p=0.013$) ve ESH ($p<0.001$) değerlerindeki artış, DAS-28'e göre hastalığın aktif olma odds oranını

sırasıyla 1.012, 2.295 ve 1.083 kat arttırdığı görüldü ($p<0.05$), (Tablo 20). Ancak HAQ, RF, anti-CCP, ANA faktörlerinin her birinin DAS-28 ESH aktivitesi üzerindeki etkisi için anlamlı bir lojistik regresyon modeli elde edilemedi.

Tablo 20. DAS-28 ESH aktivitesi üzerine etkili faktörlerin incelenmesi

	B	SH	Wald	sd	p	OR	OR için %95 Güven Aralığı
<i>CGRP</i>							
<i>CGRP</i>	0.012	0.004	8.533	1	0.003	1.012	1.004-1.020
Sabit	-0.849	0.457	3.450	1	0.063	0.428	
Model Anlamlılığı ve Uyumu	$\chi^2=13.727$ sd=1 $p<0.01$ Nagelkerke $R^2=0.214$ $\chi_{HL}^2=5.961$ sd=8 $p=0.652$						
<i>CRP</i>							
CRP	0.831	0.335	6.141	1	0.013	2.295	1.190-4.426
Sabit	-0.230	0.323	0.508	1	0.476	0.794	
Model Anlamlılığı ve Uyumu	$\chi^2=11.048$ sd=1 $p=0.01$ Nagelkerke $R^2=0.175$ $\chi_{HL}^2=8.527$ sd=8 $p=0.384$						
<i>ESH</i>							
ESH	0.079	0.021	14.021	1	<0.001	1.083	1.039-1.129
Sabit	-1.254	0.472	7.073	1	0.008	0.285	
Model Anlamlılığı ve Uyumu	$\chi^2=22.569$ sd=1 $p<0.01$ Nagelkerke $R^2=0.334$ $\chi_{HL}^2=5.034$ sd=8 $p=0.754$						

sd: serbestlik derecesi, B: Regresyon katsayısı, SH: Standart Hata, OR-Odds Ratio: Odds Oranı, HL: Hosmer Lemeshow testi

RA'lı hastalarda ölçülen CGRP değeri ile DAS-28 ($p=0.001$), HAQ ($p=0.006$), VAS-Hasta ($p<0.001$) ve VAS-Hekim ($p=0.001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$), (Tablo 21). CRP, ESH, RA hastalık süresi, yaş ve sabah tutukluluk süresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamadı ($p>0.05$), (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların CGRP değerleri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		CGRP
DAS-28	r	0.376
	p	0.001
HAQ	r	0.303
	p	0.006
CRP	r	0.013
	p	0.911
ESH	r	0.128
	p	0.259
RA Süre	r	0.025
	p	0.826
VAS-Hasta	r	0.387
	p	<0.001
VAS-Hekim	r	0.376
	p	0.001
Yaş	r	0.110
	p	0.332
Sabah tutukluluk süresi	r	0.220
	p	0.050

Anti-CCP, ANA sonuçlarına ve sigara kullanımına göre CGRP değerleri açısından anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo 22). RF pozitif olan hastalarda CGRP değeri, negatif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0.012$), (Tablo 22).

Tablo 22. RF, Anti-CCP, ANA ve sigara kullanımının CGRP düzeylerine etkisi

		CGRP				p^{&}
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Çeyreklerarası Genişlik	
RF	Pozitif	156.2	116.5	122.1	132.2	0.012
	Negatif	106.5	85.1	64	72.2	
Anti-CCP	Pozitif	149.3	120.1	113.7	125.8	0.128
	Negatif	113.4	85.1	79.5	99.9	
ANA	Pozitif	126.5	113	83.9	111.8	0.311
	Negatif	134.4	87.1	111.5	175.1	
Sigara Kullanımı	Var	129.5	127.8	83.9	125.1	0.365
	Yok	129.5	94.9	96.7	107.7	

[&] Mann-Whitney U testi

DAS-28 ESH remisyon ve yüksek aktivite gruplarında ölçülen CGRP düzeyleri ile yaş, ESH, CRP, HAQ değerleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki yoktu ($p>0.05$), (Tablo 23).

Tablo 23. DAS-28 ESH remisyon ve yüksek aktivite gruplarının CGRP düzeylerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişkinin incelenmesi

	DAS-28;Remisyon		DA28;Yüksek Aktivite	
	CGRP		CGRP	
	r	p	r	p
Yaş	-0.027	0.887	0.288	0.154
CRP	-0.155	0.406	-0.223	0.273
Sedim	-0.132	0.478	0.183	0.371
HAQ	-0.194	0.297	0.084	0.683

r: Spearman korelasyon katsayısı

DAS-28 ESH remisyon grubunda RF, anti-CCP VE ANA sonuçlarına göre CGRP düzeyleri açısından anlamlı düzeyde fark yoktu. Benzer bulgular yüksek aktivite grubunda da gözlemlendi ($p>0.05$), (Tablo 24).

Tablo 24. DAS-28 gruplarının CGRP düzeylerinin RF, anti-CCP ve ANA ile ilişkisi

		DAS-28 Grupları					
		Remisyon			Yüksek aktivite		
		CGRP			CGRP		
		Ort ± SS	Medyan [ÇAG]	p ^{&}	Ort ± SS	Medyan [ÇAG]	p ^{&}
RF	Pozitif	97.6±69.8	69.8 [96.7]	0.453	169.1±123.5	122.4 [99.6]	0.182
	Negatif	76.3±56.6	57.2 [45.3]		126.5±93	81.4 [119.3]	
CCP	Pozitif	89.2±65.2	65.2 [96.7]	0.670	171.9±127.3	122.1 [118.9]	0.373
	Negatif	78.8±58.8	58 [46.8]		126.6±88.2	87.5 [119.3]	
ANA	Pozitif	74.1±53.4	59.4 [46.1]	0.233	160.9±126.5	122.1 [135.2]	0.952
	Negatif	100±72.6	70.7 [83.3]		130.5±64.6	115.3 [89.6]	

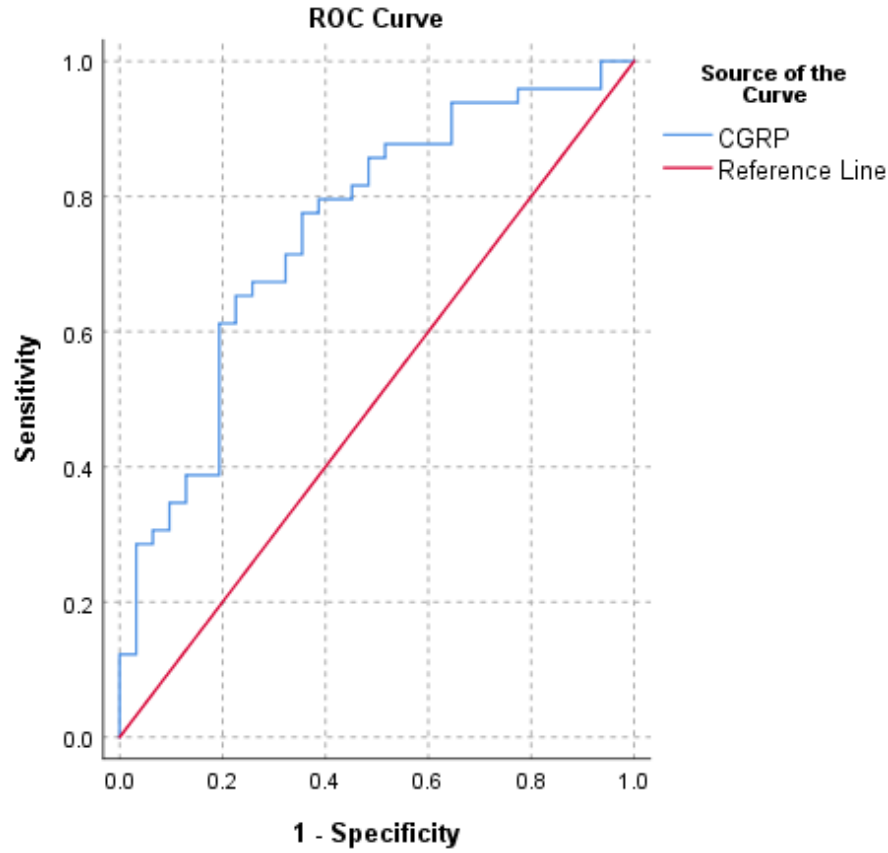
Ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma; ÇAG: Çeyreklerarası Genişlik; & Mann-Whitney U testi

DAS-28 Remisyon ve aktif gruplarını ayıran CGRP değeri için en uygun cut off değeri 91.45 olarak belirlendi (AUC: 0.750, $p < 0.001$) (Şekil 12). Kabul edilebilir düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktası için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 25’te verildi.

Tablo 25. Hastaların CGRP değerlerinin DAS-28 gruplarına ilişkin cut-off değerinin incelenmesi

	Cut-off	AUC	SH	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	LR +	LR-
					Alt Sınır	Üst Sınır				
CGRP	>91.45	0.750	0.056	<0.001	0.640	0.861	%65.3	%77.4	2.89	0.45

Area Under the ROC Curve-AUC: ROC eğrisi altındaki alan, SH: Standart Hata, LR: Likelihood Ratio



Şekil 12. DAS-28 gruplarını ayıran CGRP düzeyi için çalışılan ROC analiz grafiği

Hasta ve kontrol grubunu ayıran en uygun CGRP cut-off değeri için oluşturulan gruplara göre CRP ve ESH değerleri açısından istatistiksel anlamlılıkta bir fark bulunamadı. ($p>0.05$) (Tablo 26). CGRP değeri “ >61.78 ” olan grupta HAQ ($p=0.032$), VAS-hasta ($p=0.005$), VAS-hekim ($p=0.008$) değerleri “ ≤ 61.78 ” grubunda ölçülen değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların CGRP ile belirlenen cut-off değerlerine göre grupların belirlenen kriterler arasındaki farklılıklarının incelenmesi

	CGRP Cut-off grupları		p ^{&}
	≤ 61.78	>61.78	
Yaş*	50.2±7.2 48.5 [11.5]	51.7±10.8 54 [18]	0.246
CRP*	1.1±1.3 0.5 [1.2]	1.2±1.8 0.6 [1.1]	0.648
ESH*	22±17 16.5 [22]	27±20.3 24 [28.5]	0.413
HAQ*	0.4±0.6 0 [0.5]	0.8±0.7 0.6 [1.4]	0.032
VAS-hasta[#]	1 [3]	4 [4.5]	0.005
VAS-hekim[#]	0.5 [3]	4 [5.5]	0.008

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]

[#] Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]; [&] Mann-Whitney U testi

CGRP değeri “ ≤ 61.78 ” ve “ >61.78 ” olan gruplarda anti-CCP, ANA pozitifliği oranları açısından anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo 27). “ >61.78 ” olan grupta RF’si pozitif olan olguların oranı (%57.1), “ ≤ 61.78 ” olan gruptan (%20.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.003$) (Tablo 27).

Tablo 27. Hastaların CGRP ile belirlenen cut-off değerlerine göre grupların hastalık kriterleri arasındaki farklılıklarının incelenmesi

	CGRP Cut-off grupları				p [‡]
	≤61.78		>61.78		
	n	%	n	%	
RF					0.003
Pozitif	5	20.8	32	57.1	
Negatif	19	79.2	24	42.9	
Anti-CCP					0.062
Pozitif	7	29.2	29	51.8	
Negatif	17	70.8	27	48.2	
ANA					0.881
Pozitif	15	62.5	34	60.7	
Negatif	9	37.5	22	39.3	

[‡] Pearson ki-kare testi

RA hastalarında kullanılan ilaçların gruplarına göre CGRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmadı (p>0.05), (Tablo 28). Tedavilerine göre gruplandırdığımız hastaların CGRP değerlerinin medyanlarını sırasıyla ilaç kullanmayan, csDMARD kullanan, bDMARD kullanan, csDMARD+bDMARD kullananlarda; 105.1, 108.3, 90.2, 75.4 şeklinde bulduk.

Tablo 28. Hastaların kullandıkları ilaç gruplarının CGRP düzeyi üzerine etkisi

	Kullanılan Tedavi				p [©]
	Yok	csDMARD	bDMARD	csDMARD+bDMARD	
CGRP*	166.1±156 105.1 [96.9]	155.5±126.1 108.3 [183.2]	115.4±82.4 90.2 [123.1]	104.4±68.3 75.4 [83.3]	0.590

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]; © Kruskal-Wallis testi;

5. TARTIŞMA

RA günümüzde etkin tedavi seçeneklerine rağmen hala deformitelere bağlı sakatlığa ve eklem dışı tutulumuna bağlı mortaliteye yol açarak, toplumsal engellilik oranını arttıran bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. RA etyopatogenezi halen net olarak aydınlatılamamıştır (27). Hastalığın geniş bir hasta grubunu etkilemesi, hastaların önemli bir kısmında günlük pratikte kullanılan biyobelirteçlerin negatif olarak saptanabilmesi, tanı ve tedavide gecikmelere yol açabilmesi, günümüzde kullanılan RA tedavi ajanlarının hastalığı modifiye etmesine rağmen, küratif bir tedavinin olmayışı hastalıkla ilişkili yeni biyobelirteçler ve alternatif tedavi arayışlarına neden olmaktadır (5).

CGRP ve spesifik reseptörlerinin, eklem afferentlerinden eksprese edildiği, artritli hastaların plazma ve eklem sıvılarında düzeylerinin arttığı uzun zamandır bilinmektedir (13). CGRP, merkezi sinir sisteminde motor, duyu ve entegrasyon sistemlerini modüle ederek ağrı mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Periferik olarak ise asetilkolin esterez ekspresyonunu inhibe ederek sinir kas kavşağında sinaptik iletimi düzenler. CGRP, periferik ve santral sensitizasyon gelişiminden sorumlu bir nörotransmitter olması sebebiyle birçok klinik çalışmada düzeyleri değerlendirilmiştir (9). CGRP'nin nörojenik inflamasyona ve ağrıya olan katkıları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (236). CGRP antagonistlerinin migren tedavisinde kullanılıyor olması, CGRP'nin nörojenik inflamasyon ve ağrı patogenezindeki rolü CGRP'yi araştırılmaya değer bir molekül olarak görmemize neden olmuştur.

Kas-iskelet sistemi ve romatizmal hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda CGRP düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (14,243,244).

2010 ACR kriterlerine göre FMS tanısı konan 88 hasta ve 88 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada serum CGRP düzeyi FMS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (15).

Dong ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer diz OA'lı 65 hasta ve 21 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış. Hastaların serum ve eklem sıvısındaki CGRP

konsantrasyonları, enzime bağılı immünosorbent deneyleri kullanılarak ölçülmüş. Çalışma sonucunda diz OA tanılı hastaların hem serumlarında hem de sinovyal sıvılarında CGRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Serum ve sinovyal sıvıdaki yüksek düzeydeki CGRP'nin diz OA'sında ilerleyici eklem hasarı ile ilişkili olduğu, hastalık şiddetini izlemek için bir biyobelirteç olarak seçilebileceği, prognoz ve progresyon üzerinde öngörücü bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (14).

Birklein ve ark. 19 kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısı alan hasta ve sağlıklı kontrol grubunu çalışmaya almışlar. CGRP düzeylerini tanı sonrası ve rehabilitasyonun 9. ayında karşılaştırmışlar. Kompleks bölgesel ağrı sendromu tanılı hastaların tanı sonrası CGRP düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptamışlar. Rehabilitasyon sonrası 9. ayda tekrar CGRP düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Kompleks bölgesel ağrı sendromlu hastaların akut döneminde artan CGRP'nin vazodilatasyon, ödem ve terleme artışına katkıda bulunan patofizyolojik bir mekanizma ile nörojenik inflamasyon yapabileceğini düşünmüşler. Kronik evrelerde görülen ağrı ve hiperaljezinin ise artan nöropeptit konsantrasyonundan bağımsız olabileceğini öne sürmüşlerdir (245).

Yumuşak doku zedelenmesi olan hastalarda serum CGRP düzeyleri incelenmiş. Yumuşak doku zedelenmesi olan hastalarda kontrol grubuna göre serum CGRP düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. CGRP'nin yumuşak doku yaralanmalı hastalarda bağımsızlık, ağrı, inflamatuvar ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan başka bir nöromodülatör olabileceği düşünülmüştür (243).

Alpar ve ark. whiplash yaralanmasına bağılı kronik boyun ve omuz ağrısı olan 38 hastanın operasyon öncesi serum CGRP düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre serum CGRP düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulmuşlardır (244).

Shinoda ve ark.'nın sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada deneysel olarak indüklenen TME artritinde disk innervasyonu incelenmiştir. Sağlıklı ve artritlik sıçanlarda CGRP için immünohistokimya kullanarak TME diskindeki sinir liflerinin

üç boyutlu dağılımı gözlenmiştir. Artritlik sıçanlarda CGRP immünreaktif sinir liflerinin toplam uzunluğunun ve uzunluk yoğunluğunun artış gösterdiği saptanmıştır. Çalışma sonucunda TME ağrısının patofizyolojisinde TME diskinde artan CGRP innervasyonunun önemli olabileceği düşünülmüştür (246).

CGRP ve artrit arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir derlemede, artritli hastalarda serum CGRP düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13).

Bugüne kadar CGRP ile çok sayıda farklı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta çalışma yapılmasına rağmen literatürde CGRP ile RA ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlayamadık.

Serum CGRP düzeyini RA tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre diğer inflamatuvar kas iskelet sistem hastalıklarında yapılan çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulduk. Serumdaki yüksek CGRP'nin RA patogenezinde rolü olabileceğini, hastalık aktivitesi takibinde bir biyobelirteç olarak seçilebileceğini, ilerleyici eklem hasarı ile ilişkili olabileceğini ve prognozda öngörü sağlayabileceğini düşündük. RA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilecek bir CGRP değeri belirlemek amacıyla yaptığımız ROC analizinde cut-off değerini %70 sensitivite ve %87,5 spesifite ile 61.78 olarak belirledik. Saptadığımız cut-off değerini RA tanısında hastalığı istatistiksel anlamda iyi düzeyde ayırt edebilecek bir CGRP değeri olarak değerlendirdik.

Seropozitif RA'lı hastalarda CGRP değerini seronegatiflere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulduk. Farragher ve ark. 916 inflamatuvar poliartrit hastası ile yaptıkları çalışmada anti-CCP antikoru pozitif hastaların, HAQ skorlarında, şiş eklem sayılarında ve DAS-28 skorlarında anlamlı derecede daha kötü sonuçlara ve daha yüksek erozyon oranlarına sahip olduklarını saptamışlardır (247). Benzer çalışmalarda da seropozitif hastalığın eroziv artrit ile olan ilişkisi ortaya konmuştur (248-250). Serum CGRP düzeylerinin seropozitif grupta daha yüksek olarak saptanması, CGRP'nin kalıcı sinovit ve eroziv artrit ile ilişkili olabileceğini bize düşündürdü. RF'si pozitif olan hastalarda CGRP değerini, negatif olanlara göre daha yüksek bulduk. Literatürde RF ile CGRP ilişkisini gösteren çalışmaya rastlayamadık. Yapılan çalışmalar RF'nin hastalık patofizyolojisindeki rolünü ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ortaya

koymaktadır (112,113,251-253). RF ve CGRP değerleri arasındaki pozitif korelasyonun RF'nin patogenezdaki rolü ve hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişkisi olduğunu düşündük. Anti-CCP ve ANA pozitifliği ile CGRP arasında ilişki bulamadık.

Aktif RA tanılı hastalarda CRP, ESH, RF, HAQ, VAS-Hasta ve VAS-hekim değerlerini anlamlı yüksek saptamamız literatürle uyumluydu (254-258). CGRP düzeyini aktif RA tanılı hastalarda yüksek bulduk ancak CGRP düzeyi ile RA hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran benzer bir çalışmaya rastlayamadık. Aktif RA tanılı hastalarda serum CGRP'nin yüksek saptanması, bize CGRP'nin inflamasyona ve nörojenik inflamasyonla ilişkili ağrıya katkısı olabileceğini düşündürdü. Hastalık aktivitesini belirleyen CGRP değeri için ROC analizi yapılarak %65,3 sensitivite ve %77,4 spesifite ile cut-off değerini 91.4 olarak belirledik. Saptadığımız cut-off değerini istatistiksel anlamda kabul edilebilir düzeyde hastalık aktivite belirleyici bir CGRP değeri olarak değerlendirdik.

Anti-CCP pozitifliği ve hastalık aktivitesi ilişkisi ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar görülmektedir. Bas ve ark. anti-CCP ile hastalık aktivitesinin klinik belirtileri arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (259). Greiner ve ark. ise RA tanılı hastalarda anti-CCP ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki saptayamamışlardır (260). Biz de hastalık aktivitesi ile anti-CCP ve ANA düzeyleri arasında ilişki bulamadık.

CGRP, CRP, ESH değerlerinin hastalık aktivitesi üzerinde etkileri incelediğinde, CGRP değerinin ESH değerine benzer istatistiksel anlamda hastalık aktivitesini öngörmeye belirleyiciliği olabileceğini söyleyebiliriz. Literatürde çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlayamadık.

CGRP'nin artrit ağrısının bir aracısı olduğu düşünülmektedir (13). Eklemlerin, kemik ve kas yapılarının, CGRP-immünoreaktif duyu sinirleri ile zengin bir şekilde innerve edildiği bilinmektedir (9). Eklem ağrısı ile karakterize olan OA ile ilgili yapılan çalışmalarda CGRP immünreaktif innervasyon ile eklem ağrısı arasında ilişki saptanmıştır (261,262). Çalışmamızda hastalarda ölçülen CGRP değeri ile DAS28-ESH, HAQ, VAS-Hasta ve VAS-Hekim değerleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptadık. Literatürde çalışmamıza benzer bir araştırmaya rastlayamadık. Sinoviyumun

CGRP immünoreaktif innervasyona sahip olması nedeniyle artmış serum CGRP düzeylerinin RA ağrısını öngörmeye anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda hasta grubunda CGRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olması ancak CRP, ESH, sabah tutukluğu süresi ile anlamlı bir ilişki olmamasının nedeni hastalarımızın büyük çoğunluğunun bDMARD tedavisi alıyor olmasından kaynaklanabilir. Horii ve ark. TNF- α inhibisyonunun DRG nöronlarında CGRP ekspresyonu üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmaların da intradiskal etanercept uygulamasının, yaralı diskleri innerve eden DRG nöronlarında CGRP ekspresyonunu baskıladığını saptamışlardır (263). CGRP değeri ve DAS28-ESH, HAQ, VAS-Hasta ve VAS-Hekim arasındaki pozitif korelasyonun olması buna karşın CRP, ESH, RA hastalık süresi ve sabah tutukluğu arasında bulunamaması bize CGRP'nin RA'da ağrı komponenti üzerine etkisinin daha belirgin olabileceğini düşündürdü.

Lokalize kronik periodontitis tanılı sigara içen 15 hasta ve aynı tanıya sahip sigara içmeyen 12 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, gruplardan alınan dişeti biyopsilerinde, SP ve CGRP nöropeptitlerinin konsantrasyonları değerlendirilmiş. Sigara içen ve içmeyen grupta CGRP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (264). Awawdeh ve ark.'nın yaptığı çalışmada endodontik olarak tedavi edilmiş ağrılı dişlerden 46 pulpa dokusu örneği ve ortodontik nedenlerle çekilmiş klinik olarak sağlıklı dişlerden 20 örnek toplanmış. Doku örneklerinde CGRP seviyeleri radyoimmunoassay kullanılarak ölçülmüş. Çalışma sonucunda CGRP konsantrasyonu, sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerin doku örneklerinde önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (265). Çalışmamızda sigara kullananlarla kullanmayanlar arasında CGRP değerleri açısından anlamlı düzeyde fark bulamadık. Bunun bir nedeni sigara içen hasta sayımızın az olmasından, diğer bir nedeni de sigara ve CGRP düzeyleri arasında ki ilişkinin tam olarak saptanamamasından kaynaklanabilir.

RA tedavisi son 20 yılda bDMARD'ların kullanıma girmesiyle tüm dünyada daha başarılı bir şekilde yapılmaktadır. csDMARD tedavinin hastalık modifikasyonunda ve klinik düzelmede yetersiz kaldığı hastalarda kullanılan bDMARD'lar ile kalıcı sinovit, eroziv artrit, ilerleyici deformiteler önlenmekte,

hastalığa bağlı sakatlık ve ölümler azalmaktadır (266,267). Çalışmaya dahil edilen hastaları kliniğimizde RA tanısı ile uzun yıllardır takip edilen hastalar oluşturmaktaydı. RA tanılı hastalarda ilaç gruplarına göre CGRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak CGRP düzeylerini csDMARD+bDMARD kullananlarda yalnızca bDMARD ya da csDMARD kullananlara göre medyan değerlerini daha düşük bulduk. bDMARD tedavi kullananların da CGRP düzey medyan değerleri csDMARD kullananlara göre daha düşüktü. İstatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte, medyan değerlerinin ayrıntılı incelenmesinin yeni ve daha kapsamlı çalışmalar açısından önemli olabileceğini düşündük.

Martin ve ark. RA popülasyonu için ortalama yaşı 56 olarak belirtmişlerdir (268). Bizim hastalarımızda yaş ortalamaları literatürle uyumluydu. Hasta grubunun cinsiyet dağılımı literatürle benzerdi (27,269).

Salaffi ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, 186 RA hastası çalışmaya dahil edilmiş, hastaların antropometrik ölçümleri kaydedilmiş. Hasta grubunda VKİ ortalaması 26.96 (kg/m²) olarak saptanmıştır (270). İspanya'da RA hastalarının beslenme durumunu araştıran bir çalışmada, hasta grubunda VKİ ortalaması 27.2 ± 4.3 (kg/m²) olarak saptanmıştır (271). Bir başka çalışmada 54 RA hastasının antropometrik ölçümleri kaydedilmiş ve hastaların VKİ ortalaması 29.2 (kg/m²) olarak bulunmuştur (272). Bizim çalışmamızda VKİ'nin daha yüksek olmasının nedeni bölgesel farklılıklara ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olabilir.

RA'nın tanı ve hastalık aktivitesi takibi için CRP ve ESH sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarla geçerliliği kabul edilen bu laboratuvar parametreleri, klinik olarak tedavi etkinliğini değerlendirmek ve remisyonu hedeflemek için bir araç olarak kullanılan DAS-28 gibi hastalık aktivitesi kompozit skorlarına dahil edilmiştir (108). RA tanılı hastalarımızın CRP ve ESH değerlerinin yüksek olması literatürle uyumluydu (273-275).

Sonuçlarımız bize, RA patogeneğinde CGRP'nin yer alabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca daha kapsamlı ve geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarda RA tanısında yeni bir biyolojik belirteç olarak CGRP'nin tanı, hastalık

aktivitesini belirleme ve hastalık takibinde yardımcı olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

Bugün hala ‘RA tedavisi için gelecekte ne var?’ sorusu konuşulmaktayken, gelecek hedeflerinde mevcut CGRP antagonist tedavilerin RA hastaları için bir tedavi seçeneği olup olamayacağı konusu için bir fikir oluşturabileceğini düşündük. RA tanılı hastalarda CGRP ile yapılmış çalışmaya rastlayamadığımız için çalışmamızın literatüre katkısı olacağına inanmaktayız.

Hasta sayımızın az olması bazı verilerin daha az anlamlı çıkmasına veya istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun aktif olarak csDMARD ve/veya bDMARD tedavisi alıyor olması çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bu nedenle ilaç tedavisi öncesi aktif hastaların CGRP düzeyleri ile tedavi sonrası ve sağlıklı kontrol grupların karşılaştırması yapılarak daha etkin sonuçlara ulaşılabileceği kanaatindeyiz. Diğer bir kısıtlılığımız anti-CCP ve RF değerlerinin hastanemizde farklı laboratuvarlarda çalışılması nedeniyle düzeylerinin çalışmaya dahil edilememesidir. Hastalık tanı, takip ve prognozunda önemli bir yere sahip olan anti-CCP ve RF düzeyleri ile CGRP düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar ile daha ayrıntılı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

RA hastalarına yeni potansiyel bir biyobelirteç saptanması amacıyla başladığımız bu çalışmada anlamlı sonuçlar bulmakla birlikte bunun rutin tanı ve takipte kullanımı açısından geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

RA hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre serum CGRP değerleri istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulundu. CGRP benzer kas iskelet sistem hastalıklarında olduğu gibi RA etiyopatogenezinde de rol oynayabilir.

Seropozitif RA grubunda serum CGRP değeri seronegatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Serum CGRP düzeylerinin seropozitif grupta daha yüksek olarak saptanması, CGRP'nin kalıcı sinovit ve eroziv artrit ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

CGRP değerine göre RA hasta grubunu sağlıklı kontrollerden ayırt etmek için cut-off değeri saptandı. Cut-off değeri %70 sensitivite ve %87,5 spesifite ile 61.78 olarak belirlendi (AUC 0.839). Bu kesim noktası iyi düzeyde ayırıcı olarak değerlendirildi.

CGRP ile hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptandı. CGRP değerleri aktif RA tanılı hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

CGRP, CRP, ESH değerleri, DAS-28 ESH aktivitesi üzerine etkili faktörler olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizi ile incelenerek CGRP, CRP ve ESH değerlerindeki artışın, DAS-28'e göre hastalığın aktif olma odds oranını sırasıyla 1.012, 2.295 ve 1.083 kat arttırmakta olduğu saptandı.

RA'da CGRP değerine göre yüksek hastalık aktivitesine sahip grubu ayırt etmek için cut-off değeri saptandı. Bu cut-off değeri %65.3 sensitivite ve %77.4 spesifite ile 91.45 olarak belirlendi (AUC 0.750). Bu kesim noktası kabul edilebilir düzeyde ayırıcı olarak değerlendirildi.

RA tanılı hastalarda serum CGRP ile yapılmış çalışmaya rastlayamadığımız için çalışmamızın literatüre katkısı olacağına inanmaktayız. Bu nedenle CGRP'nin RA patogenezindeki rolünün daha net ortaya konabilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla, ilaç tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hastalık aktivitesinin değerlendirilebileceği, uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

- 1- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016:2023-38.
- 2- Meletis C, Bramwell B. Rheumatoid Arthritis: Etiology and Naturopathic. 2001 June 29:347-54.
- 3- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*. 2018:1360-72.
- 4- Wasserman A. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American family physician*,. 2011:1245-52.
- 5- Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004:1079-84.
- 6- Rindfleisch AJ, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American family physician*. 2005:1037-47.
- 7- Hanesch U, Schaible H-G. Effects of ankle joint inflammation on the proportion of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunopositive perikarya in dorsal root ganglia. *Progress in brain research*. 1995:339-47.
- 8- Maggi CA. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Progress in neurobiology*. 1995:1-98.
- 9- Walsh DA, McWilliams DF. CGRP and painful pathologies other than headache. *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms*. Cham: Springer; 2019. p. 141-67.
- 10- Mapp P, Kidd B, Gibson SJ, Terry J, Revell P, Ibrahim N, et al. Substance P-, calcitonin gene-related peptide-and C-flanking peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibres are present in normal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis. *Neuroscience*. 1990:143-53.
- 11- McMurdo L, Lockhart J, Ferrell W. Modulation of synovial blood flow by the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist, CGRP (8–37). *British journal of pharmacology*. 1997;121(6):1075-80.

- 12- Buma P, Verschuren C, Versleyen D, Van Der Kraan P, Oestreicher AB. Calcitonin gene-related peptide, substance P and GAP-43/B-50 immunoreactivity in the normal and arthrotic knee joint of the mouse. *Histochemistry*. 1992;98(5):327-39.
- 13- Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015:965-78.
- 14- Dong T, Chang H, Zhang F, Chen W, Zhu Y, Wu T, et al. Calcitonin gene-related peptide can be selected as a predictive biomarker on progression and prognosis of knee osteoarthritis. *Int Orthop*. 2015;39(6):1237-43.
- 15- Korucu RU, Karadağ A, Taş A, Özmen E, Hayta E, Siliğ Y. Serum Calcitonin Gene-Related Peptide and Receptor Protein Levels in Patients With Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Arch Rheumatol*. 2020;35(4):463-7.
- 16- Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1):34.
- 17- Rodnan GP, Mcewen C, Wallace SL. Primer on the rheumatic diseases. *Jama*. 1973:1-14.
- 18- Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone research*. 2018.
- 19- Moody RL. *Antiquity of Disease*. Chicago: Univ. of Chicago Press; 1923.
- 20- Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand clinics*. 2011:1-10.
- 21- Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1963:138-58.
- 22- Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbial*. 1940:122-88.
- 23- 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 & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1988:315-24.

- 24- Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014:1316-22.
- 25- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review: WB Saunders; 2006.
- 26- Silman AJ, Macgregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Rheumatology*. 1993:903-7.
- 27- Lipsky PE. Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri*2000. p. 1928-37.
- 28- Ergün S. Romatoid Artrit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd.Şti; 2000. p. 1549-76.
- 29- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003:356-61.
- 30- Fauci A, Langford C. *Harrison's Rheumatology*, 3E: McGraw-Hill Education; 2013.
- 31- Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006:669-75.
- 32- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1987:1205-13.
- 33- Khani-Hanjani A, Lacaille D, Horne C, Chalmers A, Hoar DI, Balshaw R, et al. Expression of QK/QR/RRRAA or DERRAA motifs at the third hypervariable region of HLA-DRB1 and disease severity in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002:1358-65.
- 34- Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2006:656-62.
- 35- Van Oene M, Wintle RF, Liu X, Yazdanpanah M, Gu X, Newman B, et al. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis & Rheumatism*. 2005:1993-8.

- 36- Steer S, Lad B, Grumley JA, Kingsley GH, Fisher SA. Association of R602W in a protein tyrosine phosphatase gene with a high risk of rheumatoid arthritis in a British population: evidence for an early onset/disease severity effect. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005:358-60.
- 37- Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 2004:330-7.
- 38- Ataman Ş, Yalçın P. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Yayınevi; 2012.
- 39- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006:38-46.
- 40- Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, Rönnelid J, Gregersen PK, Van Der Helm-Van AH, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 2007:867-75.
- 41- Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *The American journal of medicine*. 2006:503. e1-. e9.
- 42- Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008:415-22.
- 43- Edwards CJ. Commensal gut bacteria and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008:1477-9.
- 44- Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van De Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, De Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004:380-6.

- 45- Hazenberg MP, Klasenm IS, Kool J, Embden JGRV, Severijnen AJ. Are intestinal bacteria involved in the etiology of rheumatoid arthritis? *Apmis*. 1992:1-9.
- 46- Vaahtovuori J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008:1500-5.
- 47- Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, Unizony S, Cohen GL, Mchugh G, et al. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2013:1-12.
- 48- Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010:2662-72.
- 49- Caliskan R, Masatlioglu S, Aslan M, Altun S, Saribas S, Ergin S, et al. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. *Rheumatology international*. 2005:7-11.
- 50- Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002:131-42.
- 51- Bozkurt M, Uçar D. Gebelikte Romatoid Artrit Tedavisi: Derleme. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2013;5:62-9.
- 52- Can AG, Günendi Z. Romatoid Artritte Prognostik Faktörler. *Romatizma/Rheumatism*. 2008;23(2).
- 53- Kazil HE, Şentürk BA, İpek S, Bayram K, Üstüner F. Romatoid Artritli Kadın Hastalarda Seks Hormon Düzeyleri. *Romatizma/Rheumatism*. 2007.
- 54- Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell regulation in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2004:212-7.
- 55- Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*. 2002:208.
- 56- Sato K. Th17 cells and rheumatoid arthritis-from the standpoint of osteoclast differentiation. *Allergology International*. 2008:109-14.
- 57- Wordsworth P, Pile K. Rheumatoid Arthritis, Etiology. *Rheumatology: Mosby Year Book Europa Limited*; 1994. p. 8.1-8.10.

- 58- Hwang SY, Kim JY, Kim KW, Park MK, Moon Y, Kim WU, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF- κ B- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res Ther.* 2004:1-9.
- 59- Wisłowska M. Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Przegląd lekarski.* 1996:755-60.
- 60- Low JM, Moore TL. A role for the complement system in rheumatoid arthritis. *Current pharmaceutical design.* 2005:655-70.
- 61- Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2004:2572-81.
- 62- Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature.* 2000:740-5.
- 63- Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2007:49-62.
- 64- Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *The American journal of pathology.* 2003:1221-7.
- 65- Brentano F, Kyburz D, Schorr O, Gay R, Gay S. The role of Toll-like receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. *Cellular immunology.* 2005:90-6.
- 66- Aliprantis AO, Yang RB, Weiss DS, Godowski P, Zychlinsky A. The apoptotic signaling pathway activated by Toll-like receptor-2. *The EMBO journal.* 2000:3325-36.
- 67- Matsumoto S, Müller-Ladner U, Gay RE, Nishioka K, Gay S. Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts. *The Journal of rheumatology.* 1996:1345-52.
- 68- Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2000 1-14.
- 69- Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology.* 1999:717-9.
- 70- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology.* 1996:397-440.

- 71- Wood NC, Symons JA, Dickens E, Duff GW. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 1992:183-9.
- 72- Van De Loo FA, Kuiper S, Van Enkevort FH, Arntz OJ, Van Den Berg WB. Interleukin-6 reduces cartilage destruction during experimental arthritis. A study in interleukin-6-deficient mice. *The American journal of pathology*. 1997:177.
- 73- Houssiau FA, Devogelaer JP, Damme JV, Deuxchaisnes CND, Snick JV. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1988:784-8.
- 74- Moldovan F, Pelletier JP, Hambor J, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Collagenase-3 (matrix metalloprotease 13) is preferentially localized in the deep layer of human arthritic cartilage in situ. In vitro mimicking effect by transforming growth factor β . *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997:1653-61.
- 75- Franz JK, Pap T, Müller-Ladner U, Gay RE, Burmester GR, Gay S. T cell-independent joint destruction. T cells in arthritis. Basel: Birkhäuser; 1998. p. 55-74.
- 76- Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *The American journal of pathology*. 1996:1607.
- 77- Lindhout E, Van Eijk M, Van Pel M, Lindeman J, Dinant HJ, De Groot C. Fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients have intrinsic properties of follicular dendritic cells. *The Journal of Immunology*. 1999:5949-56.
- 78- Franz JK, Kolb SA, Hummel KM, Lahrtz F, Neidhart M, Aicher WK, et al. Interleukin-16, produced by synovial fibroblasts, mediates chemoattraction for CD4+ T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *European journal of immunology*. 1998:2661-71.
- 79- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(6):429-42.
- 80- Feldmann M, Brennan F, Maini R. Rheumatoid Arthritis. *Cell*. 1996:1277-89.
- 81- Fuchs HA, Sergent JS. Rheumatoid arthritis: the clinical picture. *Arthritis and allied condition*. 1997:1041-70.

- 82- Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. Text book of rheumatology, 1992, 874-911. Text book of rheumatology 1992. p. 874-911.
- 83- Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2014;231-6.
- 84- Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2018;211-5.
- 85- Gillick JL, Wainwright J, Das K. Rheumatoid arthritis and the cervical spine: a review on the role of surgery. *International journal of rheumatology*. 2015.
- 86- Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis: prognostic indices. *Jama*. 1962;663-7.
- 87- Boz M, Ülgen E, Ergüney M, Ünalın N, Pişkinpaşa E. Romatoid artrit eklemler dışı belirtiler. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2006;1:26-31.
- 88- Bacon PA. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions*. 1993;811-38.
- 89- Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2018;243-55.
- 90- Luthra HS. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. Philadelphia: Lea and Febiger; 2001.
- 91- Yazici R, Kültür T, Yazici A. Romatoid Artrit e Göz Bulgularının Değerlendirilmesi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2015;17(1):37-44.
- 92- Turesson C, O'fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;722-7.
- 93- Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1974;20.
- 94- Wisłowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clinical rheumatology*. 1998;369-77.
- 95- 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. *Clinical Immunology*. 1999;153-60.

- 96- Davis D, Charles PJ, Potter A, Feldmann M, Maini RN, Elliott MJ. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumour necrosis factor alpha blockade. *British journal of rheumatology*. 1997:950-6.
- 97- Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine*. 1990:69-80.
- 98- Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. *Rheumatology*. 712-719: Elsevier; 2014.
- 99- Anderson RJ. Rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory features. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001. p. 218-25.
- 100- Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1997:1189-95.
- 101- Gómez-Casanovas E, Sanmartí R, Solé M, Canete JD, Muñoz-Gómez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: A systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001:66-72.
- 102- Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999:499-503.
- 103- Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinics in chest medicine*. 1998:667-85.
- 104- Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid vasculitis: a diminishing yet devastating menace. *Current rheumatology reports*. 2017:1-7.
- 105- Sayah A, English Iii JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005:191-209.
- 106- Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1984:737-43.
- 107- Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with

rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002:1085-9.

108- D'cruz LG, Mceleney KG, Cochrane C, Tan KB, Shukla P, Gardiner PV, et al. Assessment of a dried blood spot C-reactive protein method to identify disease flares in rheumatoid arthritis patients. *Scientific reports*. 2020:1-10.

109- Davis M, Dawes P, Fowler P, Sheeran T, Shadforth M, Ziade F, et al. COMPARISON AND EVALUATION OF A DISEASE ACTIVITY INDEX FOR USE IN PATIENTS WITH RHEUMATIOD ARTHRITIS. *Rheumatology*. 1990:111-5.

110- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005:196-201.

111- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2005:2337-44.

112- Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology*. 2002:809-14.

113- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009:1557-9.

114- Salvador G, Gomez A, Vinas O, Ercilla G, Canete JD, Munoz-Gomez J, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology*. 2003:972-5.

115- Fabien N, Olsson N-O, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2008:40-4.

- 116- Schellekens GA, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, Van De Putte LB, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *The Journal of clinical investigation*. 1998:273-81.
- 117- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006:845-51.
- 118- Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Bugatti S, Montecucco C. What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibodies?. *The Journal of rheumatology*. 2008:1903-4.
- 119- Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006:1110-2.
- 120- Yanik B, Külcü D. Romatoid artrit'te yeni tanısal otoantikörler. *Romatizma Dergisi*. 2008;23(3):97-9.
- 121- Yochum TR, Rowe LJ. *Arthritic Disorders. Essentials of skeletal radiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 951-1135.
- 122- Evangelisto A, Wakefield R, Emery P. Imaging in early arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004:927-43.
- 123- Farrant JM, O'connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. *Skeletal radiology*. 2007:269-79.
- 124- Resnick DL, Kransdorf MJ. *Bone and joint imaging E-Book [Elsevier Health Sciences]*. 2004 [
- 125- Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salera D, Simonetti B, Grassi W. Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002:877-88.
- 126- Klauser A, Frauscher F, Schirmer M, Halpern E, Pallwein L, Herold M, et al. The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002:647-53.

- 127- Lopez-Ben R. Rheumatoid arthritis: ultrasound assessment of synovitis and erosions. *Ultrasound Clinics*. 2007:727-36.
- 128- Vos K, Van De Linden E, Pauwels EKJ. The clinical role of nuclear medicine in rheumatoid arthritis patients: A comparison with other diagnostic imaging modalities. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 1999:38.
- 129- Hustinx R, Malaise MG. PET imaging of arthritis. *PET clinics*. 2006:131-9.
- 130- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham Iii CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism*. 2010:2569-81.
- 131- Van Der Woude D, Van Der Helm-Van AH. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018:174-87.
- 132- Goldbach-Mansky R, Lipsky PE. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annual review of medicine*. 2003:197-216.
- 133- O'dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004:2591-602.
- 134- Kolarz G. Critical approach to spa treatment in rheumatic diseases. *Rheumatol Eur*. 1995:144-6.
- 135- Finckh A, Liang MH, Van Herckenrode CM, De Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006:864-72.
- 136- Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Annals of internal medicine*. 2002:1-12.
- 137- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021.
- 138- Lin TC, Solomon DH, Tedeschi SK, Yoshida K, Kao Yang YH. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAID s

in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of the American Heart Association*. 2017:e006874.

139- Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JYL, Hung LCT, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *The Lancet*. 2007;369(9573):1621-6.

140- Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SMM, Bijlsma JW, Van Der Heijden GJMG. Adverse events of low-to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009:1833-8.

141- Duru N, Van Der Goes M, Jacobs J, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013:1905-13.

142- Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020:685-99.

143- Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019:101482.

144- Kremer JM, Phelps CT. Long-Term Prospective Study of the Use of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992:138-45.

145- Dolhain RJ, Tak PP, Dijkmans BA, De Kuiper P, Breedveld FC, Miltenburg AM. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1998:502-8.

146- Oliver AM, St Clair EW. Rheumatoid arthritis C. Treatment and assessment. *Primer on rheumatic diseases*. Atlanta: Springer; 2008. p. 133-41.

147- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(5):795-810.

- 148- Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;1.
- 149- Van Der Heijde D, Van Riel P, Gribnau F, Nuver-Zwart I, Van De Putte L. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis *The Lancet*. 1989;1036-8.
- 150- O'dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;1164-70.
- 151- Rains CP, Noble S, Faulds D. Erratum to Sulfasalazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1995;625.
- 152- Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(9):806-15.
- 153- Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: targets & therapy*. 2015.
- 154- Yavuz C, Özyurt K. Özel Durumlarda Biyolojik Tedaviler; Gebelik, Emzirme, Cerrahi Girişim vb. *Dermatolojide Biyolojik Tedaviler*. 2021;1:139-46.
- 155- Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Eliakim R, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2011;5(6):555-8.
- 156- Deeks ED. Certolizumab Pegol. *Drugs*. 2013;75-97.
- 157- Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, et al. The London position statement of the world Congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and colitis organisation: pregnancy and pediatrics. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2011;106(2):214-23.

- 158- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(3):286-92.
- 159- Burmester G. Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases. UpToDate: Waltham (MA): UpToDate; 2019.
- 160- Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, Gorla R, Marchesoni A, Favalli EG, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmunity reviews*. 2009:274-80.
- 161- 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 Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;59(6):762-84.
- 162- Ledingham J, Deighton CO. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*. 2005;44(2):157-63.
- 163- Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *The journal of Rheumatology*. 2012;39(8):1583-602.
- 164- Franco AS, Iuamoto LR, Pereira RMR. Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. *Clinics*. 2017;72:386-90.
- 165- Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *New England Journal of Medicine*. 2005:1114-23.
- 166- Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011:437-49.
- 167- Østensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(3):293-8.

- 168- Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology*. 2011;50(11):1955-68.
- 169- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid art. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014:69-74.
- 170- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010:88-96.
- 171- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017:457-68.
- 172- Strand V, Van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zvillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016:1031-41.
- 173- Gisbert JP, Chaparro M. Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review. *Drugs*. 2020;80(11):1085-100.
- 174- Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016:1243-52.
- 175- Ahmad A, Zaheer M, Balis FJ. Baricitinib. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2021.
- 176- ACR S. Rheumatoid Arthritis, Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*. 2002:328-46.
- 177- Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis research & therapy*. 2014:1-10.

- 178- Daul P, Grisanti J. Monitoring response to therapy in rheumatoid arthritis: perspectives from the clinic. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009:236.
- 179- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS. Primer arthritis rheumatoid. *Nat Publ Gr*. 2018:1-23.
- 180- Combe B, Landewé R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2007:34-45.
- 181- Amara SG, Arriza JL, Leff SE, Swanson LW, Evans RM, Rosenfeld MG. Expression in brain of a messenger RNA encoding a novel neuropeptide homologous to calcitonin gene-related peptide. *Science*. 1985:1094-7.
- 182- Rosenfeld MG, Mermod J-J, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature*. 1983:129-35.
- 183- Rosenfeld Mg AS, Evans Rm. Alternative RNA processing: determining neuronal phenotype. *Science*. 1984:1315-20.
- 184- Morris HR, Panico M, Etienne T, Tippins J, Girgis SI, Macintyre I. Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. *Nature*. 1984:746-8.
- 185- Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*. 2014:1099-142.
- 186- Fisher LA, Kikkawa DO, Rivier JE, Amara SG, Evans RM, Rosenfeld MG, et al. Stimulation of noradrenergic sympathetic outflow by calcitonin gene-related peptide. *Nature*. 1983:534-6.
- 187- Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, Macintyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature*. 1985:54-6.
- 188- Wimalawansa SJ, Morris HR, Etienne A, Blench I, Panico M, Macintyre I. Isolation, purification and characterization of β -hCGRP from human spinal cord. *Biochemical and biophysical research communications*. 1990;167(3):993-1000.
- 189- Alevizaki M, Shiraishi A, Rassool FV, Ferner GJ, MacIntyre I, Legon S. The calcitonin-like sequence of the β CGRP gene. *FEBS letters*. 1986:47-52.

- 190- Steenbergh PM, Höppener JWM, Zandberg J, Visser A, Lips CJM, Jansz HS. Structure and expression of the human calcitonin/CGRP genes. *FEBS letters*. 1986:97-103.
- 191- Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiological reviews*, 2004, 84.3: 903-934. *Physiological reviews*. 2004:903-34.
- 192- Muddhry P, Ghatki M, Spokks R, Jonhs P, Pierson A, Hamid Q, et al. Differential expression of α -CGRP and β -CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience*. 1988:195-205.
- 193- Mulderry PK, Ghatei MA, Bishop AE, Allen YS, Polak JM, Bloom SR. Distribution and chromatographic characterisation of CGRP-like immunoreactivity in the brain and gut of the rat. *Regulatory peptides*. 1985:133-43.
- 194- Conner AC, Hay DL, Howitt S, Kilk K, Langel Ü, Wheatley M, et al. Interaction of calcitonin-gene-related peptide with its receptors. *Biochemical Society Transactions*. 2002:451-5.
- 195- Rovero P, Giuliani S, Maggi CA. CGRP antagonist activity of short C-terminal fragments of human α CGRP, CGRP (23–37) and CGRP (19–37). *Peptides*. 1992:1025-7.
- 196- Howitt SG, Kilk K, Wang Y, Smith DM, Langel U, Poyner DR. The role of the 8-18 helix of CGRP8-37 in mediating high affinity binding to CGRP receptors; coulombic and steric interactions. *British journal of pharmacology*. 2003:325-32.
- 197- Breeze AL, Harvey TS, Bazzo R, Campbell ID. Solution structure of human calcitonin gene-related peptide by proton NMR and distance geometry with restrained molecular dynamics. *Biochemistry*. 1991:575-82.
- 198- Carpenter KA, Schmidt R, Von Mentzer B, Haglund U, Roberts E, Walpole C. Turn structures in CGRP C-terminal analogues promote stable arrangements of key residue side chains. *Biochemistry*. 2001:8317-25.
- 199- Watkins HA, Rathbone DL, Barwell J, Hay DL, Poyner DR. Structure–activity relationships for α -calcitonin gene-related peptide. *British Journal of Pharmacology*. 2013:1308-22.

- 200- Donnerer J, Stein C. Evidence for an increase in the release of CGRP from sensory nerves during inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992:505-6.
- 201- Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *The Journal of Anatomy*. 1999:1-14.
- 202- Donnerer J, Schuligoi R, Stein C. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience*. 1992:693-8.
- 203- Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *Journal of cell science*. 2007:2864-74.
- 204- Gamse R, Saria A. Nociceptive behavior after intrathecal injections of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in mice. *Neuroscience letters*. 1986:143-7.
- 205- Gibson S, Polak J, Bloom S, Sabate I, Mulderry P, Ghatei M, et al. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the spinal cord of man and of eight other species. *Journal of Neuroscience*. 1984:3101-11.
- 206- Mason RT, Peterfreund RA, Sawchenko PE, Corrigan AZ, Rivier JE, Vale WW. Release of the predicted calcitonin gene-related peptide from cultured rat trigeminal ganglion cells. *Nature*. 1984:653-5.
- 207- Gibbins IL, Furness JB, Costa M, Macintyre I, Hillyard CJ, Girgis S. Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea pigs. *Neuroscience letters*. 1985:125-30.
- 208- New HV, Mudge AW. Calcitonin gene-related peptide regulates muscle acetylcholine receptor synthesis. *Nature*. 1986:809-11.
- 209- Schütz B, Mauer D, Salmon AM, Changeux JP, Zimmer A. Analysis of the cellular expression pattern of β -CGRP in α -CGRP-deficient mice. *Journal of Comparative Neurology*. 2004:32-43.
- 210- Somasundaram C, Diz DI, Coleman T, Bukoski RD. Adventitial neuronal somata. *Journal of vascular research*. 2006:278-88.

- 211- Chiba T, Yamaguchi A, Yamatani T, Nakamura A, Morishita T, Inui T, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist human CGRP-(8-37). *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1989:E331-E5.
- 212- Fluhmann B, Muff R, Hunziker W, Fischer JA, Born W. A human orphan calcitonin receptor-like structure. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995:341-7.
- 213- Hay DL, Poyner DR, Quirion R. International Union of Pharmacology. LXIX. Status of the calcitonin gene-related peptide subtype 2 receptor. *Pharmacological Reviews*. 2008:143-5.
- 214- Chang CP, Pearse Ii RV, O'connell S, Rosenfeld MG. Identification of a seven transmembrane helix receptor for corticotropin-releasing factor and sauvagine in mammalian brain. *Neuron*. 1993:1187-95.
- 215- Aiyar N, Rand K, Elshourbagy NA, Zeng Z, Adamou JE, Bergsma DJ, et al. A cDNA Encoding the Calcitonin Gene-related Peptide Type 1 Receptor (*). *Journal of Biological Chemistry*. 1996:11325-9.
- 216- Mclatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature*. 1998:333-9.
- 217- Choksi T, Hay DL, Legon S, Poyner DR, Hagner S, Bloom SR, et al. Comparison of the expression of calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity modifying proteins (RAMPs) with CGRP and adrenomedullin binding in cell lines. *British journal of pharmacology*. 2002:784.
- 218- Muff R, Leuthäuser K, Bühlmann N, Foord SM, Fischer JA, Born W. Receptor activity modifying proteins regulate the activity of a calcitonin gene-related peptide receptor in rabbit aortic endothelial cells. *FEBS letters*. 1998:366-8.
- 219- Luebke AE, Dahl GP, Roos BA, Dickerson IM. Identification of a protein that confers calcitonin gene-related peptide responsiveness to oocytes by using a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator assay. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996:3455-60.
- 220- Evans BN, Rosenblatt MI, Mnayer LO, Oliver KR, Dickerson IM. CGRP-RCP, a novel protein required for signal transduction at calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 2000:31438-43.

- 221- Prado MA, Evans-Bain B, Oliver KR, Dickerson IM. The role of the CGRP-receptor component protein (RCP) in adrenomedullin receptor signal transduction. *Peptides*. 2001:1773-81.
- 222- Yan LZ, Johnson KW, Rothstein E, Flora D, Edwards P, Li B, et al. Discovery of potent cyclic calcitonin gene-related peptide receptor antagonists. *Journal of Peptide Science*. 2011:383-6.
- 223- Aiyar N, Daines RA, Disa J, Chambers PA, Sauermelch CF, Quiniou M-J, et al. Pharmacology of SB-273779, a nonpeptide calcitonin gene-related peptide 1 receptor antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001:768-75.
- 224- Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *British journal of pharmacology*. 2000:420-3.
- 225- Kubota M, Moseley JM, Butera L, Dusting GJ, Macdonald PS, Martin TJ. Calcitonin gene-related peptide stimulates cyclic AMP formation in rat aortic smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1985:88-94.
- 226- Nelson MT, Huang Y, Brayden JE, Hescheler J, Standen NB. Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K⁺ channels. *Nature*. 1990:770-3.
- 227- Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: findings from array analysis. *Neuroscience letters*. 2010:163-7.
- 228- Walker CS, Conner AC, Poyner DR, Hay DL. Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends in pharmacological sciences*. 2010:476-83.
- 229- Brain SD, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I, Williams TJ. Potent vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide in human skin. *Journal of investigative dermatology*. 1986:533-6.
- 230- Tam C, Husmann K, Clark N, Clark J, Lazar Z, Ittner L, et al. Enhanced Vascular Responses to Adrenomedullin in Mice Overexpressing Receptor-Activity-Modifying Protein 2. *Circulation research*. 2006:262-70.
- 231- Gangula PRR, Zhao H, Supowit S, Wimalawansa S, Dipette D, Yallampalli C. Pregnancy and steroid hormones enhance the vasodilation responses GANGULA, P.

- R. R., et al. Pregnancy and steroid hormones enhance the vasodilation responses to CGRP in rats *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999:H284-H8.
- 232- Itabashi A, Kashiwabara H, Shibuya M, Tanaka K, Masaoka H, Katayama S, et al. The interaction of calcitonin gene-related peptide with angiotensin II on blood pressure and renin release. *Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*. 1988:418-20.
- 233- Gardiner SM, Compton AM, Kemp PA, Bennett T, Bose C, Foulkes R, et al. Antagonistic Effect of Human α -Calcitonin Gene-Related Peptide (8–37) on Regional Hemodynamic Actions of Rat Islet Amyloid Polypeptide in Conscious Long-Evans Rats. *Diabetes*. 1991:948-51.
- 234- Crossman DC, Dashwood MR, Brain SD, Mcewan J, Pearson JD. Action of calcitonin gene-related peptide upon bovine vascular endothelial and smooth muscle cells grown in isolation and co-culture. *British journal of pharmacology*. 1990:71.
- 235- Gray DW, Marshall I. Human α -calcitonin gene-related peptide stimulates adenylate cyclase and guanylate cyclase and relaxes rat thoracic aorta by releasing nitric oxide. *British journal of pharmacology*. 1992:691-6.
- 236- Brain SD. Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology*. 1997:133-52.
- 237- Cao T, Pintér E, Al-Rashed S, Gerard N, Hoult JR, Brain SD. Neurokinin-1 receptor agonists are involved in mediating neutrophil accumulation in the inflamed, but not normal, cutaneous microvasculature: an in vivo study using neurokinin-1 receptor knockout mice. *The Journal of Immunology*, 2000, 1. 2000:5424-9.
- 238- Fernandes ES, Schmidhuber SM, Brain SD. Sensory-nerve-derived neuropeptides: possible therapeutic targets. *Sensory Nerves*. 2009:393-416.
- 239- Haegerstrand A, Dalsgaard CJ, Jonzon B, Larsson O, Nilsson J. Calcitonin gene-related peptide stimulates proliferation of human endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990:3299-303.
- 240- Zheng S, Li W, Xu M, Bai X, Zhou Z, Han J, et al. Calcitonin gene-related peptide promotes angiogenesis via AMP-activated protein kinase. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010:C1485-C92.

- 241- Mapp PI, Walsh DA, Garrett NE, Kidd BL, Cruwys SC, Polak JM, et al. Effect of three animal models of inflammation on nerve fibres in the synovium. *Annals of the rheumatic diseases*, 1994, 534: 240-246. 1994:240-6.
- 242- Puttfarcken PS, Han P, Joshi SK, Neelands TR, Gauvin DM, Baker SJ, et al. A-995662 [(R)-8-(4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl) phenyl) oxazol-2-ylamino)-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalen-2-ol], a novel, selective TRPV1 receptor antagonist, reduces spinal release of glutamate and CGRP in a rat knee joint pain model. *Pain*. 2010:319-26.
- 243- Onuoha GN, Alpar EK. Calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides in the plasma of patients with soft tissue injury. *Life sciences*. 1999;65(13):1351-8.
- 244- Alpar EK, Onuoha G, Killampalli VV, Waters R. Management of chronic pain in whiplash injury. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 2002;84(6):807-11.
- 245- Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2001;57(12):2179-84.
- 246- Shinoda M, Honda T, Ozaki N, Hattori H, Mizutani H, Ueda M, et al. Nerve terminals extend into the temporomandibular joint of adjuvant arthritic rats. *European Journal of Pain*. 2003;7(6):493-505.
- 247- Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DP. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(5):664-75.
- 248- Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1085-9.
- 249- Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1090-5.
- 250- Nell V, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(12):1731-6.

- 251- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(2):102735.
- 252- Derksen V, Huizinga T, Van Der Woude D, editors. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in immunopathology*; 2017: Springer.
- 253- Volkov M, Van Schie KA, Van Der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunological reviews*. 2020;294(1):148-63.
- 254- Demir G, Borman P, Ayhan F, Özgün T, Kaygısız F, Yılmaz G. Serum adenosine deaminase level is high but not related with disease activity parameters in patients with rheumatoid arthritis. *The open rheumatology journal*. 2014;8:24.
- 255- Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Binińska M, Fearon U, et al. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:185.
- 256- Kumar BS, Suneetha P, Mohan A, Kumar DP, Sarma K. Comparison of Disease Activity Score in 28 joints with ESR (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) & Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures (RAPID3) for assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis at initial presentation. *The Indian Journal of Medical Research*. 2017;146(Suppl 2):S57.
- 257- Lee K-E, Choi S-E, Xu H, Kang J-H, Park D-J, Lee S-S. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2017;37(12):2027-34.
- 258- Kim H-L, Kim D, Jang EJ, Lee M-Y, Song HJ, Park S-Y, et al. Mapping health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score, pain visual analog scale (VAS), and disease activity score in 28 joints (DAS28) onto the EuroQol-5D (EQ-5D) utility score with the KOREan Observational study Network for Arthritis (KORONA) registry data. *Rheumatology international*. 2016;36(4):505-13.
- 259- Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42(5):677-80.

- 260- Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1050(1):295-303.
- 261- Saxler G, Lör F, Skumavc M, Pfortner J, Hanesch U. Localization of SP-and CGRP-immunopositive nerve fibers in the hip joint of patients with painful osteoarthritis and of patients with painless failed total hip arthroplasties. *European Journal of Pain*. 2007;11(1):67-74.
- 262- Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, Hill R, Wilson D, Walsh DA. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):523-9.
- 263- Horii M, Orita S, Nagata M, Takaso M, Yamauchi K, Yamashita M, et al. Direct application of the tumor necrosis factor- α inhibitor, etanercept, into a punctured intervertebral disc decreases calcitonin gene-related peptide expression in rat dorsal root ganglion neurons. *Spine*. 2011;36(2):E80-E5.
- 264- Sakallıoğlu EE, Lütfiođlu M, Sakallıoğlu U, Diraman E, Pamuk F, Odyakmaz S. Local peptidergic innervation of gingiva in smoking and non-smoking periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 2008;79(8):1451-6.
- 265- Awawdeh L, Lundy F, Shaw C, Lamey PJ, Linden G, Kennedy J. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *International Endodontic Journal*. 2002;35(1):30-6.
- 266- De Castro CT, De Queiroz MJ, Albuquerque FC, Brandão CC, Gerlack LF, Pereira DCR, et al. Real-world effectiveness of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13.
- 267- Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):685-99.

- 268- Crane MM, Juneja M, Allen J, Kurrasch RH, Chu ME, Quattrocchi E, et al. Epidemiology and treatment of new-onset and established rheumatoid arthritis in an insured US population. *Arthritis care & research*. 2015;1646-55.
- 269- Alawneh KM, Madanat WY, Alawneh D, Smadi MS. Prevalence of rheumatoid arthritis among hospital workers in the north of Jordan: Preliminary report of a hospital-based cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;60:579-82.
- 270- Salaffi F, Carotti M, Farah S, Ceccarelli L, Di Carlo M. Handgrip strength features in rheumatoid arthritis patients assessed using an innovative cylindrical-shaped device: relationships with demographic, anthropometric and clinical variables. *Journal of Medical Systems*. 2021;45(11):1-9.
- 271- Gómez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R, Valverde J, et al. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2001;68(5):403-9.
- 272- Ekici R, Erden A, Güven SC, Armağan B, Özdemir B, Karakaş Ö, et al. Prevalence of sarcopenia and clinical implications in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2021;90:111353.
- 273- Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheumatic Disease Clinics*. 2009;35(4):731-4.
- 274- Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(7):1387-90.
- 275- Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *The Journal of Rheumatology*. 1994;21(7):1227-37.

8. EKLER

8.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Serum CGRP (Calcitonin gene-related peptide) Düzeylerinin Hastalık Takibinde Yeri ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi'dir. Bu araştırmanın amacı Romatoid Artrit tanılı hastalarda kan CGRP (Calcitonin Gene-related peptide) (Kanda ve aynı zamanda vücutumuzda çeşitli dokularda da bulunan ve Romatizmal hastalıklar dahil birçok hastalıkta rolü olduğu düşünülen bir protein) seviyelerinin sağlıklı insanlarla karşılaştırılarak ve romatizmal hastalığın şiddetini gösteren hastalık aktivite indeksleriyle birlikte değerlendirilerek Romatoid Artrit tanısı ve/veya hastalığın takibinde kullanılabilirliğini araştırmaktır. Bu araştırmada sizinle ilgili yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kronik hastalık ve ilaç kullanımı, hastalık süresi, alışkanlıklar (sigara-alkol kullanımı), operasyon öyküsü gibi kişisel ve klinik bilgileriniz kaydedilecek. Rutin klinik değerlendirmeniz için ölçülen laboratuvar değerleri (sedim,crp,rutin biyokimya), rutin kan tetkikleriniz esnasında alınan kanlarınıza ek olarak CGRP (Calcitonin Gene-related peptide) çalışabilmesi için tek seferlik yaklaşık 10ml kadar fazladan kan alınacak, hastalık aktivite indekslerinizi belirlemek için yapılacak anketler çalışma analizlerinde kullanılacak. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı, 80 hasta gönüllü ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 110'dir.

Bu araştırmaya ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluğunuzdur.

Bu araştırmada bakılacak kan tetkiki rutin kontrolleriniz esnasında kan verirken fazladan yaklaşık 10ml kadar kan alınacağından sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir, ancak sizin için beklenen olası yarar hastalığınızla ilgili çalışma konumuzla ilgili çalışmada olan proteinin ilişkili bulunması halinde ilerleyen dönemlerde daha ayrıntılı ve kapsamlı çalışmalar neticesinde hastalığınızın tanı, takip ve belki tedavisinde kullanılabilmesinin yolu açılabilir.

Araştırma sırasında araştırma komitesi sizi ilgilendirebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer mahatsızlıklarınız için her zaman 05554213622 no.lu telefondan Prof. Dr. Safinaz ATAÖĞLU'na başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizde ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırmaya yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Sizden elde edilebilecek biyolojik materyaller: *Rutin kan tetkikleri için kan verme işlemi esnasında fazladan 10ml kadar kan alınacaktır.* Alınan bu örnek sadece kanımızdaki CGRP (Calcitonin Gene-related peptide) seviyeleri ölçümü amaçları için kullanılacak olup analizler yurtdışında yapılmayacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce bana verilmesi gereken tüm bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana, aşağıda adı belirtilen araştırmacı hekim tarafından yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana bu araştırma kapsamında yapılacak olan tedavi ve/veya uygulamalar ile şahsıma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya hiçbir zorlama ve baskı altında olmadığım kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Romatoid Artrit Tanılı Hastalıklarda Serum CGRP (Calcitonin gene-related peptide) Düzeylerinin Hastalık Takibinde yeri ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi araştırması kapsamında alınan kan örneğimin;

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
 İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
 Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Gözetilene, Adı-Soyadı: Adres: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Yetliyet veya vesayet altında bulunanlar için vekil veya vasisin, Adı-Soyadı: Adres: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Ölür alma işlemine bağlanıp sonuna kadar tamlik eden kararla görevlilerin/görüşme tanısına, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

8.2. ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri

Romatoid Artrit 2010 Klasifikasyon Kriterleri

(An ACR / EULAR Collaborative Initiative)

1. En az bir eklemden klinik olarak saptanmış kesin sinoviti (şişlik) olan ^a
2. Bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığın olmadığı hastalar ^b bu kriterlerin hedef popülasyonudur.

Puan

A. Eklem Tutulumu ^c

0	1 büyük eklem ^d
1	2-10 büyük eklem
2	1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) ^e
3	4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)
5	>10 eklem (en az biri küçük eklem) ^f

B. Seroloji (Tanı için en az bir (+) test sonucu gereklidir) ^g

0	Negatif RF ve negatif ACPA
2	Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA
3	Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA

C. Akut faz reaktanları (Tanı için en az bir anormal test sonucu gereklidir) ^h

0	Normal CRP veya normal ESH
1	Anormal CRP veya anormal ESH

D. Semptom Süresi ⁱ

0	6 haftadan az
1	6 haftadan daha uzun süredir var

Toplam: Hastaya kesin RA tanısı konması için yukarıdaki kategorilere ait puanlamanın 6/10 ve üzeri
≥6 olmalı olması gereklidir ^j

8.3. Romatoid Artrit Hasta Bilgi Formu

Romatoid Artrit Hasta Bilgi Formu

İsim-soy isim: TEL:

Yaş:

Cinsiyet:

Medeni Hali:

Mesleği:

Öğrenim durumu : okuryazar/ ilköğretim/ lise/ lisans/ yüksek lisans

Romatoid Artrit Hastalık Süresi:

Ailede romatizmal hastalık ile öyküsü:

Hastalık başlangıç şekli: Yavaş/ Orta Hız/ Akut

Sigara (paket/yıl):

Alkol:

Egzersiz: Düzenli egzersiz yapıyor/ yapmıyor

Komorbid hastahklar: HT, DM, KAH

Şuan kullanılan ilaçlar:

DMARD

Biyolojik

Sabah Tutukluğu süresi:

Extraartiküler tutulum:

VKİ(ağırlık/boy²):

RF:

CCP:

CRP:

Sedim:

ANA:

Ağrı düzeyini ölçek üzerinden işaretleyiniz.



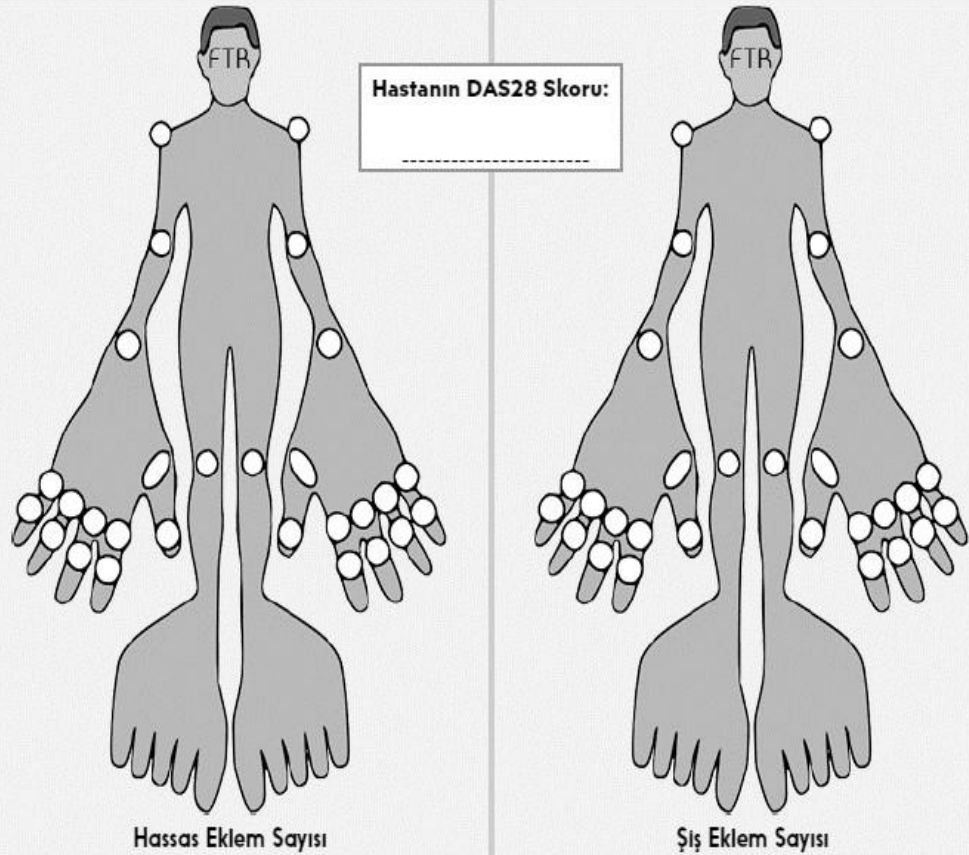
AĞRI VAS skoru:

8.4. DAS-28 Hastalık Aktivite Ölçeği

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

			
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı; 0 - 9,4)			
Şiş Eklem Sayısı: ŞES28			
Hassas Eklem Sayısı: HES28			
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH			
Global VAS (genel sağlık değerlendirmesi): VAS			
$DAS28 = (0,56 \times \sqrt{HES28}) + (0,28 \times \sqrt{ŞES28}) + (0,70 \times \ln ESH) + (0,014 \times VAS)$			
Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2	Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1

8.5. Sağlık Değerlendirme Anketi

Sağlık Değerlendirme Anketi

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz.

	Rahatça Yapıyorum	Biraz Zorlanarak Yapıyorum	Çok zor Yapıyorum	Hiç Yapamıyorum
Giyinip Kuşanma				
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dâhil, kendiniz giyinebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yürüme				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulatabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Not: Yardımcı bir cihaz kullanılıyorsa puan en az 1, bir kişinin yardımı gerekiyorsa puan en az 2, hem cihaz hem de bir kişi yardımı gerekiyorsa da puan 3 olarak işaretlenmelidir. Test skoru, toplam skorun işaretlenen soru adedine bölünmesi ile hesaplanır. En fazla 3 olabilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu gösterir.

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR Arthritis Rheum. 1980 Feb;23(2):137-45

Test Skoru (0-3): _____



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM CGRP
(CALCİTONİN GENE-RELATED PEPTİDE) DÜZEYLERİNİN
HASTALIK TAKİBİNDE YERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MERVE DEDE AKPINAR

DÜZCE-2022