T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SERUM STANNİOCALCİN-1, SIRT3 VE BNIP3 DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVASYONUYLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hülya UZKESER

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ

Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr. Hülya UZKESER, 02.03.2022

Sınav tarihi:
19 / 11 / 2024

Tezin Konusu ve Başlığı : Romatoid Artrit hastalarında serum stanniocalcin-1, SlRT3 ve BNlP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi
Belirlenme Tarihi : 02.03.2022

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif (x) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Tez çalışmasının oy birliği ile kabulüne karar verilmiştir.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Akın ERDAL	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hülya UZKESER	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 02.03.2022 tarihli yazısı ile "Romatoid Artrit hastalarında serum stanniocalcin-1, Sirt3 ve Bnip3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş, 31.03.2022 tarih ve 03 sayılı oturumun 78 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje komisyonu tarafından 10769 proje ID ile desteklenmektedir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ii

TABLOLAR DİZİNİ iv

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

KISALTMALAR DİZİNİ vii

TEŞEKKÜR x

ÖZET xi

ABSTRACT xiii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1. Romatoid Artrit 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Tarihçe 3

2.1.3. Epidemiyoloji 3

2.1.4. Etyoloji 4

2.1.4.1. Genetik Faktörler 4

2.1.4.2.Çevresel Faktörler 6

2.1.2.3.Enfeksiyöz Ajanlar 6

2.1.2.4.Cinsiyet ve Hormonlar 7

2.1.5. Patogenez 8

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular 13

2.1.6.1. Eklem Bulguları 13

2.1.6.2. Eklem Dışı Bulgular 16

2.1.7. Laboratuvar Bulguları 21

2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri 23

2.1.8.1. Radyografi 23

2.1.8.2. Ultrasonografi(USG) 23

2.1.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) 24

2.1.8.4. Bilgisayarlı Tomografi(BT) 24

2.1.9.Tanı 24
2.1.10. Hastalık Aktivite Ölçütleri 25
2.1.11. Tedavi 26
2.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedaviler 26
2.1.11.2 Farmakolojik Tedaviler 27
2.1.11.3.Cerrahi Tedavi 31
2.2.STC-1, SIRT3, BNIP3 31
3.GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1.Araştırma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu 34
3.2. Araştırmanın Protokolü 35
3.3. Veri Toplama Gereçleri 36
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 36
3.3.2. DAS-28(Disease Aktivity Score-28) Ölçeği 36
3.3.3. HAQ(Healt Assessment Questionnaire) Skoru 36
3.3.4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 36
3.4. Kan Örneklerinin Alınması 36
3.5.Analitlerin Tayin Yöntemleri 37
3.6. İstatistiksel Analiz 38
4.BULGULAR 39
6.TARTIŞMA 59
6.SONUÇLAR 71
7.KAYNAKLAR 72
EKLER 87
EK-1. Etik Kurul Formu 87
EK-2. Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 89
EK-3. SosyodemografıK ve Klinik Veri Formu 93
EK 4. HAQ 95

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. RA Etyolojisinde Yer Alan Enfeksiyöz Ajanlar 7

Tablo 2. Romatoid Artrit Patogenezinde Görevli Sitokinler 11

Tablo 3. Romatoid Artrit'in Ekstraartikuler Bulguları 17

Tablo 4. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri(21) 24

Tablo 5. 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri(135) 25

Tablo 6. DAS-28 Hastalık Aktivite Sınıflaması(136) 26

Tablo 7. ACR 2021 DMARD Sınıflaması(137) 28

Tablo 8. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 34

Tablo 9. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri 35

Tablo 10. RA ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması 40

Tablo 11. RA Grubunun Klinik ve Hastalık Özellikleri 43

Tablo 12. RA Grubunun Hastalık Aktivasyon Belirteçlerinin İncelenmesi .. 44

Tablo 13. Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 45

Tablo 14. RA ve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda Cinsiyet Durumuna Göre STC-1, SIRT3 ve BNIP3 Değerlerinin Karşılaştırılması . 47

Tablo 15. RAve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda STC-1, SIRT3 ve BNIP3 Parametreleri İle Yaş ve BMI Arasındaki Korelasyon Analizi . 48

Tablo 16. RA ve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda Sigara İçme Durumuna Göre STC-1, SIRT3 ve BNIP3 Değerlerinin Karşılaştırılması 49

Tablo 17. RA Grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Parametreleri ile ESH, CRP, TNF-alfa ve IL-6 Arasındaki Korelasyon Analizi 50

Tablo 18. RA Grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Parametreleri ile DAS-28(ESH), DAS-28(CRP), Hasta Global VAS ve HAQ Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi 54

Tablo 19. RA Grubunda Hastalık Aktivitesine Göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Değerlerinin Karşılaştırılması 54

Tablo 20. RA Grubunda Seroloji ve Aile Öyküsüne Göre STC-1, BNIP3 ve SIRT-3 Değerleri Karşılaştırılması 55

Tablo 21. RA Grubunda Medikal Duruma Göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Değerlerinin Karşılaştırılması 57
Tablo 22. RA ve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda STC-1 ile SIRT3 ve BNIP3 Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi 58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal eklem ile romatoid artirtli eklemin karşılaştırılması(70)..... 9
Şekil 2. Romatoid artrit gelişiminde etkili immünolojik mekanizmalar(85) . 12
Şekil 3. Romatoid artrit patogenezi(85)..... 12
Şekil 4. RA tedavisinde 2019 EULAR önerileri(139)..... 27
Şekil 5. RA grubunun yaş histogram grafiği..... 41
Şekil 6. Kontrol grubunun yaş histogram grafiği..... 42
Şekil 7. RA grubunun BMI histogram grafiği 42
Şekil 8. Kontrol grubunun BMI histogram grafiği 43
Şekil 9. RA grubunun hastalık aktivasyonuna göre sınıflandırılması..... 45
Şekil 10. RA grubunun STC-1 ve TNF-alfa nokta saçılım grafiği 51
Şekil 11. RA grubunun STC-1 ve IL-6 nokta saçılım grafiği..... 51
Şekil 12. RA grubunun BNIP3 ve TNF-alfa nokta saçılım grafiği..... 52
Şekil 13. RA grubunun BNIP3 ve IL-6 nokta saçılım grafiği 52
Şekil 14. RA grubunun SIRT3 ve TNF-alfa nokta saçılım grafiği 53
Şekil 15. RA grubunun SIRT3 ve IL-6 nokta saçılım grafiği..... 53
Şekil 16. RA grubunda SIRT3 ve Romatoid Faktör nokta saçılım grafiği 56

KISALTMALAR DİZİNİ

ACPA : Anti Sitrüline Protein Antikoru

ACR/EULAR : Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği

AMPK : AMP ile aktive olan protein kinaz

Anti-CCP : Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid

Bcl : B-Cell Lymphoma Gene

BMI : Body Mass Index

Bnip3 : Bcl-2 benzeri 19-kDa etkileşimli protein 3

CRP : C-Reaktif Protein

CTLA-4 : Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4

DAS-28 : Disease Activity Score-28

DC : Dentritik hücre

DIF : Distal interphalangeal

DMARD : Hastalık Modifiye Eden Anti Romatizmal İlaçlar

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GİS : Gastrointestinal Sistem

GM-CSF : Granülosit Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör

HAQ : Healt Assessment Questionnaire

HLA : İnsan Lökosit Antijen

HLA-DRB1 : HLA-Class 2 Antigen D Related Beta Chain 1

İAH : İnterstisyel Akciğer Hastalığı

IF : İnterferon

Ig : İmmünoglobulin

IL : İnterlökin

IV : İntarvenöz

JAK : Janus Kinase

MAPK : Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MHC : Majör Histocompatibility Complex

MKF : Metakarpofalangeal

MMP : Matriks metalloproteinaz

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTF : Metatarsofalangeal

NK : Natural Killer

NSAİİ : Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar

OE : Ortak Epitop

PADI : Peptidil Arjinin Deaminaz

PG : Prostagladin

PIF : Proksimal interphalangeal

PMNL : Polimorfonüklerr Lökosit

PTPN22 : Protein Tyrosıne Phosphatase Non-Receptor Type 22

RA : Romatoid Artrit

RANK-L : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand

RF : Romatoid Faktör

ROS : Reaktif Oksijen Türevleri

SC : Subkütan

Sirt3 : Sirtüin3

STC-1 : Stanniocalcin-1

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

Th : T helper

TLR : Toll-like Reseptör

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

USG : Ultrasonografi

VAS : Ağrı Vizuel Analog Skalası

VKİ : Vücut kitle indeksi

WBC : Beyaz Kan Hücreleri

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Akın ERDAL olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Doç. Dr. Ayhan KUL, Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP, Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP ve tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, hep yanımda olan sorumlu tez hocam Prof. Dr. Hülya UZKESER'e;

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan diğer bölümlerdeki hocalarıma;

Asistanlığım boyunca çok şey öğrendiğim, minnetle anacağım kıdemlilerim ve birlikte çalışmaktan ve tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız tüm fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire, sekreter ve personele;

Son olarak; bugünlere gelmemde büyük emekleri olan başta annem, babam, kardeşlerim olmak üzere tüm aileme, uzmanlık eğitimim boyunca desteğiyle ve gösterdiği sabırla her zaman yanımda olan varlığına minnet duyduğum kıymetli eşim Talha'ya, varlığından güç aldığım biricik oğlum Levent Aras'a teşekkür eder, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ

ERZURUM-2024

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Serum Stanniocalcin-1, SIRT3 ve BNIP3 Düzeyinin Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Romatoid Artrit (RA) hastalarında Stanniocalcin-1 (STC-1), Sirtüin-3 (SIRT3) ve Bcl-2 benzeri 19-kDa etkileşimli protein 3 (BNIP3)'ün hastalık patogenezinde olası rolünü araştırmak, aynı zamanda sonuçları RA patogenezinde rolü iyi bilinen inflamatuar sitokinler olan Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-α) ve İnterlkin-6 (IL-6) düzeyleriyle birlikte değerlendirerek ve hastalık aktivasyon belirteçleri ile arasındaki olası korelasyonu analiz ederek, bu moleküllerin hastalık aktivasyonuyla ilişkisini belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya 80 Romatoid Artrit hastası (Grup 1) ve 69 sağlıklı gönüllü (Grup 2) olmak üzere toplam 149 birey dahil edildi. Tüm katılımcıların Tıbbi Biyokimya bölümünce serum STC-1, SIRT3, BNIP3, TNF-α ve IL-6 düzeylerine bakıldı. Hastane kayıtlarından hastaların normal rutin takibinde istenmiş olan tam kan sayımı, C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Romatoid Faktör (RF), Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid (anti-CCP) gibi laboratuvar tetkik sonuçlarına bakılıp kaydedildi. Hastalar aynı zamanda Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ve Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28) ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızın sonuçlarına göre; RA hastalarının serum STC-1, SIRT3 ve BNIP3 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu, TNF-α ve IL-6 seviyelerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi($p<0,001$). RA hastalarında STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri ile TNF-α ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönlü iyi derecede korelasyon saptandı. STC-1, SIRT3 ve BNIP3 ile ESH, CRP, Hasta Ağrı Vizuel Analog Skalası (VAS) ve HAQ Skoru arasında korelasyon saptanmadı. STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri, DAS-28'e göre belirlenen hastalık aktivitesi gruplarında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları; STC-1, SIRT3 ve BNIP3'ün RA patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir. STC-1, SIRT3 ve BNIP3 ile TNF-α ve IL-6 arasında korelasyon gösterilmiş fakat RA hastalık aktivitesi arasında ilişki kurulamamıştır. Daha geniş katılımcıların sağlandığı prospektif çalışmaların sonuçlarımızı doğrulaması halinde; STC-1, SIRT3 ve BNIP3'ün RA patogenezindeki rolü daha iyi anlaşılabilir, hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilebilir ve RA hastaları için yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesine katkı sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, İnflamasyon, Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of Serum Stanniocalcin-1, SIRT3 and BNIP3 Levels with Disease Activation in Rheumatoid Arthritis Patients

Objective: The aim of this study is to investigate the presence of Stanniocalcin-1 (STC-1), Sirtüin-3 (SIRT3) ve Bcl-2 like 19-kDa interacting protein 3 (BNIP3) in the disease pathogenesis in Rheumatoid Arthritis patients, as well as to analyze the possible correlation between these molecules with Tumor Necrosis Factor (TNF-α) and İnterleukin-6 (IL-6) levels and disease activation markers, and to determine the relationship of these molecules with disease activation.

Method: A total of 149 individuals, including 80 Rheumatoid Arthritis patients (Group 1) and 69 healthy volunteers (Group 2), were included in the study. Serum levels of STC-1, SIRT3, BNIP3, TNF-α and IL-6 of all participants were examined by the Medical Biochemistry department. The complete blood count, C-Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESH), Rheumatoid Factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) laboratory test results requested during the normal routine follow-up of patients from the hospital records were checked and recorded. Patients were also evaluated with the Healt Assessment Questionnaire (HAQ) and Disease Activity Score-28 (DAS-28) scale.

Finfings: According to the results of our study, it was found that serum STC-1, SIRT3 and BNIP3 levels of RA patients were significantly lower compared to healthy individuals, while TNF-α and IL-6 levels were significantly higher ($p<0.001$). A positive correlation was found between

STC-1, SIRT3 and BNIP3 levels and TNF-α and IL-6 levels in RA patients Decently. There was no correlation between STC-1, SIRT3 and BNIP3 and ESR, CRP, Patient PainVisual Analog Scale (VAS) and HAQ Scores. When STC-1, SIRT3 and BNIP3 levels were examined in the disease activity groups determined according to DAS-28, no statistically significant difference was found.

Conclusion: The findings of our study show that STC-1, SIRT3 and BNIP3 may have a role in the pathogenesis of RA. A correlation has been shown between STC-1, SIRT3 and BNIP3, as well as TNF-α and IL-6, but no relationship has been established between RA disease activity. If prospective studies with wider participants confirm our results, the role of STC-1, SIRT3 and BNIP3 in RA pathogenesis can be better understood, their relationship with disease activity can be shown, and new treatment options for RA patients can be developed.

Keywards: Rheumatoid Arthritis, Inflammation, Stanniocalcin-1, SIRT3, BNIP3

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) ilerleyici sakatlık, sistemik komplikasyonlar ve erken ölümle ilişkili kronik, inflamatuar, sistemik, otoimmün bir hastalıktır(1). RA'daki epidemiyolojik çalışmaların çoğu Batı ülkelerinde yapılmıştır ve ABD'de RA prevalansı % 0.5-1.0 aralığında gösterilmiştir(2). Genel olarak, kadınların RA geliştirme olasılığı erkeklerden 2-3 kat daha fazladır(3).

RA'nın nedeni bilinmemekle birlikte, hem genetik hem de çevresel faktörlerin RA gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (4). RA'da otoimmün doku yıkımı sinovyal membran, sinovyal sıvı ve ilgili kemiklerden oluşan eklem kapsülünün iltihabı olarak ortaya çıkar. Bu eklem iltihabı, farklı dendritik hücre (DC) alt tipleri, T hücreleri, makrofajlar, B hücreleri, nötrofiller, fibroblastlar ve osteoklastlar arasındaki karmaşık bir etkileşimle başlatılır ve sürdürülür(5). Özellikle sinovyal makrofajlar, B-ve Natural Killer(NK) hücreleri tarafından da üretilen Tümör Nekroz Faktör-α (TNF-α) RA'da eklem iltihabının en önemli aracılarından biridir (6). Etkilenen eklemde aktif otoreaktif T hücreleri daha sonra TNF-α, İnterlökin (IL)-17, İnterferon (IFN)-γ ve nükleer faktör KB ligandının(RANK-L) reseptör aktivatörlerinin salgılanması yoluyla makrofajları ve fibroblastları aktive eder. Aktif makrofajlar, sinovyumda enflamatuar bir çevre kurulmasını ve sürdürülmesini destekleyen güçlü pro-enflamatuar sitokinler olan TNF-α, IL1-β ve IL-6'dan büyük miktarlarda salgılar. İlk in vitro çalışmalar, TNF-α hem kıkırdak bozulmasına hem de kemik erimelerine neden olabileceğini göstermiştir(7). TNF-α'nin RA patogenezindeki diğer önemli rolü, lökositleri çeken ve sinovyumda enflamatuar bir ortam kurulmasını uyaran IL-1β ve IL-6 gibi diğer enflamatuar sitokinlerin üretimini teşvik etme yeteneğidir (6).

Stanniocalcin-1(STC-1) çeşitli dokularda bulunan, otokrin veya parakrin faktör olduğu düşünülür(8). STC-1 birçok hücrede ifade edilir ve hücre dışı veya içine salınabilir; ayrıca, hücre yüzeyindeki proteinlere veya mitokondriyal membrana bağlanarak fizyolojik rolünü uygular(9). STC-1'in başlangıçta balıklarda kalsiyum ve fosfatın dinamik dengesini düzenleyen glikoprotein hormonu olduğu düşünülmüştür(10). Otokrin/parakrin faktör olan insan STC-1'in inflamasyon ve karsinogenezde rol oynadığı gösterilmiştir(11). Farklı kanser hücre modellerinde

çoğalma, apoptoz ve anjiogenez gibi bazı kanser ayırt edici özelliklerinde STC-1'in rolüne ilişkin kanıtlar bildirilmiştir(12). STC-1'in glomerulonefritte antienflamatuar etkisi süperoksit üretiminin baskılanmasıyla gösterilmiştir(13). STC-1'in osteoartrit ve retinopati gibi diğer modeller üzerindeki anti-enflamatuar etkileri bildirilmiştir(14–16). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda STC-1'in diyabetik nefropati dahil olmak üzere böbrek korumasında rol oynayan antioksidan, antiinflamatuar ve anti-apoptotik aktiviteleri olduğu bildirilmiştir(16). STC-1, AMP ile aktive olan protein kinaza (AMPK) bağımlı bir yol aracılığıyla renal iskemi/reperfüzyon hasarını inhibe eder. Sirtüin 3(SIRT3), aerobik metabolizmayı destekleyen mitokondriyal matristeki ana deasetilazdır ve ROS' un araçsal düzenleyicisidir. B-Cell Lymphoma Gene 2(Bcl2) ailesinin bir üyesi olan Bcl-2 benzeri 19-kDa etkileşimli protein 3 (BNIP3) ise mitokondriyal fonksiyon ve hücre apoptozunun kritik bir düzenleyicisidir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışma, STC-1'in reaktif oksijen türevleri (ROS) üretimini ve hücre apoptozunu inhibe ederek böbrek hasarını iyileştirdiğini; esas olarak hücre ölümü ve oksidatif stresi indükleyen sadece mitokondriyal BH3 proteini olan BNIP3'ün baskılanması yoluyla iyileştirdiğini ve STC-1'in AMPK–SIRT3 yolu aracılığıyla BNIP3 ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir(16).

Romatoid artritte inflamatuar yanıtın nasıl oluştuğuna dair kesin bilgi yoktur. Zaman geçtikçe yeni hipotezler öne sürülse de RA'nın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, Romatoid artrit hastalarında serum STC-1, SIRT3 ve BNIP3 protein düzeylerini araştıran bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda RA hastalarında serum STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeylerini ölçüp; TNF-α ve IL-6 düzeyleriyle birlikte değerlendirerek bu markerların hastalık aktivasyonuyla ilişkisini belirlemeyi hedefliyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit, primer olarak eklemleri tutan, kıkırdak ve kemik hasarı yaparak deformitelere yol açan, eşlik eden eklem dışı tutulumlar ile önemli derecede morbidite ye neden olabilen kronik, inflamatuar ve multisistemik otoimmun bir hastalıktır(17).

2.1.2. Tarihçe

RA ile ilgili bilinen ilk tanımlamalar MÖ 460-370 yıllarında Hipokrates tarafından yapılmıştır. Hipokrates bu hastalığı 'sıra gözeterek birden fazla eklemi tutan, ölüme yol açmayan, gençlerde yaşlılara göre daha agresif seyreden, şiddetli eklem ağrısı yapan ateşli bir hastalık' olarak tanımlamıştır(18). RA terimi ilk kez romatolog Sir Alfred BaringGarrod tarafından 1859 yılında yayımlanan kitapta kullanılmıştır(19). 1940 yılında Waaler tarafından RA'lı hastaların serumlarında Romatoid Faktör varlığını tanımlanmıştır(20). 1987 yılında RF American College of Rheumatology (ACR) tarafından RA'nın laboratuvar kriterlerine dahil edildi(21).

2.1.3. Epidemiyoloji

RA %0,5 ila %1'lik bir insidansa sahiptir. RA sıklığı kuzey yarım küreden güneye doğru ve kentsel alanlardan kırsal alanlara doğru gidildikçe belirgin bir azalma gösterir(22). 2010 yılında yapılan bir çalışmada RA'nın dünya çapında prevelansı yüzde 0,24 olarak saptanmış olup coğrafik ve ırksal faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Görülme sıklığı; ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde % 0,5-1, Pima'da %5,3, Chippewa Amerikalılarda % 6,8, Fransa'da %0,31'dir(23). 2021'de yayınlanan daha güncel bir meta-analizde ise 1980-2018 yılları arasında global RA prevalansı %0,46 olarak bulunmuştur(24). Son yapılan çalışmalarda Türkiye'deki RA prevalansı %0,36 olarak bildirilmiştir(25,26).

Romatoid artrit her yaşta görülebilen bir hastalık olmakla birlikte, özellikle kadınlarda geç doğurganlık döneminde, erkeklerde ise altıncı ve sekizinci dekatlarda sıktır(27). Yaşam boyu RA gelişme riski ise kadınlarda %3,6, erkeklerde %1,72'dir(28).

Pozitif aile öyküsü, RA riskini üç ila beş kat artırır; tek yumurta ikizlerinde saptanan sıklık artışı patogenezde genetik faktörlerin ne kadar önemli olduğunu ortaya koyar(29).

2.1.4. Etyoloji

Birçok otoimmün hastalık gibi, RA'nın da etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır fakat genetik, çevresel, hormonal ve enfeksiyöz faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir(30). RA, genetik olarak duyarlı bireylerin, yaşadığı çevresel bir uyarana yanıt olarak ortaya çıkar. Bilinen en önemli risk faktörleri; kadın cinsiyet, genetik faktörler, ailede RA öyküsü, infeksiyöz ajanlar, hormonlar, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar ve sigaradır(31).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

RA'nın gelişmesinde genetik yatkınlığın önemli olduğunu aile çalışmaları göstermektedir. Ailede romatoid artrit öyküsünün, RA' nın önemli bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir. RA hastalarının %7-22'sinde pozitif aile öyküsü saptanmıştır(32). Yapılan çeşitli çalışmalarda RA hastalarının birinci derece akrabalarında RA gelişme riskinin 3 ila 5 kat arttığı bildirilmiştir(33–35). Romatoid artrit hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise monozigot ikizlerde hastalık görülme oranı % 30-50 iken dizigot ikizlerde bu oran %2-5 olarak bildirilmiştir(36). Monozigot ikizlerde görülen RA konkordansı dikkate alındığında genetik dışında başka faktörlerin de etiyopatogenezde önemli rol oynadığı görülmesine rağmen, genetik faktörlerin, RA'da hastalığa yatkınlığın yaklaşık %50'sini açıkladığı düşünülmektedir(37).

Genetik risk faktörleri içerisinde en önemlisinin sınıf II majör histocompatibility complex (MHC) alleli olan insan lökosit antijeni (HLA)-DR4 ve ilişkili alleller olduğu bildirilmiştir(38). RA ile HLA arasındaki ilişki olduğu ilk defa 1978'de saptanmıştır(39). HLA antijenleri 6. kromozomda yer almaktadır. HLA sınıf II loküste bulunan DR allellerinin 10 farklı alt grubu bulunur. RA ile en kuvvetli bağlantı HLA-DR4'ün alt grup alleli HLA-DRB1 (HLA-Class 2 Antigen D Related Beta Chain 1) ve alt tipleri(DRB1 *0401, *0404, *0405 ve *0408 gibi) arasında görülmüştür (38). HLA-DR'nin beta zincirinin 3.değişken bölgesindeki 70-74.aminoasitlerin diziliminin glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin seklinde olması "Ortak Epitop" (Shared Epitope) olarak adlandırılır. Ortak epitop hipotezine göre, korunmuş diziye sahip belirli allellerin varlığı, otoantijenlerin antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerine yanlış

sunulmasına neden olarak immun yanıt oluşumu tetikler(40,41). Ortak Epitop(OE) 'un kişide bulunması hem hastalık riskini arttırır hem de hastalığın ağır seyretmesine neden olur(42). Başta HLA-DR alleli olmak üzere HLA genleri, RA'da genetik yatkınlığın %30 ila %40'ından sorumlu tutulur, lakin bu ilişki tüm etnik gruplarda bulunmayabilir. Ayrıca HLA-DR4 pozitifliği genel popülasyonun %20 ila %30'unda görülebilir ve bu kişilerin çoğunda RA gelişmez. Bu bilgilerden hareketle, hastalığın gelişmesi için genetik alt yapı dışında başka faktörlerin de mevcut olması gerektiği sonucu çıkarılır(43). Yirminci yüzyıl sonlarında yapılan çalışmalarda HLA allelinin genetik çeşitliliğe katkısı daha fazla olarak bilinirken son çalışmalarda bu oran %11 olarak saptanmıştır. Bu düşüşün sebebinin HLA-DRB1 lokusunun ortak epitopunun sadece hastalık ilişkili olmayıp koruyucu allelleri de içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(41). Ortak epitopun QQRAA/QKRAA/KKRRA motifi içermesinin seropozitif RA riskini, seronegatif RA göre daha fazla artırdığı, DERAA pozitif DRB1 allellerin bulunmasının ise koruyucu etki oluşturduğu görülmüştür(40).

MHC dışındaki 30'dan fazla genetik lokus, RA gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir(44). HLA dışı genlerle ilgili yapılan araştırmalarda, protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22), Fc receptor-like protein 3 (FCLR3), peptidil arginine deiminase (PADI) 4 ve cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) polimorfizmleri özellikle Asya ırklarında RA'da yatkınlığa neden olan genler olarak tanımlanmıştır(38). Bunlar içinde genetik risk faktörü olarak kesinlik kazanan genler; HLA-OE ve PTPN22'dir(45). PTPN22 geninde 1858 pozisyonunda tek nükleotid polimorfizmisaptanmıştır. Bu gendeki polimorfizm anormal T hücre aktivasyonuyla sonuçlanır(46). PTPN22 gen polimorfizminin diyabetis mellitus, vitiligo, graves hastalığı gibi diğer otoimmun hastalıkların etyolojisinde de yer alması, otoimmun hastalıkların ortak tek nükleotid polimorfizmi üzerinden geliştiği görüşünü desteklemekte ve otoimmun hastalığı olan kişilerde diğer otoimmun hastalıkların görülme sıklığının artmasının sebebini açıklamaktadır(40).

2.1.4.2.Çevresel Faktörler

RA için bilinen en kuvvetli çevresel risk faktörü sigaradır(47). Sigara, sitrulinize olmuş proteinlerin artışını indükler ve anti-CCP antikor oluşumunu arttırır (48). Sigara dumanının antiinflamatuvar sitokinleri azaltıp proinflamatuar sitokinleri arttırdığı gösterilmiştir. RA riskinin, 10 paket-yılı aşan sigara içimi ile önemli ölçüde arttığı, sigarayı bıraktıktan 20 yıl sonra bile RA riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır(49).

Sigara dışında, silika ve tekstil tozu gibi diğer hava yolunu irrite eden maddeler RA riskini artırdığı gösterilmiştir(50,51).

Yüksek miktarda kırmızı et, doymuş ve trans yağ alımı, fazla rafine karbonhidrat tüketimi, düşük miktarda omega-3 yağ asidi alımının RA riskini arttırdığı gösterilmiştir(52). Omega-3 yağ asitleriyle zengin beslenmenin ise RA için koruyucu olduğu belirtilmiştir(53). Kesin olarak hastalığı önleyici veya hastalığa sebep olabilecek bir gıda veya diyet varlığı ispatlanmamıştır(48,54).

Obezite, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve yüksek bel çevresinin RA riskini arttıran faktörler olduğu bildirilmiştir. Hatta son zamanlarda yapılan bir çalışmada yüksek bel çevresinin, VKİ azaltıldıktan sonra bile RA gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir(55).

2.1.2.3.Enfeksiyöz Ajanlar

Genetik olarak yatkın kişilerde enfeksiyöz ajanların RA oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir ve pek çok virüs bundan sorumlu tutulmaktadır. Virüsler non-spesifik olarak edinsel immuniteyi uyarabilir ve otoimmunitenin gelişiminde adjuvan rol alabilir(49). Birçok çalışmada Ebstein Barr Virüs (EBV) ve RA arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Virüsün, HLADR4 molekülü ile yapısal benzerliğinden dolayı eklemde çapraz reaksiyona neden olarak enflamasyonu başlattığı düşünülmektedir(48).

Viral enfeksiyonlar içinde parvovirüs B19, hepatit B, hepatit C ve kızamıkçık poliartite sebep olan viral ajanlar olup primer etkisi dışında ayrıca RA'nın tetikleyicisi de olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar sonucunda Chikungunya virüsü,

Sitomegalovirüs ve Human T-lenfotropik virüs-1'in de RA etyolojisinde yer alan virüsler olduğu gösterilmiştir(56,57). RA ile periodontal enfeksiyon arasında bir bağlantı tanımlanmıştır(58). Etken olarak porphyromonas gingivalis öne çıkmaktadır. P.Gingivalisin peptidleri sitrulinize eden PADI enzimine sahip olduğu deneysel olarak ispatlanmıştır(59). Proteus Mirabilis de RA patogenezinde suçlanmaktadır. HLA-DR alleleri ile etken arasındaki moleküler benzerliğin hastalığın oluşumundaki patolojik mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir(60). Ayrıca Mycoplasma pneumoniae ve Escherichia coli'nin RA'da sık görüldüğü bildirilmiştir(61).

Tablo 1. RA Etyolojisinde Yer Alan Enfeksiyöz Ajanlar

Bakteriler	Virüsler
E.coli	Epstein-Barr Virus
Mycobacterium Tuberculosis	Parvovirus B19
Proteus Mirabilis	Chikungunya virüsü
Bifidobacteria	Sitomegalovirüs
Bacteriodes Fragilis	HTLV-1
Porphyromonas	Rubella
Prevotella	HBV
Clostridium Coccoides	HCV
Porphyromonas gingivalis	

2.1.2.4.Cinsiyet ve Hormonlar

Premenapozal kadınlardaki daha yüksek RA insidansı, postmenapozal dönemde kadın-erkek arasındaki sıklık farkının azalması, gebelik ile beraber hastalığın remisyona girmesi hastalıkta hormonal etkinin olabileceğini düşündürmektedir(62). Seks hormonları immün yanıt üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir; östrojen ve prolaktin proinflamatuar etkilidir ve T helper hücreler üzerinden humoral bağışıklığı uyarırlar, progesteron ve androjenler ise bağışıklığı baskılayıcı etki gösterirler(62,63). RA gebelik boyunca remisyona girer. Gebelik süresinin kendisi RA insidansında %70 civarında azalma ile sonuçlanır (63). Gebelik süresinde remisyona giren RA hastalarının çoğunda, postpartum dönemde yeni bir atak oluşabilir. Bu dönemde RA riskindeki artış, emzirmeye bağlı yükselmiş prolaktin seviyesine bağlanmıştır (62).

Oral kontraseptif hap kullanımı ve RA riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Oral kontraseptif hap kullanımının RA aktivitesini

ve şiddetini artırabildiğini öne süren çalışmalar olduğu gibi, RA gelişimi açısından koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(64,65).

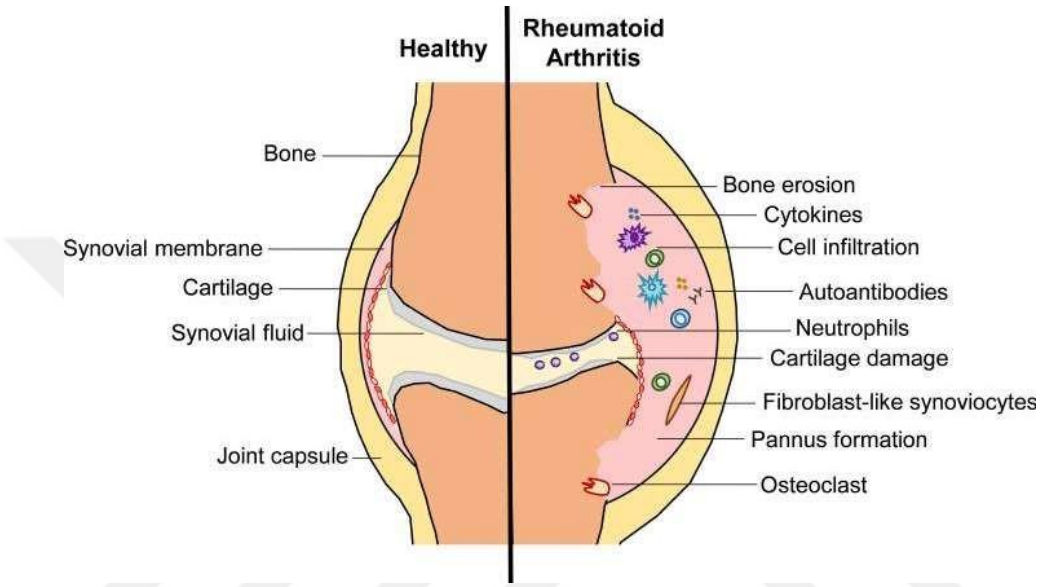
2.1.5. Patogenez

RA patogenezi ile ilgili en çok kabul gören hipotez, hastalığın başlangıcının, genetik olarak duyarlı bireylerde, proinflamatuar özelliklere sahip bir bağışıklık tepkisinin spesifik doku antijenlerine karşı yönlendirilmesi ile olduğu görüşüdür. Romatoid artrit, otoantijenlere karşı anormal bağışıklık tepkilerine yol açan kendi kendine toleranstaki bir bozulmanın neticesinde meydana gelmektedir(5). RA'ya özgü otoantijenlerin vücutta tamamen temizlenememesi, sürekli bir immün hücre aktivasyonuna yol açar. Patogenezde hem hücresel immünite hem de humoral immünite görev alır. İnflamasyon farklı DC alt tipleri, T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar ve osteoklastlar arasındaki karmaşık bir etkileşim tarafından başlatılır ve devam ettirilir(66).

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

Romatoid artritte meydana gelen sinoviyal değişimler hastalığın seyri sırasında farklılıklar göstermektedir. Hastalığın ilk evrelerinde doku ödemi ve fibrin birikimi belirgindir ve klinikte eklemde ağrı ve şişlik olarak karşımıza çıkar. Kısa bir süre sonra tip A (makrofaj benzeri) ve tip B (fibroblast benzeri) sinovisitlerden meydana gelen hiperplazik sinovial duvar oluşur(67). Hastalığın erken döneminde, mikrovasküler hasar ve sinovisitlerin sayısındaki artışa ek olarak mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu gözlenir. İnfiltre olan hücreler başta CD4+ T lenfositler olmak üzere, T ve B lenfositler, makrofaj ve mast hücreleridir. Yoğun hücre infiltrasyonu anjiogenezis ile sonuçlanır. Bu sırada ‘yüksek endotelial venüller’ oluşur, böylece hücre infilrasyonu daha da kolaylaşır. Hücresel apoptozis ve artan anjiogenezis sinoviyum hiperplazisinin şiddetlenmesine neden olur. Sinovyal membran eklem boşluğuna doğru ilerler, zamanla doku iskemisi oluşur. Böylece lokal invaziv, katabolik bir doku olan **pannus** dokusu meydana gelir. Pannus dokusu;

lenfosit, transforme olmuş mezenkimal hücreler, mast hücreleri, histiositler, makrofaj ve fibroblastlar içeren hiperplastik bir granülasyon dokusudur. Pannus dokusunda bulunan hücreler tarafından salgılanan sitokinler, metalloproteazları ve osteoklastları aktive ederek kemik ve kıkırdak dokuda yıkımı oluşturur(68). Pannus dokusunun komşu eklem kıkırdağını, subkondral kemiği ve tendon kılıflarını erozyona uğratmasıyla, eklemde kalıcı fibrozis ve ankiloz gelişebilir(69).



Şekil 1. Normal eklem ile romatoid artirtli eklemin karşılaştırılması(70)

T hücreleri, RA'da sinovyumdaki hücrelerin %50 veya daha fazlasını oluşturur, çoğunluğu CD4+T lenfositlerdir. Dokudaki inflamatuar süreç CD4+T lenfositlerin aktivasyonuyla başlar. Aktive olan CD4+T hücreler, T helper 1 (Th1) ya da T helper 2 (Th2) olarak adlandırılan hücre gruplarına farklılaşır. Romatoid artritte bu farklılaşma daha çok Th1 yönünde olmaktadır. T helper 1 hücrelerinin; IL-2, IFN-γ ve TNF-β salgılamasıyla diğer bağışıklık hücreleri güçlü bir şekilde uyarılır, bu da makrofajların ve B lenfositlerin aktivasyonuna yol açar(39).

Th17 hücreleri de sinoviyal dokuda çok sayıda bulunur. Bu hücreler IL-17, IL-21 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin güçlü üreticileri olduğundan, sinovitin oluşmasında büyük rol oynarlar(71).

Proinflamatuar T hücrelerin, makrofajları ve fibroblast benzeri sinoviyositleri uyarmasıyla, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-15 ve IL-23 gibi proinflamatuar sitokinler üretilir.

TNF-α ve IL-1 artışı kemotaksis, damar permeabilitesinde artış, anjiogenezis ve matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumu ile sonuçlanır(39).

Toll-like Reseptörler (TLR), mikrobiyal ürünlerin spesifik tanınmasını sağlayarak doğal immünitede görev alan moleküllerdir(72). TLR, NF-kB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi hücre sinyal mediatörlerini aktive ederek IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinlerin üretilmesine neden olarak RA patogenezinde rol alırlar(73). RA hastalarının sinovyumunda TLR2, TLR3, TLR4 reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir(74). Bu ekspresyonu yapan asıl hücreler sinoviyal fibroblastlardır. TLR'ler sinoviyal fibroblast aracılı hücre aktivasyonunun bir sonucu olarak sinoviyal fibroblastın apoptozunu uyarır. Sinoviyal fibroblastın şiddetli apoptozunun bir sonucu olarak sinoviyal hiperplazi hızlanır(75).

B hücreleri, plazma hücrelerine dönüşerek RA patogenezinde önemli rol oynar. Plazma hücreleri insan İmmünoglobulin G (IgG)'sinin Fc kısmına yönelik bir otoantikor olan Romatoid Faktör (RF) ve Anti Sitrüline Protein Antikoru (ACPA) gibi immunglobulinleri üretir(57). Bununla birlikte otoantijen sunumuna, T hücre aktivasyonuna, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin salınımına da katkısı bulunur. Salgılanan immünoglobülinler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. Oluşan immün kompleksler kompleman sistemini aktive eder ve kemotaktik madde salınımı artar(39).

Sinoviyal Makrofajlar, sinoviyal membranda ve kıkırdak pannus bileşkesinde yoğun olarak bulunur. Sinovyal makrofajların inflamasyonu başlatan değil şiddetlendiren hücreler olduğu düşünülmektedir(76). Klas-II HLA moleküllerinin aşırı ekprese olmasına yol açarlar. Bunun sonucu olarak proinflamatuvar sitokinler, regülatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, kemokin ve kemoaktifler salgılanır(77).

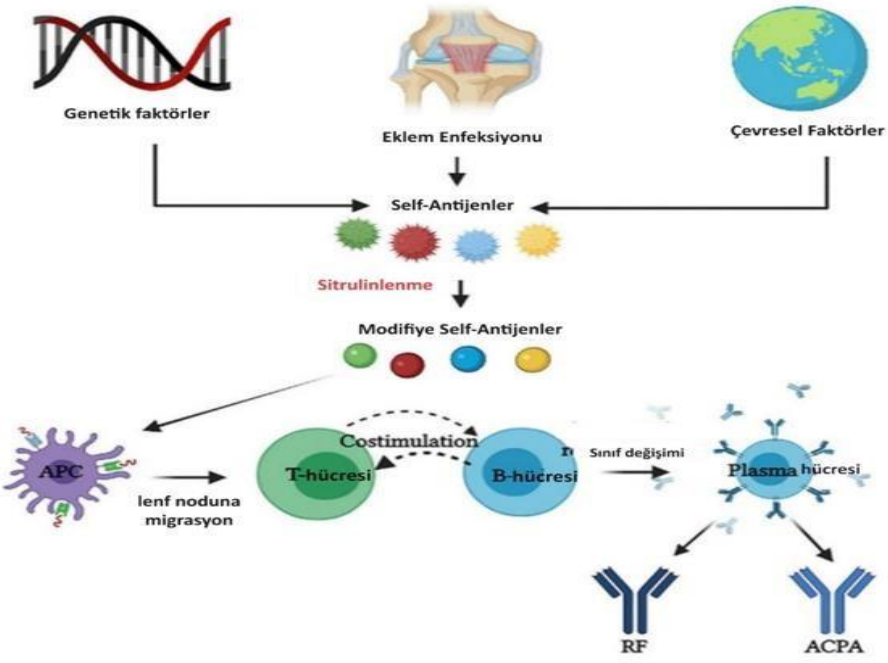
Makrofaj kaynaklı proinflamatuvar sitokinler içerisinde en iyi bilineni TNF-α'dır. TNF-α'nın inflamasyon sürecinde sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, prostagladin(PG) E2, kollojenaz ve kollajenlerin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir(78). Son çalışmalar TNF-α'nın osteositlerden RANKL sekresyonunu artırıp osteoklastogenezi desteklediğini de ortaya koymuştur(79). TNF süper ailesinin

bir üyesi olan RANKL, kemik rejenerasyonu ve yeniden yapılanmasının önemli bir düzenleyicisidir. RANKL, RANK'a bağlanır ve osteoklastogenezi indükler. RA patogenezinde TNF-α'nın direkt etkisi dışında, aktive edilmiş fibroblastların, T hücrelerinin, B hücrelerinin ve makrofajların da RANKL ekspresyonunu düzenleyerek kemik yıkımına yol açabildiği gösterilmiştir(66). RA patogenezinde TNF-α'dan sonra ikinci önemli mediatör IL-1'dir. Başlıca CD14+ makrofajlardan üretilen IL-1, metalloproteaz ve kollajenaz yapımını indükleyerek kemik rezorbsiyonunu şiddetlendirir(80,81). IL-1 hastalığın yıkıcı etkilerinden daha fazla sorumludur, proteoglikan ve kıkırdak yıkımına neden olur. TNF-α ise daha çok inflamatuar ve proliferatif olaylardan sorumludur(77,82). IL-6 ve TGF-β da sinoviyal makrofaj kökenli sitokinlerdir. Her ikisi de sinoviyal sıvı ve sinoviyal membranda bol miktarda bulunur. IL-6, fibroblast benzeri Tip B sinoviositlerce yapılır, başlıca görevi IL-1 salınımını artırmaktır. TGF-β makrofaj kökenli fibroblastların kollojen ve fibronektin üretimini artırır ve kollojenazı inhibe eder, pannus oluşumunda etkisi mevcuttur(83).

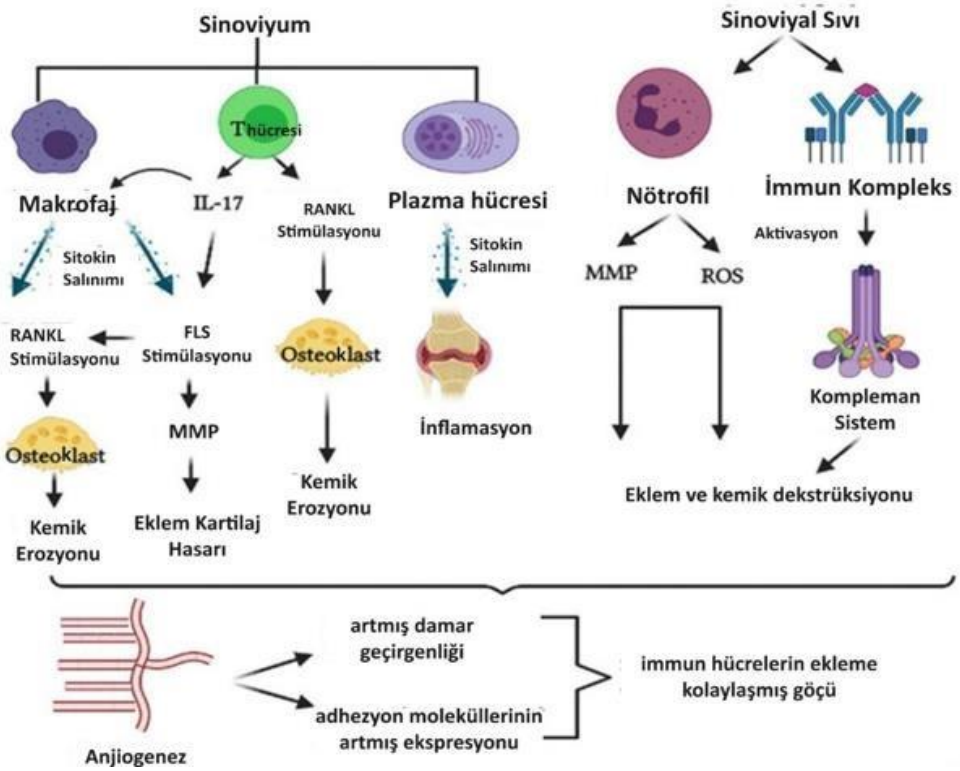
Sinoviyal fibroblastlar da RA patogenezinde aktif rol oynarlar. Kollejenaz ve katepsin gibi eklem matriks yapılarını bozan enzimlerin üretiminde görev alırlar(36).Ayrıca T ve B lenfositlerin apoptozisini engellerler(84).

Tablo 2. Romatoid Artrit Patogenezinde Görevli Sitokinler

T hücre kaynaklı sitokinler	IL-2,4,6,10,17,21, INF- γ
Makrofaj tip A sinovisit kaynaklı sitokinler	IL-1,6,8, TNF-α, GM-CSF, TGF-β
Fibroblast tip B sinovisit kaynaklı sitokinler	IL-6, GM-CSF, TGF-β



Şekil 2. Romatoid artrit gelişiminde etkili immünolojik mekanizmalar(85)



Şekil 3. Romatoid artrit patogenezi(85)

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Romatoid Artrit klinik ve prognoz açısından heterojen bir hastalık olmakla birlikte eklem bulguları ön plandadır. Etkilenen eklemlerin tipik bulguları yumuşak doku şişliği, hassasiyet ve hareket kısıtlılığıdır. RA' nın akut, sinsi veya bu ikisi arasında subakut başlangıçlı olabilen bir klinik seyri olabilir. Sinsi başlangıç en sık görülen tipdir, hastaların %55-70'i bu grubu oluşturur. Eklem bulgularının yanında halsizlik, iştahsızlık, hafif ateş, yaygın güçsüzlük gibi sistemik bulgular görülebilir. Sistemik bulguların varlığında tanı güçleşir. Sinsi başlangıç el bilekleri, el eklemleri, ayak bilekleri ve ayaklar gibi küçük eklemleri etkileyen en yaygın başlangıç şeklidir. Başlangıçta eklem tutulumu asimetrik olabilir, zamanla simetrik hale gelir(86). Hastaların %10-25'inde akut başlangıç görülür. Akut başlangıç daha çok ileri yaş grubunda görülür, simetrik tutulumdan ziyade büyük eklemlerin etkilendiği mono-oligoartriküler tutulum daha sıktır. Eklem bulgularına ateş, lenfadenopati ve splenomegali eşlik edebilir(87). Semptomların günler veya haftalar içerisinde ortaya çıktığı subakut başlangıç şekli ise %15-20 hastada görülmektedir(86,88).

2.1.6.1. Eklem Bulguları

Romatoid Artrit tutulumu sonucu eklemlerde görülen erken dönem bulgular; ısı artışı, şişlik, hassasiyettir. Hastalık yerleştiğinde hareketle artan ağrı ve eklem tutukluğu görülür. Eklem tutukluğunun özellikle sabahları görülüp bir saatin üzerinde sürmesi, istirahatle artıp aktivite ile azalması inflamatuar artritler için tipiktir. Periartiküler dokularda tenosinovit ve bursit gelişebilir. Tendon/ligament gevşemelerine bağlı olarak eklem stabilitesinin bozulmasına bağlı subluksasyonlar görülebilir(89).

Romatoid artrit sinoviyal eklemlerden herhangi birini etkileyebilen bir hastalık olsa da sıklıkla proksimal interfalangeal (PIF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF)ve el bileği eklemleri tutulur. MKF eklem tutulumu özellikle 2. ve 3. Parmaklarda daha sıktır. Distal interfalangeal (DIF) eklemler nadir olarak seropozitif hastalarda tutulabilir(90,91). DİF eklemin daha az tutulması, diğer eklemlerine göre daha az sinovyum içermesine bağlanmaktadır(91). Akut dönemlerde palpasyonla hassas bir şişliğe neden olan sinovit mevcutken, kemik hasarına ait radyolojik kanıt bulunmayabilir. Fakat kronik dönemde eklem ve tendon hasarına

bağlı çeşitli deformiteler ortaya çıkabilir. Proksimal falanksların palmar subluksasyonu ile beraber parmaklarda ulnar deviasyon, el bileğinde radyal deviasyon sonucu "Z" deformitesi gelişir. Düğme iliği deformitesinde; santral ekstansör tendon, tenosinovit nedeniyle hasar gördüğünden, PIF eklemi bunun içinden dorsal olarak yırtılır, böylece tendonun lateral bantlarının lateral ve volar yer değiştirmesine neden olur, bunun üzerine DİF ekleminin hiperekstansiyonu gelişir. Kuğu boynu deformitesi ise PIF ekleminin hiperekstansiyonu ve DIF ekleminin fleksiyonu ile oluşur. MKF eklemlerinin ulnar subluksasyonu sıklıkla elin intrinsik kaslarında atrofi ile birlikte görülür ve ileri aşama belirtileri arasındadır. Kemiğin şiddetli rezorbsiyonuna bağlı olarak parmak boylarının kısalıp üstteki ciltte pilileşmeler meydana gelmesi sonucu akordeon parmak oluşur. Hastalığın erken aşamalarında bu geri dönüşümsüz deformiteler azaltılabilir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında ise tendon kısalması ile birlikte eklem kontraktürleri oluşur. Elde eklem tutulumları dışında fleksör tenosinovite bağlı olarak tetik parmak gelişebilir. Sinoviyal proliferasyonun veya fleksör tenosinovitin medial sinire basısına bağlı karpal tünel sendromu gelişebilir(90,92).

Romatoid artrit hastalarında dirsek tutulumu %20–65 olarak bildirilmiştir. Erken dönemde sinovit ve efüzyon varlığına bağlı olarak dirsekte ekstansiyon kısıtlanır, hastalık ilerledikçe fleksiyon kontraktürü gelişmektedir. RA hastalarında olecranon bursiti görülebilir, hastalık aktivitesinin yüksek olduğu vakalarda bilateral olma eğilimindedir. Subkutan romatoid nodüller en sık dirsekte olmakla birlikte ön kol ekstansör yüzünde ve olecranon basınç bölgesinde görülür. Ayrıca ulnar sinirin humerusun medial epikondili bölgesinde sıkışmasına bağlı ulnar tuzak nöropati tespit edilebilir.

Omuz tutulumu genellikle hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Glenohumeral eklem, bursalar ve rotator manşon etkilenebilen yapılardır. Glenohumeral eklem tutulumunda genelde görünür efüzyon yoktur, ağrılı hareket kısıtlılığı şeklinde klinik bulgu verir. Uzun süreli sinovit sonucu rotator kılıf kaslarında zayıflık ve rüptür gelişebilir(89,93,94).

RA' da spinal tutulum sadece servikal bölge ile sınırlıdır. Hastaların %30-50'sinde görülür. En kritik tutulum C1-2 seviyesindedir. Anterior ve vertikal

subluksasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Daha sık görülen anterior subluksasyondur. Anterior subluksayon, transvers ligamanda tenosinovit nedeniyle oluşan gevşekliğe bağlı eklemin stabilizasyonun bozulması sonucu oluşur. En sık ve en erken semptomu oksiputa yayılan ağrıdır, daha az ama daha ciddi görülen semptomlar ise ellerde genellikle ağrısız duyu kaybı, yavaş ilerleyen spastik kuadriparezidir. Vertikal subluksasyon ise C1 ve C2 arasındaki lateral eklemlerin kollapsı sonucu ortaya çıkar ve odontoidin beyin sapı üzerine bası yapmasına sebep olur. RA hastalarının yaklaşık %5' inde ortaya çıkar. Ancak nörolojik olarak en kötü prognoza sahiptir(95,96).

Romatoid artrit hastalarında kalça tutulumuna nadiren rastlanır. En erken bulgusu yürümenin bozulmasıdır. Ekleme yük binmesi ve hareketle, kasıkta ve kalça alt kısmında ağrı gözlenir. Eklem çevresindeki bursalarda inflamasyon görülebilir. Uzun süreli steroid tedavisi alan RA hastalarında femur başı avasküler nekrozu görülebilir(93).

Diz, RA'da yaygın tutulan bir eklemdir ve hastaların %70-80'inde etkilenir. Erken dönemde fizik muayene ile efüzyon ve ekstansiyon kaybı tespit edilir. Semptomların başlamasından kısa süre sonra quadriceps kas atrofisi ortaya çıkabilir. Sinovit kısa sürede tedavi edilmezse fleksiyon kontraktürleri ve valgus instabilitesine bağlı yürüme patolojileri gelişebilir. Efüzyon fazla olduğunda intrartiküler basıncın artmasına bağlı arka komponentlerde baker kisti meydana gelir. Baker kistinin rüptüre olması ile eklem sıvısının baldır içine yayılması ağrı, hassasiyet, şişlik, ısı artışı gibi derin ven trombozunu taklit eden bir klinik tablo ortaya çıkarabilir. İleri sinovit, eklemde kıkırdak kaybına ve sekonder osteoartrite yol açarak total diz artroplastisi gerektiren durumlar oluşturabilir(94).

RA hastalarında ayak eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve hastaların %10'unda ilk erozyonlar MTF eklemlerde ortaya çıkar. MTF eklem tutulumundan sonra metatars başlarının dorsal subluksasyonu ortaya çıkar, bu durumu kompanse etmek için parmakların fleksiyona gelmesiyle çekiç parmak deformitesi oluşur. Tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemde progresif hasar sonucu ayak ve ayak bileğinde pronasyon ve transvers ark kaybına bağlı pes planus görülebilir. Tarsal tünel sendromu RA hastalarında ayak ağrısının bir diğer sebebidir(86).

RA' da temporomandibular eklem de sıklıkla etkilenir. Klinik özellikleri ağzın açılmasının ağrılı ve kısıtlı olması ile eklemde krepitasyon tespit edilmesidir. Daha nadir görülen krikoaritenoid eklem tutulumunda ses kısıklığı, stridor, disfaji ve ilerleyen dönemlerde eklem hareketlerinde belirgin kısıtlanmaya bağlı olarak üst hava yolu tıkanıklığı, aspirasyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir(94).

2.1.6.2. Eklem Dışı Bulgular

RA hastalarının yaklaşık %40'ında hastalığın seyri sırasında eklem dışı bulgular görülmektedir. Seropozitif ve sigara kullanan hastalarda ekstaartiküler tutulum daha sıktır. Eklem dışı sistemik tutulumlar önemli ölçüde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir, mortaliteyi ekstraartiküler tutulumu olmayanlara göre 5 kat artırdığı bilinmektedir(97).

Cilt tutulumu: Romatoid nodüller, RA' nın en sık görülen eklem dışı belirtileridir, aynı zamanda en sık (%20) cilt bulgusudur. Nodüllerin yapısı, ortasında santral nekroz alanı olan lenfosit ve histiositlerden oluşan granülom şeklindedir(98). Seropozitif ve hastalığın aktif seyrettiği kişilerde sıklıkla ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde görülen subkütan nodüllerdir. En sık yerleştiği yer subolekranon bölgesidir. Genellikle basıya ve travmaya maruz kalan dirsek, el ve ayak eklemleri, aşil tendonu ve sakral bölgede görülür. Nadiren akciğer, plevra, perikard, periton, dura, sklera, tendonlar, larinks, burun, kulaklar ve kalpte de yerleşim gösterebilmektedir. Romatoid nodüller bazen metotreksat tedavisi sırasında paradoksal olarak ortaya çıkabilir, metotreksat kesildiğinde gerilerler.

Romatoid nodül dışında vaskülite bağlı cilt ülserleri, tırnak infarktları, peteşi, purpura, pyoderma gangrenosum ve granülomatöz dermatit gibi cilt bulguları görülmektedir(99).

Göz tutulumu: RA'da episkleritten retinal vaskülite kadar değişen oküler tutulumlar görülmektedir. En sık rastlanan oküler tutulum Sjögren Sendromunun komponenti olan keratokonjonktivitis sikka'dır. Hastaların en az %10-20' sini etkiler, semptomların şiddeti hastalık aktivasyonuyla korelasyon göstermemektedir. Bir diğer göz tutulumu olan episklerit ise sıklıkla RA'nın aktivitesi ile ilişkilidir. Akut olarak gelişir ve göz kızarıklığına, ağrıya ve nadiren de görme keskinliğinde değişikliklere

neden olur. Gözün daha derin tabakalarını etkileyen, daha ciddi inflamatuvar bir durum olan sklerit ise daha nadir görülür, tedavi edilmediği takdirde skleromalazi ve körlük gibi durumlara ilerleyebilir. RA'da sık olmayan oküler bulgular arasında üveit, episkleral nodüloz, ülseratif keratit mevcuttur(100).

Tablo 3. Romatoid Artrit'in Ekstraartikuler Bulguları

Sistemik bulgular: • Ateş • Halsizlik • Kilo kaybı	**Pulmoner bulgular:** • Plevral efüzyon • Romatoid nodül/kaplan sendromu • İnterstisyel akciğer hastalığı • Hava yolu hastalığı
Cilt bulguları: • Romatoid nodül • Vaskülit	**Renal bulgular:** • İlaç ilişkili nefropati • Glomerulonefrit • Sekonder amiloidoz
Göz bulguları: • Keratokonjonktivitis sikka • Episklerit • Sklerit • Ülseratif keratit • Üveit	**Nörolojik bulgular:** • Tuzak nöropati • Mononöritis multipleks • SSS vasküliti • Romatoid menengit • Servikal myelopati
Hematolojik bulgular: • Anemi • Reaktif trombositoz/trombositopeni • Felty sendromu • Lenfoma	**Diğer bulgular:** • KC enzim yüksekliği • Osteoporoz • Kas güçsüzlüğü • Enfeksiyon
Kardiyak bulgular: • Perikardit • Miyokardit • Romatoid nodül • Koroner vaskülit	

Hematolojik tutulum: Romatoid artritte en sık görülen hematolojik tutulum şekli anemidir. Anemi etyolojisi multifaktöriyeldir. Proinflamatuvar uyaranların(TNF-α, IL-1, IL-6) eritropoezi inhibe etmesi ve iltihaba bağlı olarak artan hepsidin molekülünün bağırsak demir emilimi ile makrofajlardan demir salınımını azaltması kronik hastalık anemisinin mekanizmalarıdır, normositer anemi ile sonuçlanır.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar da anemiye sebep olabilir. Metotreksat kullanımına bağlı gelişen folik asit eksikliği, non-steroid anti-inflamatuar

ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybı, immünosüpressif ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanması da diğer anemi nedenleri arasındadır(29,101).

RA hastalarında reaktif trombositoz görülebilir, bu durum tromboza yatkınlık yaratmaz ve tedavi gerektirmez. Trombositopeni nadiren görülür, Felty sendromu veya immünosüpresif ilaç kullanımına bağlı gelişebilir. Hastalık aktivitesine veya steroid kullanımına bağlı lökositoz görülebilir. Aktif RA hastalarında özellikle aksilla ve inguinal bölged lenfadenopati gözlenebilir, biyopsi sonucu sıklıkla iyi huylu foliküler hiperplazi olarak çıksa da RA'da non hodgkin lenfoma riskinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir(100).

Felty sendromu RA'nın lenfadenopati, splenomegali, nötropeni ile seyreden şeklidir. Bu sendrom RF pozitif, romatoid nodülleri olan, hastalık süresi uzun olanlarda görülür. Nadiren tabloya hepatomegali eklenebilir. Ateş yüksekliği, kilo kaybı ve hipersplenizm tablosu gelişmektedir. Pansitopeni görülmesine rağmen nötropeni daha belirgindir. Şiddetli nötropeni sebepli bakteriyel enfeksiyonlara sık rastlanır. Tedavi sonrası uzun süre remisyona girmeyen hastalarda non hodgkin lenfoma riski 13 kat arttığı gösterilmiştir(102).

Gastrointestinal tutulum: Romatoid artritte aktif hastalığa veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir. Tedavide kullanılan leflunomid, NSAİİ, sülfasalazin, metotreksat kullanımına bağlı enzim seviyeleri yükselse de ilacın bırakılmasıyla klinik tablo sıklıkla düzelir. Hepatosplenomegali RA'da Felty sendromunun bir komponenti olarak görülür. Romatoid vaskülitli hastaların yaklaşık %5'inde gastrointestinal tutulum mevcuttur. Çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen iskemik ülser ve barsak infarktı gibi ciddi durumlara da yol açabilmektedir(103).

Kardiyavasküler tutulum: RA'da kardiyak tutulum granülomatöz proliferasyon ve vaskülite bağlı olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilir**.** En sık görülen kardiyak tutulum perikarditttir. Perikardit sıklıkla seropozitif, romatoid nodülleri olan, erkek hastalarda görülür. Asemptomatik hastalarda ve otopsilerde ekokardiyografi ile yapılan incelemelerde %50 olguda, perikardiyal anormallikler ve efüzyon tespit

edilmiştir. Perikardiyal sıvı eksüdatif özellikte, protein düzeyi yüksek, kompleman düzeyi ve glukoz düşüktür, RF pozitif saptanır. Çoğunlukla asemptomatiktir ve tedavi ile düzelir, ancak bazı hastalarda nadiren kalp tamponadına yol açıp sağ kalp yetmezliği ve periferik ödeme neden olabilir(104,105). RA'da hastalığın kendisine bağlı miyokardit gelişebildiği gibi tedavide kullanılan hidroksiklorokin ve glukokortikoide bağlı da miyokardit görülebilmektedir. Perikarditte olduğu gibi miyokardit de genellikle asemptomatik olsa da bazen konjestif kalp yetersizliğine kadar ilerleyebilmektedir(106). Kalpte bulunan romatoid nodüller, kalp kası ve kapakçıklarda hasara neden olur. Klinik bulguları kapak disfonksiyonu, ileti anormallikleri, granülomatöz aortit, koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopatidir(104,105). Romatoid artrit ayrıca koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve miyokardiyal infarktüse bağlı mortalite oranı RA'lı hastalarda anlamlı olarak artmıştır. Patogenezinde IL-6, CRP, TNF-α yüksekliği sorumlu tutulmaktadır(107).

Pulmoner tutulum: RA'nın en sık akciğer bulgusu olan plevral effüzyon genellikle asemptomatik ve tek taraflıdır, plevral sıvı eksuda vasfında olup düşük glukoz konsantrasyonuna sahiptir. Sıklıkla RA tanısından yıllar sonra ortaya çıkmaktadır.

Pulmoner nodüller daha çok seropozitif, sigara içen, subkutan romatoid nodülü bulunan hastalarda görülmektedir. Pulmoner nodüller perifere yerleşme eğiliminde olup kavitasyon yaparak enfeksiyona, plevral efüzyonlara, bronkoplevral fistüllere, pnömotoraksa ve hemoptiziye neden olabilirler. Kaplan sendromu, kömür madeninde çalışan RA hastalarında görülen, pnömokonyoz ve pulmoner nodüllerin birlikteliğidir,obliteratif granülomatöz fibrozise neden olur(108).

Pulmoner interstisyel fibrozis en korkulan komplikasyonlardan biri olup mortalite ve morbidite sebebidir. Sigara içmek, ileri yaş, yüksek titreli ACPA ve RF pozitifliği, RA aile öyküsü bulunması ve erkek cinsiyetin tümü RA ilişkili nterstisyel akciğer hastalığı(İAH) gelişimi için risk faktörleridir. Tutulum yama tarzı alveolar infiltrasyon şeklinde başlar ve daha sonra retikülonodüler paterne doğru ilerler. Nonspesifik interstisyel pnömonitis (NSIP) ve klasik interstisyel pnömomonitis (VIP) en sık rastlanılan pulmoner interstisyel fibrozis tipleridir(109). Klasik (usual)

interstisyel akciğer hastalığının prognozu daha kötüdür. RA hastalarından, İAH olanların ölüm riski İAH olmayanlara göre üç kat daha fazladır ve İAH tanısı sonrası ortalama sağkalım süresi 2,6 yıldır.

Hava yolu hastalığı şeklinde RA tutulumu hastaların %39- 60'ında görülür. En sık görülen bulgular bronşektazi, bronşiyolitis obliterans, hava yolu hiperreaktivitesi ve krikoaritenoid artrittir(110).

Nadiren tedavide kullanılan metotreksat ve anti-TNF gibi ilaçların da pulmoner hasara neden olduğu ve pulmoner emboli riskini arttırdığı bildirilmiştir(111).

Renal tutulum: Romatoid artritte hastalığa bağlı renal tutulum nadir görülmektedir. Sıklıkla tedavide kullanılan ilaçlar, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar ve kronik inflamasyon gibi sekonder sebeplere bağlı olarak gelişmektedir. En sık sebep ilaç toksisitesidir. Özellikle NSAİİ'lerin ve siklosporinin, böbrek hastalığına neden olduğu gösterilmiştir. En sık görülen primer böbrek tutulumu mezengioproliferatif glomerülonefrittir(112). Uzun süreli bir inflamasyonun AA tipi (ikincil) amiloidoza yol açması sonucu görülen böbrek tutulumu, nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkar ve Still hastalığının bir parçasıdır. Çalışmalarda, hastaların %5'ine varan oranlarda AA tipi amiloidoz tespit edilmiştir. Sekonder amiloidoz kötü prognostik bir faktördür, 4 yıllık yaşam beklentisi %58'dir(113).

Nörolojik tutulum: RA'da hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sitemi etkilenebilir. En sık görülen tutulum periferik tuzak nöropatileridir. Tuzak nöropati varlığı ile sinovit şiddeti arasında korelesyon bulunur. Sıklıkla etkilenen sinirler median, ulnar, tibialis posterior ve radiyal sinirin posterior interosseöz dalıdır. 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(86). Romatoid menenjit, özellikle duranın lenfositik infiltrasyonu sonucu oluşan ciddi baş ağrısı, nöropati ve nöbet ile ortaya çıkabilen, nadir görülen bir klinik tablodur. Beyin omurilik sıvısında; RF tesbiti tanı için spesifiktir, glukoz düşüktür, protein miktarı ise normal veya artmış olabilir(114). Atlantoaksiyal ve diğer

seviyelerdeki subluksasyon veya luksasyonlar; baş-boyun ağrısı, vertebrobaziller yetmezlik, radikülopati veya myelopati bulgularına neden olabilir(86,115).

Vasküler tutulum: RA'da vasküler tutulum, küçük veya orta büyüklükteki damarları içeren nekrotizan veya lökositoklastik vaskülit gelişimi ile karakterizedir. Romatoid vaskülit RA'nın geç komplikasyonu olmasına rağmen, hastalık sürecinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, nadiren romatoid artritin ilk belirtisi olabilir (116). Risk faktörleri; erkek cinsiyet, sigara kullanımı, HLA-DRB1-0401 allel varlığı, yüksek titrede RF pozitifliği, eklem erozyonları, subkutan nodüller ve diğer ekstraartiküler bulguların varlığıdır(117). Cilt, göz, periferik ve santral sinir sistemi, kalp, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem sıklıkla tutulan yapılardır. En sık (%90) cilt tutulumu, ikinci sıklıkta ise %40 oranında periferik sinir sistemindeki vaso vasorum tutulumu görülmektedir. Cilt tutulumunda izole tırnak infarktlarına, pyoderma gangrenosuma,alt ekstremite digital ülserlerine rastlanmakta olup palpapl purpuradan bacak ülserlerine kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. İkinci en yaygın tutulum, vasa vasorumun nekrotizan vaskülitinden kaynaklanan mononöritis multiplekstir(99,117,118). Glomerülonefrit, serebral vaskülit, pulmoner vaskülit, koroner vaskülit gibi sistemik belirtiler vakaların %1'inden azında görülmesine rağmen, morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir(119).

Kas ve kemik tutulumu: RA hastalarında sıklıkla kas güçsüzlüğüne rastlanır. En sık neden eklem inflamasyonuna ve immobilizasyona sekonder gelişen kas atrofisine bağlı güçsüzlüktür. Beslenme problemleri, medikasyon ve nörolojik disfonksiyon güçsüzlüğe katkıda bulunan faktörlerdir. Kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen miyopati de güçsüzlüğünün önemli bir nedenidir(120).

RA'da osteopeni veya osteoporoz görülebilir. Bu durum generalize osteoporoz veya inflamasyona bağlı olarak periartiküler demineralizasyon şeklinde görülebilir. Generalize osteoporozun nedenleri arasında immobilizasyon, inflamatuvar süreç ve özellikle kortikosteroid kullanımı sayılabilir(121).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

RA'da laboratuvar testleri tanıyı desteklemek için önemlidir; fakat RA'ya spesifik olmadıkları için tek başına laboratuvar testleriyle tanı konamaz. Testler tanı

dışında, prognozu, hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılır. . CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları, inflamasyonu ve tedaviye yanıtı izlemek için ölçülür. Klinik olarak tedavi etkinliğini değerlendirmek ve remisyonu hedeflemek için bir araç olarak kullanılan disease activity score-28 (DAS-28) gibi hastalık aktivitesi skorlarına dahil edilmiştir (108). Her iki akut faz reaktanı da radyografik progresyon ile koreledir. CRP hastalık aktivitesini değerlendirmede en iyi belirteçtir. Uzun süre yüksek seyreden CRP değerleri eklem dekstrüksiyonu ve eroziv hastalıkla ilişkilidir. ESH yüksekliği RA'ya özgü değildir, eritrosit sayı, şekil ve büyüklüğünün yanı sıra hastanın yaşından ve cinsiyetinden de etkilenir. Birçok çalışmada CRP'nin inflamatuar uyarılara ESH'ndan daha hızlı artış veya azalış şeklinde yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle CRP RA hastalık aktivitesini ESH'na göre daha iyi yansıtır, aynı zamanda IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerle daha iyi koreledir(122,123).

RF, IgG'nin Fc kısmı ile reaksiyona giren bir otoantikordur. IgM, IgA ve IgG yapısında olabilse de en sık bulunan IgM tipidir ve RA için daha spesifiktir. Normal popülasyonda %5-10 arasında pozitif olabilir, insidansı yaş ile birlikte artar. RA'da %70-80 oranında pozitif saptanır. RF spesifitesi %60-80, sensitivitesi ise %70-80 oranındadır. RA dışında, Sjögren, SLE gibi diğer romatolojik hastalıklarda; Hepatit C, EBV gibi viral enfeksiyonlarda; endokardit, osteomyelit gibi bakteriyel enfeksiyonlarda; kronik inflamatuar durumlarda; karaciğer hastalıklarında; inflamatuar bağırsak hastalıklarında da pozitif saptanabilmektedir. RF tanı koydurucu bir test değildir, ancak prognostik açıdan önemlidir. Yüksek titredeki RF'nin; hastalık aktivitesi, interstisyel akciğer hastalığı, vaskülit ve romatoid nodül ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(124–126).

Anti-CCP sitrüllinlenmiş peptitlere karşı geliştirilmiş IgG tipindeki antikorlardır. RA için sensitivitesi %50-75 iken spesifitesi %90'ın üzerindedir(127,128). Antikorun pozitifliği HLA-B1 alleli taşıyan ve sigara içen bireylerde daha sık görülür(88). Anti-CCP testi, tüberküloz ve kronik akciğer hastalığı gibi hastalıklarda da pozitif olabilir(129). RF'de olduğu gibi, anti- CCP de, RA semptomlarının ortaya çıkmasından önce pozitif saptanabilir. Spesifitesi RF'den daha fazla olduğundan, erken tanıda Anti-CCP pozitifliğininin saptanması daha değerlidir(128).

RA tanısında kullanılabilecek spesifik otoantikor araştırmaları devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Anti filaggrin antikorları, anti keratin antikorları, anti perinükleer faktör, anti-RA33 antikorları, anti-**c**itrullinated vimentin antikorları RA hastalarında pozitif bulunan antikorlardır(130).

Sinovyal sıvı analiz sonuçları spesifik olmasa da inflamasyonu doğrulamada yararlıdır. Beyaz kan hücrelerinin (WBC) >2000/mm^3 ve PMNL oranının >%75 olduğu, kültür negatif özellikte inflamatuar sıvı görülür(88).

2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri

2.1.8.1. Radyografi

Radyografi genellikle eklem bozukluklarının görüntülenmesinde ilk tercih edilen yöntemdir. Kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir, görece düşük maliyetli olması avantajları iken, kıkırdak ve yumuşak dokuyu görüntülemede yetersizliği dezavantajıdır. Radyografi hastalığın tanısında ve progresyonu göstermede önemli role sahiptir. RA' da en sık el ve ayak eklemleri etkilendiğinden tanıda şüphelenilen hastalardan bu bölgelere yönelik radyografi istenmelidir. Romatoid artritte görülen radyografik bulgular yumuşak doku şişliği, marjinal erozyonlar, eklem aralığında simetrik daralma, periartiküler osteoporoz ve subkondral kistlerdir(131).

2.1.8.2. Ultrasonografi(USG)

Ultrasonografi, özellikle Avrupa'da RA'lı hastaların değerlendirilmesinde giderek daha geniş kabul gören bir yöntemdir. Kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir, zararsız, tekrar edilebilir, düşük maliyetli ve gereği halinde ponksiyon yapılma imkanı sunması avantajlarıdır. Dezavantajları ise bulguların yapan kişiye bağımlı olması ve standartizasyon zorluğudur. Kas ve tendon bütünlüğü ile tenosinovitin değerlendirilmesinde; kemik erozyonlarının gösterilmesinde, sinovyal kistler, bursitler ve eklem efüzyonları gibi sıvı koleksiyonlarının görüntülenmesinde ultrasonografi iyi bir yöntemdir. USG, konvansiyonel radyografinin birçok avantajına sahip olmasının yanında yumuşak dokuların daha iyi değerlendirilmesini sağlar, hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir(91,132).

2.1.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

MR yumuşak dokuları, kemik ve eklem yapılarını görüntülemede en iyi yöntemdir. İyonlaştırıcı radyasyon kullanılmaması da MR'ı daha avantajlı hale getirir(133).Özellikle hastalığın erken evrelerinde inflamatuvar değişiklikleri saptamada klinik muayene ve konvansiyonel radyografiden üstün olduğu gösterilmiştir. MRG ile iskemik kemik nekrozu, bursitler, sinovyal kist oluşumları, romatoid nodüller, karpal tünel sendromu gibi RA' ya bağlı gelişen komplikasyonlar değerlendirilebilir(134).

2.1.8.4. Bilgisayarlı Tomografi(BT)

RA'da özellikle pelvik ve servikal bölgenin değerlendirilmesi için kullanılır. Femur başı osteonekrozları, asetobular protrüzyon ve kranioservikal subluksasyonların değerlendirilmesinde değerlidir(134).

2.1.9.Tanı

RA'nın fizik muayene, laboratuvar veya görüntüleme testlerinde patognomonik bir bulgusu bulunmamaktadır. Bu nedenle RA'yı tanımlamanın standart ve kabul edilen yolu, sınıflandırma kriterlerinin kullanılmasıdır. 1987 yılında American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından radyolojik, laboratuvar ve klinik kriterleri içeren sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Tanı için 7 kriterden en az 4'ü karşılanmalıdır(21).

Tablo 4. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri(21)

Klinik Bulgular
• Eklemlerde sabah tutukluğu • ≥3 eklem bölgesinde artrit • Ellerin artriti (≥1 eklemde) • Simetrik artrit • Romatoid nodüller
Laboratuar Bulguları
• Serum RF pozitifliği
Radyolojik Bulgular
• Radyografik değişiklikler (el ve el bileği röntgenlerinde tipik RA değişiklikleri)
***İlk 4 klinik bulgu 6 haftadan fazla süredir olmalıdır.**

Bu kriterler her ne kadar yaygın olarak kullanılsa da erken dönemde RA'yı saptamada yetersiz kalmıştır. RA tanısının erken konulması erken tedavi şansı sağlayarak deformite ve komplikasyonların gelişiminin önlenmesi için hastaya bir fırsat penceresi sunar(5). Bu amaçla 2010 Amerikan Romatoloji Derneği ve Avrupa Romatizma Birliği (ACR/EULAR) tarafından klasifikasyon kriterleri geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Güncel kriterler erken dönemde RA'yı tanımada 1987 kriterinden daha sensitif ve daha spesifiktir(135).

Tablo 5. 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri(135)

Kriter	Skor
A- Eklem tutulumu 1 büyük eklem 2-10 büyük eklem 1-3 küçük eklem 4-10 küçük eklem >10 eklem (en az 1 küçük eklem)	0 1 2 3 5
B- Seroloji Negatif RF ve anti-CCP Düşük pozitif RF veya anti-CCP Yüksek pozitif RF veya anti-CCP	0 2 3
C- Akut faz reaktanı Normal CRP ve ESH Anormal CRP veya ESH	0 1
D- **Semptom süresi** <6 hafta ≥6 hafta	0 1
*En az 1 ekleminde objektif sinoviti olan ve bunu açıklayacak alternatif tanı düşünülmeyen hastalar için geçerlidir. *Büyük eklemler omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleridir. *Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PİF eklemler, MTF eklemlerdir. *Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha azolan değerlerdir. *Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir. *Skorlamada A-D toplamı ≥6 ise RA olarak sınıflandırılır.	

2.1.10. Hastalık Aktivite Ölçütleri

Hastaların takibinde kullanmak, tedavi yaklaşımlarını belirlemek ve düzenlemek, hastalık aktivitesini belirlemek için bazı ölçekler kullanılmaktadır. En sık kullanılan hastalık aktivite skoru 'Disease Activity Score-28' (DAS-28) olmakla birlikte basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi 'Simple Disease Activity

Index'(SDAI), klinik aktivite indeksi 'Clinical Disease Activity Index' (CDAI) gibi başka yöntemler de mevcuttur.

DAS-28, Hassas ve şiş eklem sayısı (28 eklemde), hasta- Ağrı Vizuel Analog Skalası(VAS) ile ESH veya CRP değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır.

Hesaplamada, DAS-28 = (0.56 x hassas eklem sayısı/2) + (0.28 x şiş eklem sayısı/2) + (0.7 x ESH/CRP) + (0.014 x VAS) formülü kullanılmaktadır. Hesaplama sonucuna göre hastalık aktivitesi sınıflandırılmaktadır(136).

Tablo 6. DAS-28 Hastalık Aktivite Sınıflaması(136)

DAS-28 Değeri	Hastalık Aktivitesi
DAS-28≤2.6	Remisyon
2.6<DAS-28 ≤3.2	Düşük Hastalık Aktivitesi
3.2<DAS-28 ≤5.1	Orta Hastalık Aktivitesi
DAS-28>5.1	Yüksek Hastalık Aktivitesi

2.1.11. Tedavi

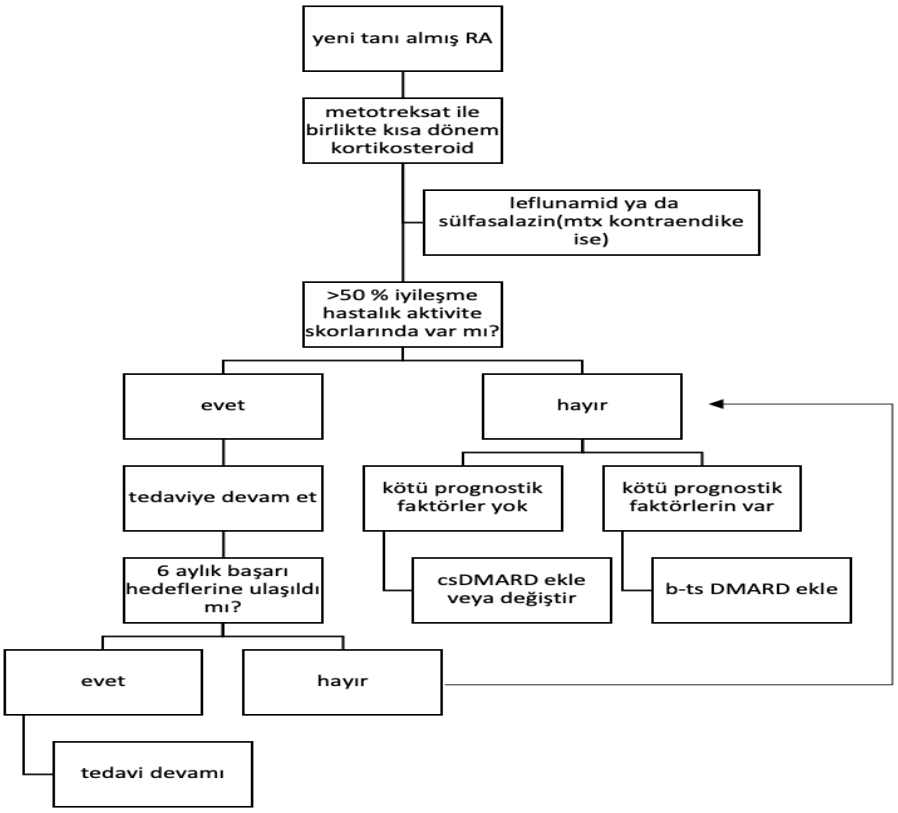
RA tedavisinde ana amaç inflamasyonu baskılayarak ağrıyı azaltmak, fonksiyonu korumak ve deformite gelişimini engellemektir. Tedavide düşük hastalık aktivitesi veya remisyon hedeflenir. Hastalığın ciddi seyrinden dolayı tedaviye hızlı başlamak ve hastayı yakın izlemek önem taşımaktadır. Tedavide en iyi sonuçlar, nonfarmakolojik ve farmakolojik modalitelerin kombine edildiği, hasta katılımının psikososyal destekle sağlandığı multidisipliner tedavi yaklaşımı ile elde edilir(137).

2.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedaviler

RA tanısı alan hastada ilk yapılması gereken, hasta ve yakınlarının hastalığın doğal seyri, uygulanacak tedaviler, hastalığın sosyoekonomik sonuçları, hastalıkla baş etme yöntemleri konusunda bilgilendirilmesidir. Düzenli tedavi ve takibin önemi anlatılmalı, sigaranın bırakılması ve düzenli egzersiz yapılmasının önemi vurgulanmalıdır. Eklem açıklığının ve kas gücünün arttırılması, deformitelerin önlenmesi, günlük yaşam aktivitelerinin sağlanması amacıyla fizik tedavi ve rehabilitasyon programlarından yararlanılmaktadır. Egzersiz, fizik tedavi modaliteleri, yardımcı cihazlar, iş uğraşı tedavisi, akapunktur, balneoterapi ve hidroterapi farmakolojik tedavilere alternatif olarak önerilmektedir(138).

2.1.11.2 Farmakolojik Tedaviler

Hedefe yönelik tedavi (T2T), RA tedavisinde temel strateji haline gelmiştir. Tedavide ulaşılabilecek bir hedef belirlenmesi, hastalık aktivitesinin DAS-28 gibi doğrulanmış aktivite skorlamaları ile sürekli değerlendirilmesi ve tedavinin buna göre şekillendirilmesi ilkelerine dayanır(91). RA tedavisinde 2019 Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği (EULAR) önerilerine göre tedaviye tanı konar konmaz başlanmalı, tedavide remisyon veya en düşük hastalık aktivitesi amaçlanmalıdır. Aktif hastalıkta izleme sık olmalı (1-3 ayda bir); tedavinin başlamasından en fazla 3 ay sonra herhangi bir iyileşme olmazsa veya hedefe 6 ay içinde ulaşılmazsa, tedavi tekrar düzenlenmelidir(139). RA'nın farmakolojik tedavisinde non-steroid antiinflamatuar ajanlar, kortikosteroidler, hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaçlar (DMARD), sentetik ve biyolojik hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır(140).



Şekil 4. RA tedavisinde 2019 EULAR önerileri(139)

2.1.11.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar(NSAİİ)

NSAİİ'ler, analjezik ve antienflamatuar etkileri nedeniyle eklem bozukluklarının tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardandır. Araşidonik asidin prostaglandinlere dönüştürülmesinde rol oynayan siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler. En sık GİS yan etkileri olmakla birlikte, kan basıncı değişimi, kanamaya eğilim, akut renal iskemi, GİS kanaması gibi yan etkileri olduğundan dikkatli kullanılmalıdır. Antienflamatuvar özelliklerine rağmen, RA'da hastalığın seyrini değiştirmediği ve eklem hasarını önlememediği gösterilmiştir. Bu nedenle RA tedavisinde uzun dönemde DMARD ile birlikte kullanılmalıdırlar(141).

2.1.11.2.2. Glukokortikoidler

RA tedavisinde inflamasyonu hızla azaltarak sinovite bağlı semptom ve bulguların baskılamasında etkili ilaçlardır.Genellikle ≤5-7.5mg/gün prednizon veya eşdeğeri glıkokortikoid; diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, arterioskleroz, katarakt gibi yan etkilere dikkat edilmesi şartıyla 3 ay süreyle önerilir. Günlük oral 10 mg altı prednizon veya eşdeğerinin, semptomlar üzerine etkili olduğu ve eklem hasarını azalttığını gösterilmiştir(142). DMARD'lar etki gösterene kadar 'köprü tedavisi' olarak kullanılması önerilmektedir. Uzun vadede tek başına kullanılmaları önerilmemektedir(139,142).

2.1.11.2.3. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar(DMARD)

RA'da tedavinin temelini oluşturan DMARD'lar eklem hasarını, dekstrüktif değişiklikleri önleme veya azaltma, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptir(143).

Tablo 7. ACR 2021 DMARD Sınıflaması(137)

DMARD Sınıflaması	İlaçlar
csDMARD(konvansiyonel sentetik)	Hidroksiklorokin, sülfasalazin, MTX, leflunomid
bDMARD (biyolojik)	TNF inhibitörleri(Etanercept,Adalimumab,İnfliksimab, 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)

2.1.11.2.3.1. Konvansiyonel Sentetik DMARD'lar(csDMARD)

Metotreksat; dihidrofolat redüktazı inhibe eden, inflamasyon ve proliferasyonu baskılayan bir folik asit analoğudur. Antiinflamatuar ve antiproliferatif etkilerini, hücre çoğalmasını azaltarak, T hücrelerinin apoptozunu ve adenozin salınımını artırarak, adezyon moleküllerinin değiştirerek yaptığı düşünülmektedir. RA'da tek başına veya diğer DMARD'lar ile kombine olarak ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Başlangıç dozu 7.5-15mg/haftadır, oral veya gerekli durumlarda GİS toksisitesinden kaçınmak amacıyla subkütan(SC) olarak tercih edilir. Maksimum doz 25mg/hafta'dır. Metotreksatın radyografik ilerlemeyi azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir. Monoterapi ve kombinasyon halinde etkinliğini kanıtlamıştır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği supresyonu, gastrointestinal sistemde ülser, diyare, pnömoni gibi yan etkileri olup akciğer nodüllerinde boyut artışına neden olabilmektedir(144). Siroz, alkolik hepatit, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir(127).

Leflunomid; pirimidin sentezini inhibe eden immünmodülatör bir ilaçtır, 10-20 mg/gün kullanılanılır. Semptomların gerilemesinde, hastalık ilerlemesini geciktirilmesinde ve yapısal hasarın azaltılmasında metotreksata eşdeğer, güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir(145). İshal, bulantı, karaciğer enzim yüksekliği, cilt döküntüsü, alopesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve oral ülserler yan etkileridir(146). Alkolizm, aktif karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği varlığında ve teratojen olması sebebiyle gebelikte kontrendikedir(86).

Hidroksiklorokin; Fagositik hücrelerin lizozomunda birikerek, antijen sunumuna ve sitokin üretiminine etki eden antimalaryal ajandır. RA tedavisinde 200-400 mg/gün şeklinde kullanılır. Erken dönemde, hafif seyirli hastalıkta monoterapi olarak etkinliği düşük saptanmış olup metotreksat ve sulfasalazin ile kombine uygulanır. Toksik retinopati riski nedeniyle kronik hidroksiklorakin kullanan hastalara yıllık göz muayenesi yapılması önerilir(147). Laktasyon ve gebelikte kullanınılması güvenlidir(148).

Sülfasalazin; kalın bağırsakta bakteriyel azoredüktazlar tarafından sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asite ayrılır. Sülfasalazin ve sülfapiridin, antiinflamatuar

etkilerinin olduğu bilinse de etki prensibi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle 500 mg/gün doz ile başlanır, haftada 500 mg arttırılarak, 2 gram/gün doza çıkılır. 2 gram/gün sülfasalazin kullanımının radyolojik ilerlemeyi azaltmada etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır(149). 2019 EULAR önerilerine göre metotreksat kontraendikasyonu (veya erken intoleransı) olan hastalarda, leflunomid veya sülfasalazin tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmelidir. Uzun süreli klinik ve radyolojik etkinlik ve düşük toksisite profili nedeniyle DMARD kombinasyon tedavisinin bir parçası olması önerilmektedir(150). En sık gözlenen yan etkileri GİS yakınmaları, cilt döküntüleri, alerjik reaksiyonlar ve spermatogeneziste azalmadır. Laktasyon ve gebelikte kullanılabilir(86).

2.1.11.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar(bDMARD)

RA tedavisinde csDMARD ile yeterli yanıt alınamadığında veya bu ilaçlara intolerans geliştiğinde daha ileri tedavi seçenekleri olarak csDMARD'larla kombine ya da tek başlarına kullanılırlar(151).

Etanercept; IgG'nin Fc kısmına bağlı P75 TNF reseptörlerinden oluşan çözünür füzyon proteini yapısında olan anti-TNF grup ilaçtır. Yarı ömrünün kısa olması nedeni ile haftada bir kez 50 miligram veya iki kez 25 miligram dozlarında SC yolla uygulanmaktadır.

Adalimumab; rekombinant insan monokonal TNF-α antikorudur. 2 haftada bir 40 mg SC yolla uygulanmaktadır.

İnfliksimab; RA tedavisinde kullanılan ilk anti-TNF ilaç olup bir kimerik (hem murin hem insan bileşeni içeren) monoklonal antikordur. Başlangıçta 0, 2 ve 6. Haftalarda, devamında 6-8 haftada bir 3 mg/kg dozda intravenöz (IV) yoldan uygulanmaktadır.

Golimumab; TNF-α aktivitesini nötralize eden insan IgG1-κ antikorudur. Ayda bir 50 mg dozda SC yolla uygulanmaktadır.

Sertolizumab Pegol; İnsan TNF-α antikorun Fab kısmının polietilen glikol ile birleştirilmesi sonucu oluşturulmuştur. 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg devamında, 2 haftada bir 200 mg SC yolla uygulanmaktadır. Gebelik döneminde kullanılma potansiyeli taşıyan ilk anti- TNF'dir.

Bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle de latent tüberkülozun reaktivasyonu anti-TNF ilaçların en önemli yan etkilerdir. Latent tüberküloz varlığında uygun profilaktik tedavi düzenlenmelidir. Hepatit B enfeksiyonu sırasında dikkatle kullanılmalıdır. Enjeksiyon bölgesinde cilt reaksiyonuna neden olabilirler. Nadir görülen yan etkileri ise ilaca bağlı lupus, demiyelinizan bozukluklar ve kalp yetmezliğidir.

Abatacept; CTLA-4'ün ekstraselüler parçasını ve IgG1'in Fc parçasını içeren rekombinant füzyon proteinidir. IV ve SC formları bulunmaktadır.

Tocilizumab; İL-6 monoklonal antikorudur. Ayda bir 8 mg/kg dozda uygulanmaktadır.

Ritüksimab; B hücreleri üzerine etki eden biyolojik ajanlardan RA tedavisinde kullanılan ilk ilaç olup kimerik anti-CD 20 antikorudur. İki hafta arayla 1000 mg IV infüzyon şeklinde kullanılan rituksimab 6 ayda bir tekrar uygulanır.

2.1.11.2.3.3. Hedefe Yönelik DMARD'lar(tsDMARD)

Tofacitinib; bir janus kinase (JAK) inhibitörüdür. Orta veya şiddetli RA hastalarında, günde iki kez 5 mg dozunda oral alınır.

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(152).

2.1.11.3.Cerrahi Tedavi

Yapısal eklem hasarı nedeniyle yaşam kalitesini etkileyecek düzeyde ağrı, EHA kaybı veya fonksiyon kısıtlaması olan hastalarda cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Cerrahi prosedürler; karpal tünel gevşetme, sinovektomi, metatars başı rezeksiyonu, total eklem artroplastisi ve eklem füzyonudur(137).

2.2.STC-1, SIRT3, BNIP3

Stanniocalcin-1(STC-1), başlangıçta balıklarda kalsiyum ve fosfatın dinamik dengesini düzenleyen 25 kDa'lık bir glikoprotein hormonu olarak tanımlanmıştır(153). Memelilerde STC-1 mRNA'sı tüm hücrelerde ifade edilir ve en yüksek seviyede bulunduğu organlar yumurtalık, böbrek, prostat ve tiroiddir. STC-1

hücre dışı veya içine salınabilir; ayrıca, hücre yüzeyindeki proteinlere veya mitokondriyal membrana bağlanarak fizyolojik etkilerini gösterir(9). Otokrin ve parakrin etkileri olduğu bilinse de kan yoluyla taşınan STC-1'in önemi belirsizliğini korumaktadır. İnsan STC-1'in inflamasyon ve karsinogenezde rol oynadığı gösterilmiştir(11). Farklı kanser hücre modellerinde çoğalma, apoptoz ve anjiogenez gibi bazı kanser ayırt edici özelliklerinde STC-1'in rolüne ilişkin kanıtlar bildirilmiştir(12). STC-1'in osteoartrit ve retinopati gibi hastalıkların patogenezinde anti-enflamatuar etki etmek suretiyle rol aldığı bildirilmiştir(14–16). STC-1'in glomerulonefritte antienflamatuar etkisinin süperoksit üretiminin baskılanmasıyla olduğu gösterilmiştir(13). STC-1'in, makrofajlarda hücre içi kalsiyumu ve hücre hareketliliğini azalttığı; kemotaktik maddelere yanıtı zayıflattığı; ve uncoupling protein-2'nin (UCP2) indüksiyonu yoluyla süperoksit oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinde, süperoksit oluşumunu ve inflamatuar yolların [c-Jun NH2 -terminal kinaz (JNK) ve NF-κB] aktivasyonunu zayıflattığı, sıkı bağlantı proteinlerinin üretilmesi yoluyla endotelin tek katmanlı yapısını koruduğu ve lökositlerin transendotelyal göçünü azaltıtığı bildirilmiştir. Sonuç olarak STC-1 endotel hücreleri ve makrofajlar üzerinde güçlü anti-inflamatuar etkiye sahiptir(13).

Sirtuinler(SIRT'ler), sınıf III histon deasetilazları olarak bilinen NAD+-bağımlı deasetilazlar olarak tanımlanmaktadır. Şimdiye kadar, yedi sirtuin geni (SIRTS 1-7) memelilerde tanımlanmış ve karakterize edilmiştir ve ayrıca bakteri ve ökaryotlarda da bulunduğu bilinmektedir. SIRT'lerin, endokrin sistem, apoptoz, yaşlanma ve uzun ömür, diyabet, romatoid artrit, obezite, inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer aldığı gösterilmiştir(154). SIRT3, aerobik metabolizmayı destekleyen mitokondriyal matristeki ana deasetilazdır ve ROS' un araçsal düzenleyicisidir. Mitokondriyal sirtuinlerin(SIRT3, SIRT4, SIRT5) önemli düzeyde düzensizliğinin, artrit riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir(155). Memeli STE20 benzeri kinaz 1 (MST1)'in, mitokondriyal otofajiyi azaltmak ve mitokondriyal bölünmeyi teşvik etmek için SIRT3/mTOR eksenini inhibe ederek sinoviyal fibroblastların hayatta kalmasını, göçünü, invazyonunu baskıladığı; sonuç olarak Romatoid artritte inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir(156).

Bcl2 ailesinin bir üyesi olan Bcl-2 benzeri 19-kDa ile etkileşime giren protein 3 (BNIP3), mitokondriyal fonksiyonun ve hücre apoptozunun kritik bir düzenleyicisidir. BNIP3'ün, mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olduğu ve otofaji yoluyla hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Otofaji; insan vücudunun normal fizyolojik fonksiyonu ve koruyucu mekanizması olup, hücre içi homeostazı korumak için, abartılı koşullar altında başlatılan hücre içindeki bir bozunma sürecidir. Çalışmalar, otofaji'nin bağışıklık tepkilerini (antijen sunumu, sitokin salgılanması ve antimikrobiyal peptitlerin üretimi) aktive ederek vücudu dış ortama karşı koruyabildiğini göstermiştir. Ayrıca, otofaji süreci inflamasyonun oluşumu ve gelişimi ile ilişkilendirilmiş, otofaji sürecinin birçok organı inflamatuar hasardan koruyabildiği gösterilmiştir. BNIP3'ün aşırı ekspresyonunun proinflamatuar faktörlerin (TNF-α, IL-1β ve IL-6) salgılanmasını inhibe ettiği ve kondrositlerin apoptozunu azalttığı, böylece osteoartriti hafiflettiği bildirilmiştir(157). BNIP3 delesyonunun farelerde apoptozu, otofajiyi ve inflamasyonu inhibe ederek enterovirus kaynaklı el ayak ağız hastalığını iyileştirdiği gösterilmiş, BNIP3'ün düşük gen ifadesi ise inflamasyon artışıyla ilişkilendirilmiştir(158).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda STC-1'in diyabetik nefropati dahil olmak üzere böbrek korumasında rol oynayan antioksidan, antiinflamatuar ve anti-apoptotik aktiviteleri olduğu bildirilmiştir(159). STC-1, AMPK bağımlı bir yol aracılığıyla renal iskemi/reperfüzyon hasarını inhibe eder. SIRT3'ün BNIP3 ekspresyonunu inhibe ederek mitokondriyal solunum zinciri kusurlarını onardığı gösterilmiştir(160). Fareler üzerinde yapılan bir çalışma, STC-1'in ROS üretimini ve hücre apoptozunu inhibe ederek böbrek hasarını iyileştirdiğini; esas olarak BNIP3'ün baskılanması yoluyla iyileştirmeyi sağladığını ve STC-1'in AMPK–SIRT3 yolu aracılığıyla BNIP3 ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir(16).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 31.03.2022 tarih, 03 sayılı oturumun 78 no'lu kararı ile onam alınarak yapılmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 10769 Proje ID ile desteklenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce çalışma ile ilgili kişilere bilgi verilmiş, sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın yürütülmesi sırasında Helsinki Bildirgesi'ndeki ilkelere uygun davranılmıştır.

3.1.Araştırma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Bu araştırma, Haziran 2022-Şubat 2024 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran, 2010 ACR/EULAR(Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği) sınıflama kriterlerine göre Romatoid Artrit tanısı konulan ve çalışma için yazılı onam veren, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 80 hasta ile 70 sağlıklı kontrol gönüllüsünün serum inflamasyon belirteçlerini değerlendirmeye yönelik planlanmış kesitsel bir vaka kontrol çalışmasıdır.

Tablo 8. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için:

1. 18-65 yaş aralığında olan,
2. Çalışma için yazılı onam verebilen,
3. Okur yazar olan
4. 2010 ACR/EULAR(Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği) sınıflama kriterlerine göre tanı konulan RA hastaları

Sağlıklı kontrol grubu için:

1. 18-65 yaş aralığında olan,
2. Çalışma için yazılı onam verebilen,
3. Okur yazar olan

Tablo 9. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Hasta grubu için:

1. RA dışında bilinen inflamatuar hastalığın olması,
2. Bilinen mevcut veya geçirilmiş malignite tanısının bulunması,
3. Aktif enfeksiyon bulunması,
4. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibidurumların olması, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması,
5. Gebelik ve emzirme döneminde olması.

Sağlıklı kontrol grubu için:

1. Bilinen mevcut veya geçirilmiş malignite tanısının bulunması
2. İnflamatuar hastalık olması,
3. Aktif enfeksiyon bulunması,
4. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibidurumların olması, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması,
5. Gebelik ve emzirme döneminde olması.

3.2. Araştırmanın Protokolü

Araştırmaya dahil edilme ve araştırmadan dışlanma kriterleri gözden geçirilerek, 80 hasta ve 70 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda çalışmaya alınan toplam 70 gönüllüden biri çalışmaya alma kriterlerine uymaması ve tıbbi verilerinde kayıp tespit edilmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Her bir katılımcıya çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve bilgilendirilmiş onam formu verilmiştir.

Katılımcıların sosyodemografik verileri ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız sosyodemografik ve klinik veri formuna kaydedildi. Hastalar aynı zamanda DAS-28 ölçeği ve HAQ Skoru ile değerlendirildi. Hastane kayıtlarından hastaların normal rutin takibinde istenmiş olan tam kan sayımı, CRP, ESH, RF ve anti-CCP sonuçları incelenerek kaydedildi. Ayrıca katılımcılardan alınan kan numuneleri; STC-1, SIRT3, BNIP3, TNF-α, IL-6 düzeylerinin çalışılması için çalışma koşullarına uygun şekilde muhafaza edildi. RA ve kontrol grubunun kan sonuçları kayıt edilerek klinik veriler dahilinde analiz edildi.

3.3. Veri Toplama Gereçleri

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, VKİ (Vücut kitle indeksi), medeni durumu, kiminle yaşadığı, yaşadığı yer, eğitim durumu, çalışma durumu, sosyoekonomik durum, hastalık süresi, RA aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar(DM, HT, KVH) ve bunların tedavilerine yönelik kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, Covid-19 enfeksiyon öyküsü ve aşı durumu, RA tedavisinde kullandığı ilaçlar gibi klinik ve sosyodemografik bilgilerin araştırıldığı form görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

3.3.2. DAS-28(Disease Aktivity Score-28) Ölçeği

Romatoid Artritte hastalık aktivitesini 28 eklemde değerlendiren bir ölçektir. Şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, ESH veya CRP değeri, Global VAS Skoru kullanılarak hesaplanır. Hesaplama sonucuna göre ≤2,6 remisyon, 2,6-3,2 düşük hastalık aktivitesi, 3,2-5,1 orta şiddette hastalık, ≥5,1 yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir.

3.3.3. HAQ(Healt Assessment Questionnaire) Skoru

Toplam 8 sorudan oluşur. 8 sorunun her biri 0-3 arasında puanlanır. Katılımcı, ölçekte değerlendirilen aktiviteleri rahatça yapabiliyorsa 0, biraz zorlanarak yapabiliyorsa 1, çok zor yapabiliyorsa 2, hiç yapamıyorsa 3 puan verilir. Toplam skor puanların toplanıp işaretlenen soru adedine bölünmesi ile elde edilir.

3.3.4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma projesi hakkında katılımcıları verilerinin ne amaçla, hangi koşullarla kullanılacağı konusunda ve çalışma hakkında bilgilendirmek amacıyla hazırlanan katılımcıların beyanını içeren formdur.

3.4. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra

+4°C'de, 4000 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80˚C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

3.5.Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum SCT1, BNIP3, SIRT3, TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Serum SCT1, BNIP3, SIRT3, TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri ELISAyöntemiyle, "Human SCT1 ELISA Kit" (Cat. No:201-12-7507, SunRed, China), Human BNIP3 ELISA Kit" (Cat. No:201-12-6223, SunRed, China), Human SIRT3 ELISA Kit" (Cat. No:201-12-2560, SunRed, China), Human TNF-alfa ELISA Kit" (Cat. No:201-12-0083, SunRed, China), ve Human IL-6 ELISA Kit" (Cat. No:201-12-0091, SunRed, China), kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan SCT1, BNIP3, SIRT3, TNF-alfa ve IL-6'ya karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikroplatelere serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan SCT1, BNIP3, SIRT3, TNF-alfa ve IL-6 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. SCT1, BNIP3, SIRT3, TNF-alfa ve IL-6 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki SCT1, BNIP3, SIRT3, TNF-alfa ve IL-6 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki SCT1, BNIP3, SIRT3 konsantrasyonu ng/ml cinsinden, TNF-alfa ve IL-6 konsantrasyonu ise ng/L cinsinden hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler araştırmacı tarafından kodlanarak, bilgisayar ortamında SPSS 25.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verilerinden tanımlayıcı bilgiler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum maksimum istatistiksel metotlar kullanılarak değerlendirilmiştir.

İki grup karşılaştırmaları için normal dağılan verilerde bağımsız t testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney-U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılan veriler için ANOVA, dağılmayan veriler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ANOVA ve Kruskal-Wallis testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilen değişkenler arasında farkın hangi gruptan kaynaklandığı posthoc analizi ile incelenmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel sonuçların anlamlılığı $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya; Haziran 2022-Şubat 2024 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniğine başvuran Romatoid artrit tanısıyla takipli 80 hasta (RA Grubu) ve 70 sağlıklı gönüllü (Kontrol Grubu) bilgilendirme yapılıp onayları alınarak dâhil edildi.

RA ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. Çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, BMI, medeni durum, yaşadığı yer, öğrenim durumu, çalışma durumu, sosyoekonomik düzey, sigara kullanımı karşılaştırıldı.

Gruplar arasında yaş (p=0,645) ve cinsiyet (p=0,897) yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. RA grubunun yaş ortalaması 49,61±9,43 yıl, kontrol grubunun 49,88±9,82 idi. Grupların yaş dağılımlarının histogram grafiği Şekil 5 ve 6'da gösterildi. RA grubunda katılımcıların 11'i erkek (%13,8), 69'u kadın (%86,2), kontrol grubunda 10'u erkek (%14,5), 59'u kadındı (%85,5).

RA grubunun Body Mass İndex(BMİ) ortalaması 28,93±4,49 kg/m2, kontrol grubunun 29,29±5,27 idi.BMİ açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Grupların BMİ dağılımlarının histogram grafiği şekil 7 ve 8'de gösterildi.

Her iki grup arasında medeni durumlarda istatistiksel anlamlı fark olmayıp RA grubunun 6'sı bekar (%7,5), 64'ü evli (%80), 10'u dul, boşanmış veya ayrı yaşıyordu (%12,5). Kontrol grubunun 9'u bekar (%13), 58'i evli(%84,1), 2'si dul, boşanmış veya ayrı yaşıyordu(%2,9).

Yaşanılan yer hakkında; RA hastalarının 19'u köyde(%23,8), 25'i ilçede(%31,2), 36'sı il merkezinde(%45), kontrol grubunun 8'i köyde(%11,6), 11'i ilçede(%15,9), 50'si ise il merkezinde(%72,5) yaşadığı tespit edildi. Bu anlamda gruplar arasında anlamlı fark saptandı(p<0,05).

Grupların çalışma durumu karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark saptandı(p<0,05). RA hastalarının 12'sinin aktif bir işte çalıştığı(%15), birinin öğrenci olduğu(%1,3), 59'unun ev hanımı olduğu(%73,8), üçünün emekli

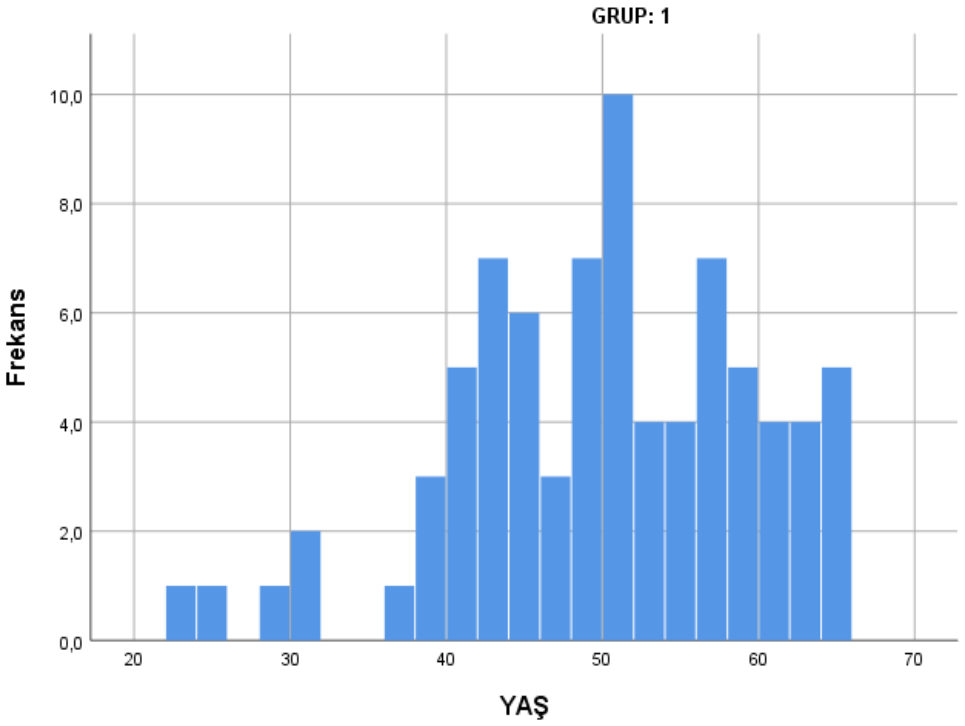
olduğu(%3,8), beşinin ise herhangi bir işte çalışmadığı(%1,3) tespit edildi. Kontrol grubundakilerin ise 23'ünün aktif bir işte çalıştığı(%33,3), 43'ünün ev hanımı olduğu(%62,3) ve üçünün herhangi bir işte çalışmadığı(%4,3) saptandı.

Gruplar arasında diğer sosyodemografik özellikler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

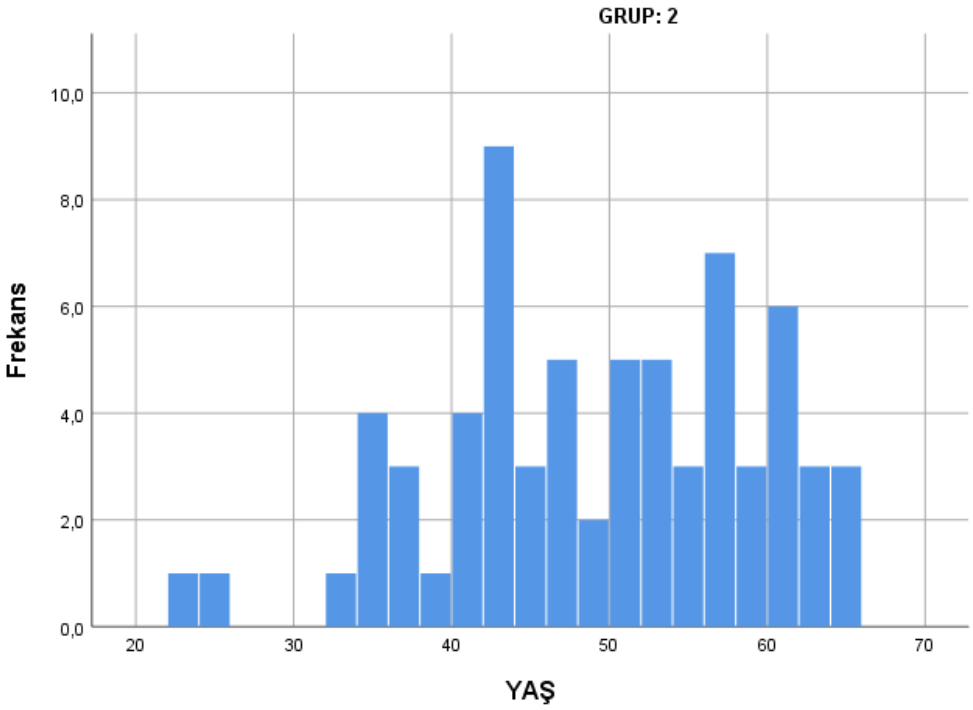
Tablo 10. RA ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		RA Grubu		KontrolGrubu		
		Mean± SD	Median(Min-Max)	Mean ± SD	Median(Min-Max)	p
Yaş(yıl)		49,61±9,43	50(23-65)	49,88±9,82	50(23-65)	0,645
Body Mass Index(kg/ m^2)		28,93±4,49	23,8(17-38)	29,29±5,27	23,7(20-44)	0,662
Cinsiyet	Erkek	11	13,8%	10	14,5%	0,897
	Kadın	69	86,2%	59	85,5%	
Medeni Durum	Bekar	6	7,5%	9	13%	0,066
	Evli	64	80%	58	84,1%	
	Dul, boşanmış, ayrı yaşıyor	10	12,5%	2	2,9%	
Yaşadığı yer	Köy	19	23,8%	8	11,6%	**0,003**
	Ilçe	25	31,3%	11	15,9%	
	İl merkezi	36	45%	50	72,5%	
Öğrenim durumu	Ilkokulu bitirmemiş	25	31,3%	14	20,3%	0,204
	Ilkokul mezunu	35	43,8%	25	36,2%	
	Ortaokul mezunu	8	10%	8	11,6%	
	Lise mezunu	7	8,8%	12	17,4%	
	Yüksek öğrenim mezunu	4	5%	9	13%	
	Yüksek lisans ve üzeri	1	1,3%	1	1,4%	
Çalışma durumu	Çalışıyor	12	15%	23	33,3%	**0,029**
	Öğrenci	1	1,3%	0	0%	
	Ev Hanımı	59	73,8%	43	62,3%	
	Emekli	3	3,8%	0	0%	
	Çalışmıyor	5	6,3%	3	4,3%	

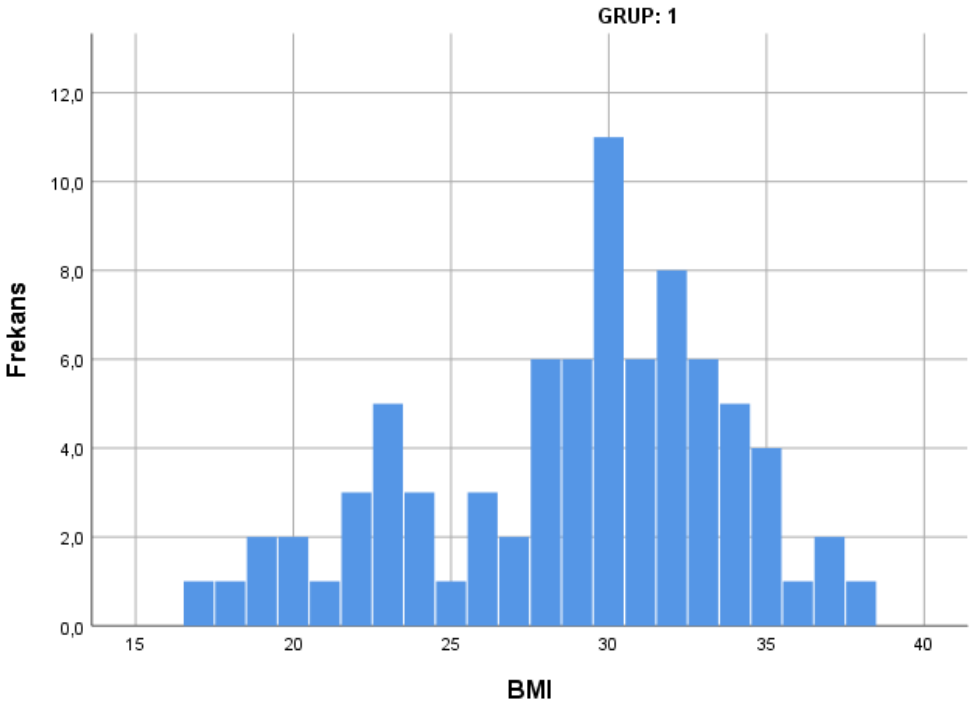
Sosyoekonomik Düzey	Düşük Düzey (4200 TL altı)	1	20%	4	13,3%	0,23
	Orta Düzey (4200-19000 TL)	10	31,3%	22	73,3%	
	Yüksek Düzey (19000 TL üstü)	6	60%	4	13,3%	
Sigara içme Durumu	Hiç içmemiş	64	80%	50	72,5%	0,256
	bırakmış	3	3,8%	1	1,4%	
	aktif smoker	13	16,3%	18	26,1%	
	Yok	80	100%	69	100%	
Değerler ortalama ± standart sapma, median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.						



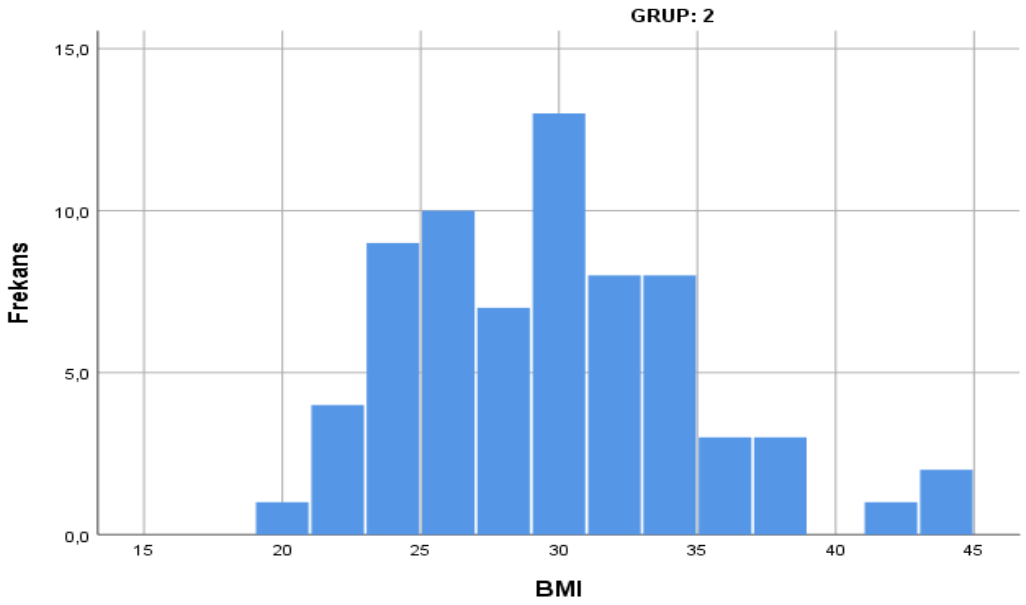
Şekil 5. RA grubunun yaş histogram grafiği



Şekil 6. Kontrol grubunun yaş histogram grafiği



Şekil 7. RA grubunun BMI histogram grafiği



Şekil 8. Kontrol grubunun BMI histogram grafiği

RA grubunun hastalık özellikleri incelendiğinde; 67 hastanın(%83,8) seropozitif(RF ve/veya Anti-CCP pozitif), 13 hastanın(%16,2) seronegatif olduğu tespit edildi. RA hastalarının 52'sinde(%65) aile öyküsü yoktu, 28'inde(%35) ise aile öyküsü mevcuttu. 80 RA hastasının 35'i(%43,8) csDMARD tedavisi, 19'u(%26,8) bDMARD tedavisi, 26'sı(%32,4) ise hem csDMARD hem bDMARD tedavisi almaktaydı. RA grubunun klinik ve hastalık özellikleri tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. RA Grubunun Klinik ve Hastalık Özellikleri

		Kişi sayısı	Yüzde %
RF (IU/mL)	Pozitif	60	75%
	Negatif	20	25%
Anti-CCP (U/mL)	Pozitif	61	76,3%
	Negatif	19	23,7%
Aile Öyküsü	Yok	52	65%
	Var	28	35%
Ek hastalık	Yok	44	55%
	HT	8	10%
	DM	18	22,5%
	KVH	10	12,5%
	Diğer	17	21,2%

Tedavi	csDMARD	35	43,8%
	bDMARD	19	26,8%
	csDMARD + bDMARD	26	32,4%

RF: Romatoif Faktör, **anti-CCP:** anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diyabetis Mellutus, **KVH:** Kardiyovasküler Hastalık, **csDMARD:** Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaç, **bDMARD:** Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaç, **tsDMARD:** Hedefe Yönelik Hastalık Modifiye Edici İlaç

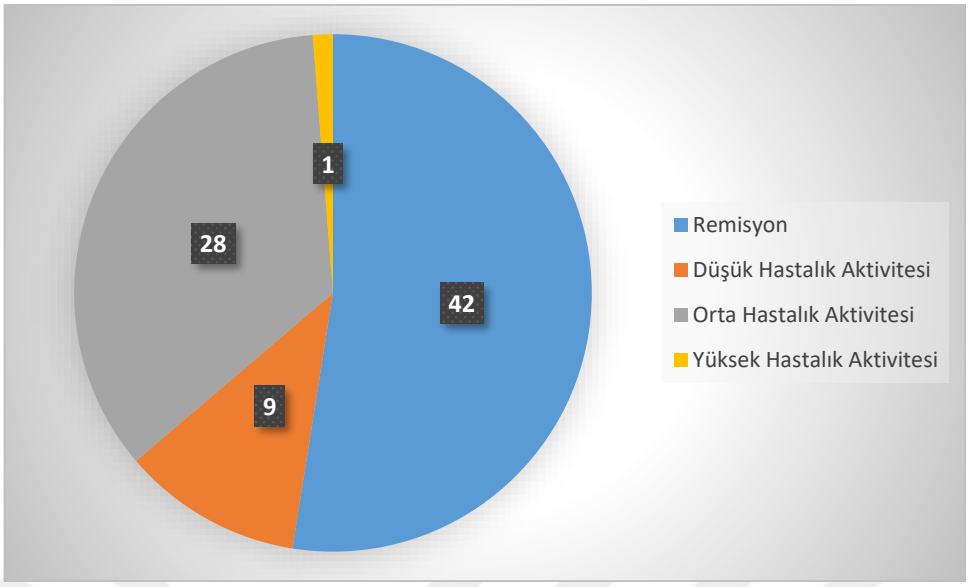
RA grubunun hastalık aktivasyon belirteçlerinin incelenmesi tablo 12'te gösterilmiştir.

Tablo 12. RA Grubunun Hastalık Aktivasyon Belirteçlerinin İncelenmesi

	Mean	SD	Median	Minimum	Maksimum
ESH (mm/h)	14,1	13,2	11	1	64
CRP (mg/L)	10,5	15,1	5,3	0,2	88,3
Hasta Global VAS	29,33	20,9	30	0	80
DAS-28 ESH	2,5	1,2	2,5	0	5
DAS-28 CRP	2,64	1,01	2,57	0,9	5,2
HAQ Skoru	0,54	0,52	0,35	0	2

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C-Reaktif protein, **VAS:** Ağrı Vizuel Analog Skalası, **DAS-28:** Disease Activity Score, **HAQ:** Healt Assessment Questionnaire

RA grubu hastalık aktivitesine göre sınıflandırıldı. DAS-28 CRP kullanılarak yapılan sınıflamaya göre; 42 hasta(%52,5) remisyonda idi(≤2,6), 9 hasta(%11,25) düşük hastalık aktivitesine(2,6-3,2),28 hasta(%35) orta şiddette hastalık aktivitesine(3,2-5,1), 1 hasta(%1,25) ise yüksek hastalık aktivitesine(≥5,1) sahipti (Şekil 9).



Şekil 9. RA grubunun hastalık aktivasyonuna göre sınıflandırılması

Çalışma kapsamındaki katılımcıların hasta ve kontrol grubunda olma durumlarına göre, ESH, CRP, TNF-α, IL-6, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm değişkenler için gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup ESH için p=0,038, diğer değişkenler için p <0,001 olarak tespit edilmiştir. Hasta grubun ESH, CRP, TNF-α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek, STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri ise kontrol grubundan daha düşük bulundu. STC-1 düzeyi hasta grubunda ortalama 16,68 ng/mL ve kontrol grubunda 48,99 ng/mL olarak hesaplanmıştır. BNIP3 düzeyi hasta grubunda ortalama 8,85 ng/mL ve kontrol grubunda 34,01 ng/mL olarak hesaplanmıştır. SIRT3 düzeyi hasta grubunda ortalama 13,64 ng/mL ve kontrol grubunda 52,3 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Grupların ESH, CRP, TNF-α, IL-6, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 seviyelerinin karşılaştırılması tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
ESH (mm/h)	Grup 1 (RA)	14,19	13,22	11	1	64	**0,038**
	Grup 2 (Kontrol)	10,58	7,22	8	2	39	

CRP (mg/L)	Grup 1 (RA)	10,53	15,16	5,3	0,2	88,3	**<0,001**
	Grup 2 (Kontrol)	3,04	1,41	3,04	0,6	6,8	
TNF-α (ng/L)	Grup 1 (RA)	91,11	64,44	68,2	30,3	289,2	**<0.001**
	Grup 2 (Kontrol)	38,84	6,77	37,5	30,0	59,9	
IL-6 (ng/L)	Grup 1 (RA)	69,16	33,72	60,15	23,2	165,9	**<0.001**
	Grup 2 (Kontrol)	28,41	6,16	27,7	20,2	49,4	
STC-1 (ng/mL)	Grup 1 (RA)	16,68	12,56	12,7	2,5	54,3	**<0.001**
	Grup 2 (Kontrol)	48,99	23,73	42,6	17,3	121,2	
BNIP3 (ng/mL)	Grup 1 (RA)	8,85	8,59	6	1,3	40,6	**<0.001**
	Grup 2 (Kontrol)	34,01	12,74	29,5	21,1	78,4	
SIRT3 (ng/mL)	Grup 1 (RA)	13,64	6,51	11,3	5,4	35,7	**<0.001**
	Grup 2 (Kontrol)	52,30	26,28	39,9	24,2	125,6	

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C-Reaktif protein, **TNF-α:** Tümör Nekroz Faktör Alfa, **IL-6:** Interlökin-6, **STC-1:** Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3

RA ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda cinsiyet durumuna göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda, kontrol grubunda ve tüm katılımcılarda cinsiyet durumuna göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 14).

Tablo 14. RA ve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda Cinsiyet Durumuna Göre STC-1, SIRT3 ve BNIP3 Değerlerinin Karşılaştırılması

			Mean	SD	Median	Minimum	Maksimum	p değeri
RA Grubu	STC-1 (ng/mL)	Erkek (n=11)	12,036	8,593	10,100	4,2	36,7	0,150
		Kadın (n=69)	17,425	12,983	13,200	2,5	54,3	
	BNIP3 (ng/mL)	Erkek (n=11)	6,100	3,319	5,300	3,0	14,5	0,301
		Kadın (n=69)	9,294	9,102	6,000	1,3	40,6	
	SIRT3 (ng/mL)	Erkek (n=11)	11,991	3,584	11,000	8,7	21,9	0,706
		Kadın (n=69)	13,912	6,851	11,300	5,4	35,7	
Kontrol Grubu	STC-1 (ng/mL)	Erkek (n=10)	41,460	9,629	41,700	25,5	54,8	0,551
		Kadın (n=59)	50,266	25,194	42,600	17,3	121,2	
	BNIP3 (ng/mL)	Erkek (n=10)	30,190	3,507	30,050	26,1	36,3	0,825
		Kadın (n=59)	34,666	13,621	29,500	21,1	78,4	
	SIRT3 (ng/mL)	Erkek (n=10)	50,930	22,289	40,100	33,2	95,2	0,966
		Kadın (n=59)	52,542	27,061	39,900	24,2	125,6	
Tüm Gruplar	STC-1 (ng/mL)	Erkek (n=10)	26,048	17,475	25,500	4,2	54,8	0,377
		Kadın (n=59)	32,563	25,500	29,250	2,5	121,2	
	BNIP3 (ng/mL)	Erkek (n=10)	17,571	12,769	14,500	3,0	36,3	0,525
		Kadın (n=59)	20,989	17,038	21,500	1,3	78,4	
	SIRT3 (ng/mL)	Erkek (n=10)	30,533	25,041	21,900	8,7	95,2	0,935
		Kadın (n=59)	31,718	27,079	27,250	5,4	125,6	

STC-1: Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3

RA ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri ile yaş ve BMI arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Kontrol grubunda BMI ile BNIP3 düzeyi arasında negatif yönlü zayıf kuvvetli bir korelasyon saptandı. Diğer veriler arasında korelasyon saptanmadı(Tablo 15).

Tablo 15. RAve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda STC-1, SIRT3 ve BNIP3 Parametreleri İle Yaş ve BMI Arasındaki Korelasyon Analizi

Gruplar				STC	BNIP3	SIRT3
Pearson Korelasyon	**RA Grubu**	**Yaş (yıl)**	Correlation Coefficient	,028	,101	-,014
			Sig. (2-tailed)	,808	,374	,905
			N	80	80	80
		Body Mass İndeks (kg/ m^2)	Correlation Coefficient	-,077	-,029	-,109
			Sig. (2-tailed)	,499	,800	,335
			N	80	80	80
	Kontrol Grubu	**Yaş (yıl)**	Correlation Coefficient	,036	-,049	-,021
			Sig. (2-tailed)	,766	,689	,866
			N	69	69	69
		Body Mass İndeks (kg/ m^2)	Correlation Coefficient	-,101	-,249*	-,096
			Sig. (2-tailed)	,408	,039	,434
			N	69	69	69
	Tüm Gruplar	**Yaş (yıl)**	Correlation Coefficient	-,001	-,019	-,039
			Sig. (2-tailed)	,990	,815	,638
			N	149	149	149
		Body Mass İndeks (kg/ m^2)	Correlation Coefficient	-,043	-,072	-,033
			Sig. (2-tailed)	,600	,381	,692
			N	149	149	149

RA ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda, sigara içme durumuna göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 16'da gösterildi. Gruplar arasında sigara içme durumuna göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p>0,05).

Tablo 16. RA ve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda Sigara İçme Durumuna Göre STC-1, SIRT3 ve BNIP3 Değerlerinin Karşılaştırılması

			Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
RA Grubu	**STC-1 (ng/mL)**	Hiç içmemiş	16,563	12,604	12,950	2,5	54,3	0,290
		bırakmış	29,533	17,390	30,900	11,5	46,2	
		aktif smoker	14,315	10,386	11,700	4,2	37,1	
	BNIP3 (ng/mL)	Hiç içmemiş	8,941	8,950	6	1,3	40,6	0,578
		bırakmış	15,833	14,311	11,9	3,9	31,7	
		aktif smoker	6,823	3,916	6	3,0	15,4	
	SIRT3 (ng/mL)	Hiç içmemiş	13,492	6,692	11,2	5,4	35,7	0,448
		bırakmış	18,733	9,551	17,6	9,8	28,8	
		aktif smoker	13,238	4,738	11,7	8,7	24,6	
Kontrol Grubu	**STC-1 (ng/mL)**	Hiç içmemiş	44,864	19,789	41,35	17,3	118,8	0,150
		bırakmış	56,200	-	-	56,2	56,2	
		aktif smoker	60,050	30,699	46,85	29,5	121,2	
	BNIP3 (ng/mL)	Hiç içmemiş	31,958	10,741	28,05	21,1	78,4	0,080
		bırakmış	27,100	-	-	27,1	27,1	
		aktif smoker	40,122	16,196	34,5	21,2	73,7	
	SIRT3 (ng/mL)	Hiç içmemiş	47,568	22,159	39,15	24,2	122,7	0,237
		bırakmış	65,200	-	-	65,2	65,2	
		aktif smoker	64,761	33,276	56,25	29,8	125,6	
Tüm Gruplar	**STC-1 (ng/mL)**	Hiç içmemiş	28,975	21,386	34	2,5	118,8	0,259
		bırakmış	36,200	19,478	38,55	11,5	56,2	
		aktif smoker	40,871	33,219	37,10	4,2	121,2	
	BNIP3 (ng/mL)	Hiç içmemiş	19,036	15,043	18,05	1,3	78,4	0,296
		bırakmış	18,650	12,972	19,5	3,9	31,7	
		aktif smoker	26,158	20,827	26,1	3,0	73,7	
	SIRT3 (ng/mL)	Hiç içmemiş	28,438	22,942	23,55	5,4	122,7	0,154
		bırakmış	30,350	24,507	23,2	9,8	65,2	
		aktif smoker	43,155	36,116	34	8,7	125,6	

STC-1: Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3

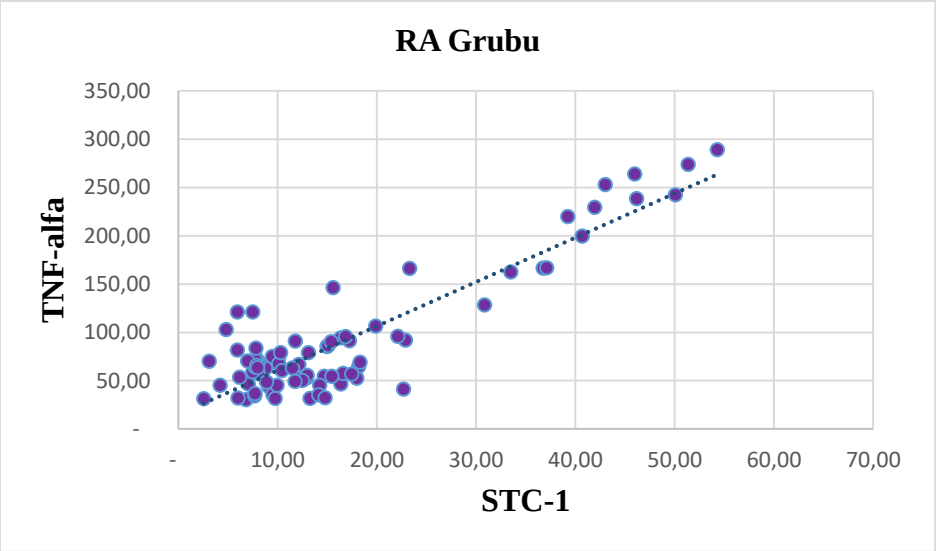
Hasta grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri ile ESH, CRP, TNF-alfa ve IL-6 arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. TNF-alfa ile STC-1 arasında iyi, BNIP3 arasında orta-iyi, SIRT3 arasında iyi düzeyde korelasyon saptandı. IL-6 ile STC-1 arasında iyi, BNIP3 arasında orta-iyi, SIRT3 arasında iyi düzeyde korelasyon saptandı. Diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı(Tablo 17).

Tablo 17. RA Grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Parametreleri ile ESH, CRP, TNF-alfa ve IL-6 Arasındaki Korelasyon Analizi

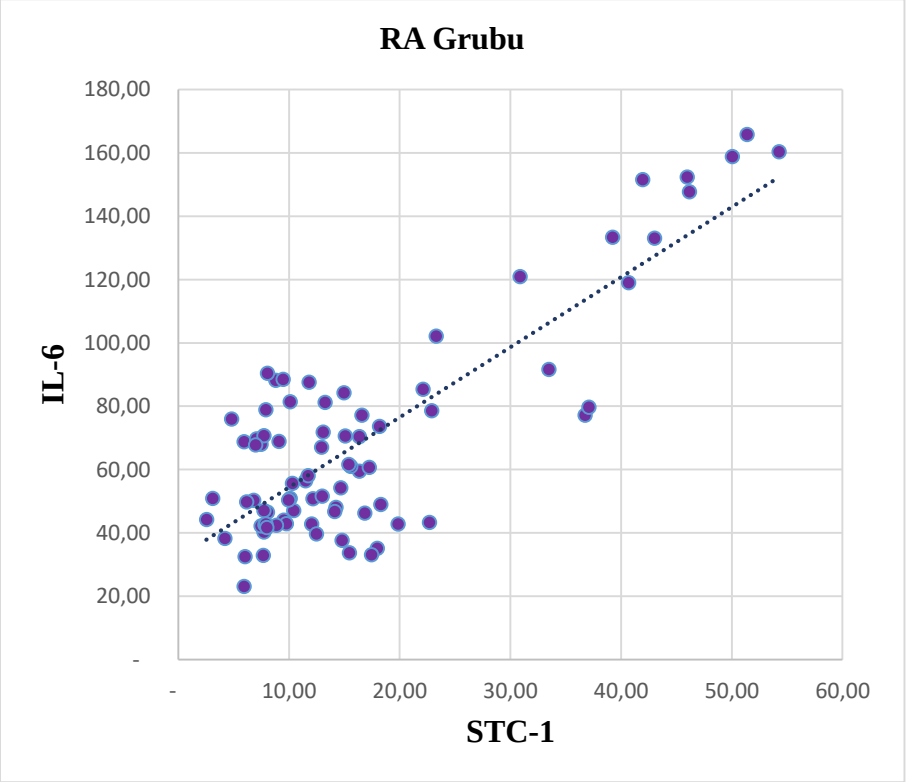
			STC-1 (ng/mL)	BNIP3 (ng/mL)	SIRT3 (ng/mL)
Pearson Korelasyon	**ESH (mm/h)**	Correlation Coefficient	-,010	-,178	-,016
		Sig. (2-tailed)	,363	,116	,157
		N	80	80	80
	CRP (mg/L)	Correlation Coefficient	,046	,005	,009
		Sig. (2-tailed)	,684	,966	,934
		N	80	80	80
	TNF-alfa (ng/L)	Correlation Coefficient	,893**	,613**	,935**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000
		N	80	80	80
	IL-6 (ng/L)	Correlation Coefficient	,824**	,609**	,877**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000
		N	80	80	80

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C-Reaktif protein, **TNF-α:** Tümör Nekroz Faktör Alfa, **IL-6:** Interlökin-6, **STC-1:** Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3

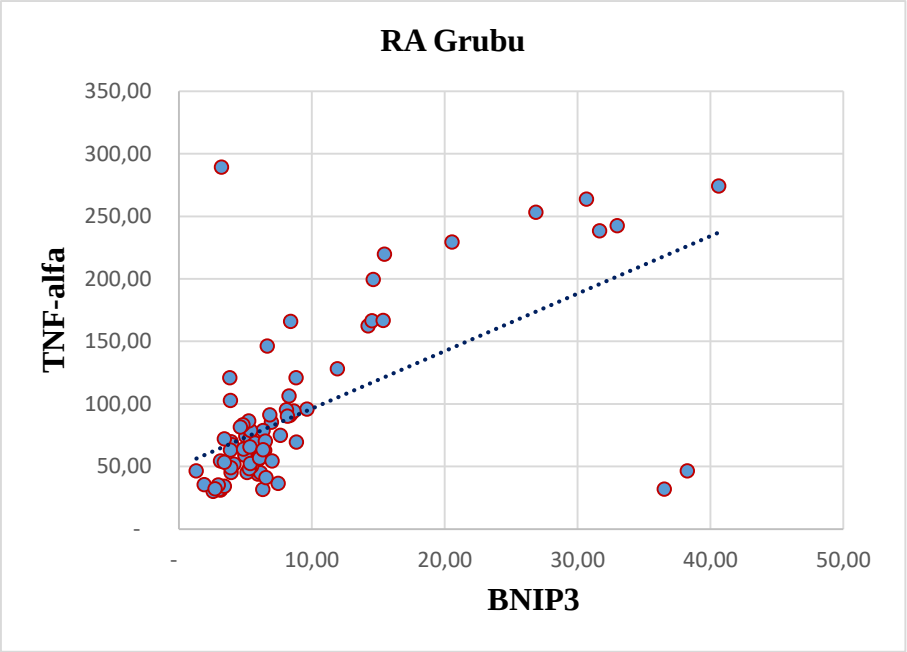
RA grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 ile TNF-alfa ve IL-6 nokta saçılım grafikleri Şekil 10-15'Te gösterildi.



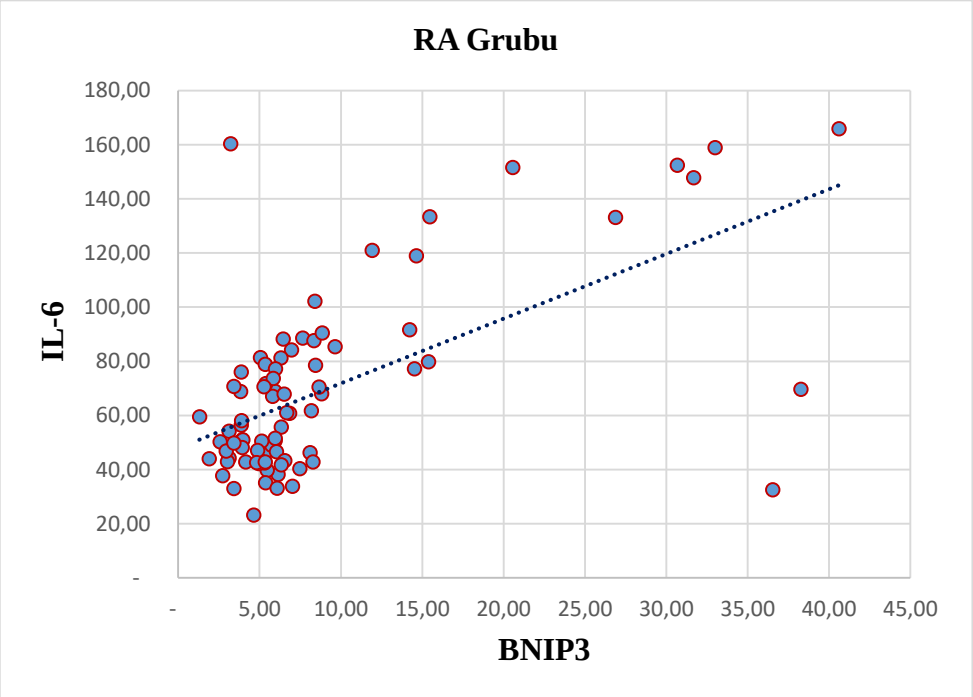
Şekil 10. RA grubunun STC-1 ve TNF-alfa nokta saçılım grafiği



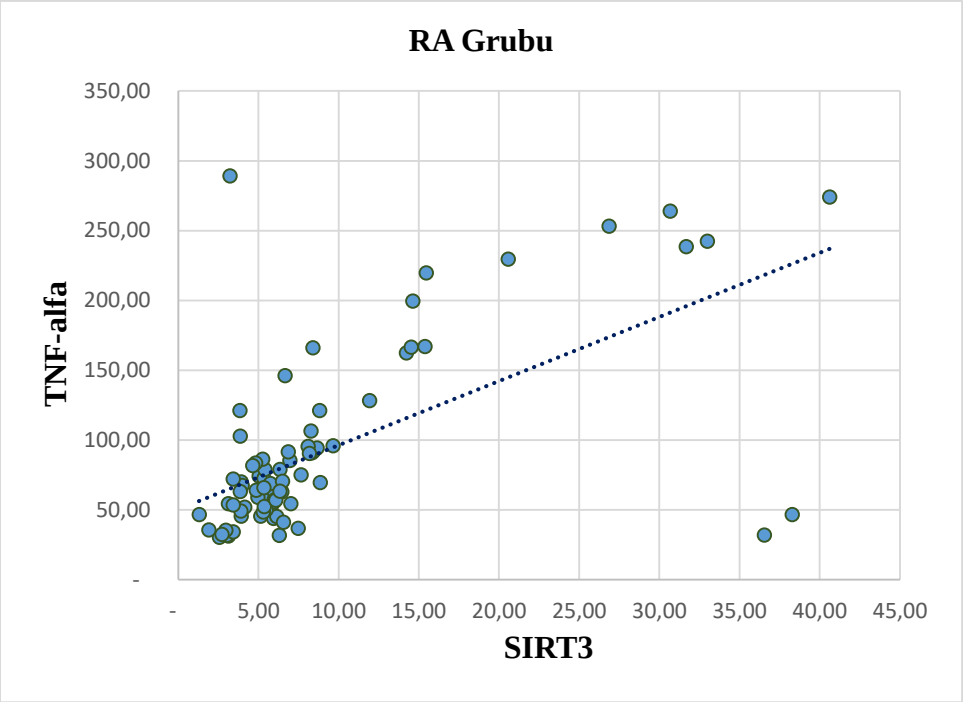
Şekil 11. RA grubunun STC-1 ve IL-6 nokta saçılım grafiği



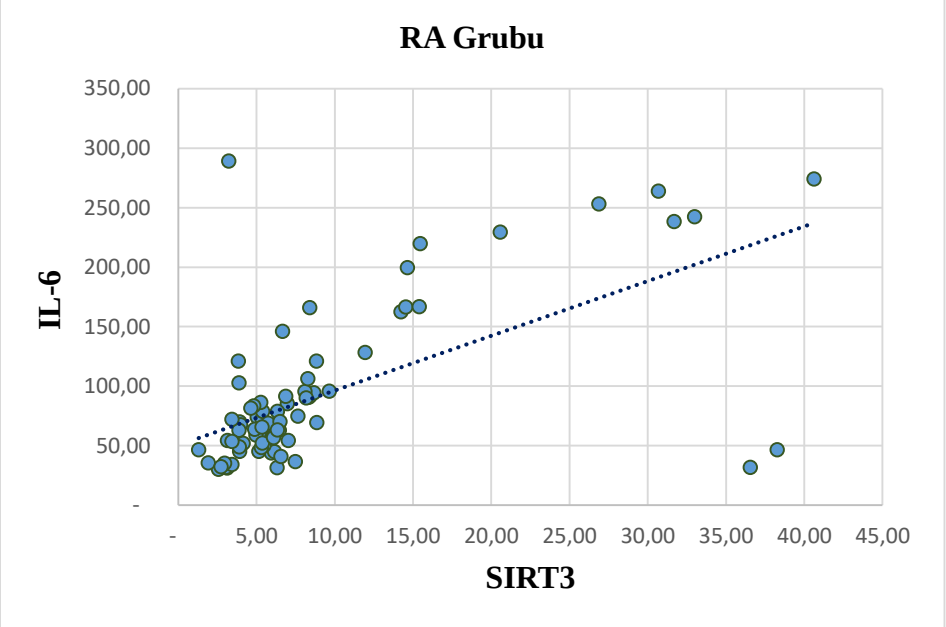
Şekil 12. RA grubunun BNIP3 ve TNF-alfa nokta saçılım grafiği



Şekil 13. RA grubunun BNIP3 ve IL-6 nokta saçılım grafiği



Şekil 14. RA grubunun SIRT3 ve TNF-alfa nokta saçılım grafiği



Şekil 15. RA grubunun SIRT3 ve IL-6 nokta saçılım grafiği

RA grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri ile DAS-28(ESH), DAS-28(CRP), Hasta Global VAS ve HAQ Skoru arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Veriler arasında korelasyon saptanmadı(Tablo 18).

Tablo 18. RA Grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Parametreleri ile DAS-28(ESH), DAS-28(CRP), Hasta Global VAS ve HAQ Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi

			STC-1 (ng/mL)	BNIP3 (ng/mL)	SIRT3 (ng/mL)
Pearson Korelasyon	**DAS-28 (ESH)**	Correlation Coefficient	-,076	-,189	-,010
		Sig. (2-tailed)	,518	,105	,392
		N	80	80	80
	DAS-28 (CRP)	Correlation Coefficient	,004	-,103	,023
		Sig. (2-tailed)	,975	,378	,844
		N	80	80	80
	Hasta Global VAS	Correlation Coefficient	-,001	-,044	-,022
		Sig. (2-tailed)	,992	,697	,845
		N	80	80	80
	HAQ Skoru	Correlation Coefficient	-,082	-,102	,115
		Sig. (2-tailed)	,470	,366	,308
		N	80	80	80

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C-Reaktif protein, **VAS:** Ağrı Vizuel Analog Skalası, **DAS-28:** Disease Activity Score, **HAQ:** Healt Assessment Questionnaire, **STC-1:** Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3

RA grubunda hastalık aktivitesine göre (DAS-28) STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 19).

Tablo 19. RA Grubunda Hastalık Aktivitesine Göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Değerlerinin Karşılaştırılması

		(n)	Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Hastalık Aktivitesi	**STC-1 (ng/mL)**	Remisyon (42)	17,20	11,92	14,1	4,2	46,2	0,827
		Düşük (9)	17,89	15,30	11,6	7,0	54,3	
		Orta (28)	15,15	11,03	13,05	2,5	50,0	
		Yüksek (1)	8,8	-	-	8,8	8,8	

	BNIP3 (ng/mL)	Remisyon (42)	9,83	9,31	6,1	1,3	38,3	0,525
		Düşük (9)	6,6	3,96	5,15	3,2	15,4	
		Orta (28)	7,57	6,82	6,05	1,9	33,0	
		Yüksek (1)	6,4	-	-	6,4	6,4	
	SIRT3 (ng/mL)	Remisyon (42)	13,47	5,84	11,2	8,1	31,0	0,960
		Düşük (9)	14,94	8,16	11,4	8,7	35,7	
		Orta (28)	12,87	5,89	11,25	5,4	31,6	
		Yüksek (1)	11,70	-	-	11,7	11,7	

STC-1: Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3

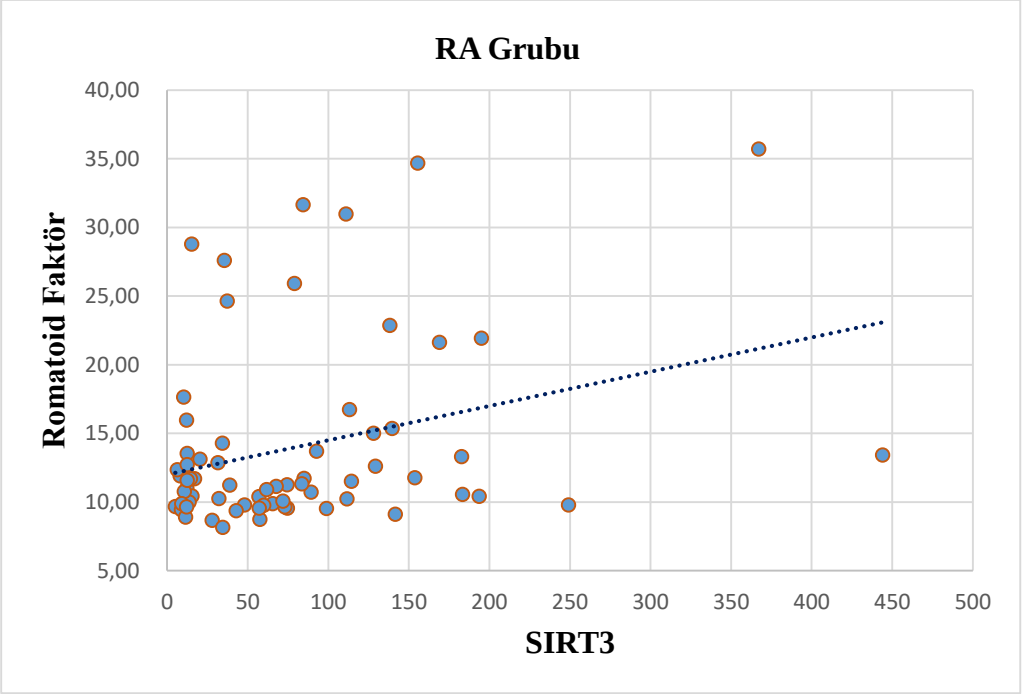
RA grubunda seroloji pozitifliği(RF ve/veya Anti-CCP) ve aile öyküsü varlığına göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(Tablo 20). RA grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri ile RF ve anti-CCP titreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldığında; SIRT3 ile RF arasında pozitif yönlü zayıf kuvvetli korelasyon saptandı, RF ile diğer belirteçler arasında ve anti-CCP ile herhangi bir belirteç ararasında ilişki saptanmadı. SIRT3 ve RF nokta saçılım grafiği şekil 16'te gösterildi.

Tablo 20. RA Grubunda Seroloji ve Aile Öyküsüne Göre STC-1, BNIP3 ve SIRT-3 Değerleri Karşılaştırılması

		(n)	Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Seroloji	**STC-1 (ng/mL)**	Pozitif (67)	69,16	33,72	12,9	23,2	165,9	0,312
		Negatif (13)	17,24	12,88	12	2,5	54,3	
	BNIP3 (ng/mL)	Pozitif (67)	8,80	8,30	6	1,9	40,6	0,506
		Negatif (13)	9,09	10,37	5,8	1,3	36,5	
	SIRT3 (ng/mL)	Pozitif (67)	13,96	6,80	11,3	5,4	35,7	0,375
		Negatif (13)	12,03	4,60	10,8	9,4	26,9	

Aile Öyküsü	**STC-1 (ng/mL)**	Yok (52)	16,37	12,93	11,9	2,5	54,3	0,765
		Var (28)	17,26	12,06	13,65	3,1	46,2	
	BNIP3 (ng/mL)	Yok (52)	9,08	9,35	5,95	1,3	40,6	0,749
		Var (28)	8,43	7,11	6,15	3,0	31,7	
	SIRT3 (ng/mL)	Yok (52)	13,51	6,96	11,05	5,4	35,7	0,798
		Var (28)	13,90	5,70	11,8	8,7	31,0	

STC-1: Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3



Şekil 16. RA grubunda SIRT3 ve Romatoid Faktör nokta saçılım grafiği

RA grubunda medikal duruma göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 21).

Tablo 21. RA Grubunda Medikal Duruma Göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 Değerlerinin Karşılaştırılması

		(n)	Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Medikal Durum	**STC-1 (ng/mL)**	cDMARD (35)	16,33	12,24	13	3,1	46,2	0,539
		bDMARD (19)	20,70	16,53	11,8	7,5	54,3	
		cDMARD +bDMARD (26)	14,21	8,90	12,3	2,5	39,2	
	BNIP3 (ng/mL)	cDMARD (35)	9,91	9,77	6	1,3	38,3	0,599
		bDMARD (19)	10,43	10,75	6,5	3,0	40,6	
		cDMARD +bDMARD (26)	6,27	3,16	5,95	1,9	15,5	
	SIRT3 (ng/mL)	cDMARD (35)	13,39	6,24	10,5	8,1	31,0	0,150
		bDMARD (19)	16,44	8,82	12,7	8,9	35,7	
		cDMARD +bDMARD (26)	11,94	4,00	11,3	5,4	25,9	

STC-1: Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3, **cDMARD:** Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici İlaç, **bDMARD:** Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaç

RA ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. RA grubunda, kontrol grubunda ve tüm katılımcılarda SIRT3 ile BNIP3 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. RA grubunda, STC-1 ile BNIP3 arasında pozitif yönlü, orta-iyi düzeyde korelasyon, STC-1 ile SIRT3 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. Kontrol grubu ve tüm katılımcıların değerlendirilmesinde STC-1 ile BNIP3 ve SIRT3 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. RA grubu, kontrol grubu ve tüm katılımcılardaSTC-1 ile BNIP3 ve SIRT3 arasındaki ilişki Tablo 22'de gösterildi.

Tablo 22. RA ve Kontrol Gruplarında Ayrı Ayrı ve Tüm Katılımcılarda STC-1 ile SIRT3 ve BNIP3 Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Gruplar				BNIP3(ng/mL)	SIRT3(ng/mL)
Pearson Korelasyon	**RA Grubu**	**STC-1 (ng/mL)**	Correlation Coefficient	,603**	,930**
			Sig. (2-tailed)	,000	,000
			N	80	80
	Kontrol Grubu	**STC-1 (ng/mL)**	Correlation Coefficient	,793**	,792**
			Sig. (2-tailed)	,000	,000
			N	69	69
	Tüm Gruplar	**STC-1 (ng/mL)**	Correlation Coefficient	,858**	,883**

STC-1: Stanniocalcin-1, **SIRT3:** Sirtüin 3, **BNIP3:** Bcl-2 benzeri 19 kDa etkileşimli protein 3

6.TARTIŞMA

Romatoid artrit, primer olarak eklemleri tutan, kıkırdak ve kemik hasarı yaparak deformitelere yol açan, eşlik eden eklem dışı tutulumlar ile önemli derecede morbiditeye neden olabilen kronik, inflamatuar, multisistemik, otoimmun bir hastalıktır(17). Romatoid Artrit patogenezinde, self toleransın bozulmasıyla romatoid faktör ve Anti-CCP antikorları gibi otoantikorların üretimine yol açan B lenfositlerin önemli ve iyi karakterize edilmiş rolünün yanı sıra, T hücrelerinin de patogenezde önemli yeri vardır. RA'da inflamatuar süreç CD4+T lenfositlerin aktivasyonuyla başlar. Aktive edilmiş CD4+ T hücreleri; IL-1, IL-6 ve TNF-α sitokinlerini üretmek için monositleri, makrofajları ve sinoviyal fibroblastları uyarır(161). TNF-α'nın inflamasyon sürecinde IL-1β ve IL-6 gibi diğer enflamatuar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, prostagladin (PG) E2, kollojenaz ve kollajenlerin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir(78). TNF-α ve IL-1 artışı kemotaksis, damar permeabilitesinde artış, anjiogenezis ve matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumu ile sonuçlanır(39). Aktif CD4+ T hücrelerinin etkisi sonucu TNF-alfa düzeyinin artmasına bağlı indüklenen osteoklastogenezin etkisiyle kıkırdak erozyonu meydana gelir(161).Başlıca CD14+ makrofajlardan üretilen IL-1, metalloproteaz ve kollajenaz yapımını indükleyerek kemik rezorbsiyonunu şiddetlendirir(80,81). IL-6, fibroblast benzeri Tip B sinoviositlerce yapılır, başlıca görevi IL-1 salınımını artırmaktır(77,82). Bütün bilinenlere rağmen RA etyopatogenezinin net olarak aydınlatıldığını söylemek mümkün değildir. 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(162).

Biz bu çalışmada RA hastalarında STC-1, SIRT3 ve BNIP3 ekspresyonunun değişip değişmediğini ve böylelikle hastalık patogenezinde yerinin varlığını araştırmak için, RA hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum STC-1, SIRT3 ve BNIP3 proteini düzeylerini inceledik. Aynı zamanda sonuçları RA patogenezinde rolü iyi bilinen inflamatuar sitokinler olan TNF-α ve IL-6 düzeyleriyle birlikte değerlendirerek ve hastalık aktivasyon belirteçleri ile arasındaki olası korelasyonu

analiz ederek, bu moleküllerin hastalık aktivasyonuyla ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışmamıza RA tanılı 80 hasta ve 69 sağlıklı birey dahil edildi.

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri incelendiğinde; RA grubunda katılımcıların 11'inin erkek (%13,8), 69'unun kadın (%86,2), kontrol grubunda 10'unun erkek (%14,5), 59'unun kadın (%85,5) olduğu tespit edildi. RA grubunun yaş ortalaması 49,61±9,43 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 49,88±9,82 idi. Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatür incelendiğinde; Yesin ve arkadaşlarının(163) çalışmasında RA hastalarının %84,9'unun kadın olduğu, Rasulova ve arkadaşlarının(164) çalışmasında RA hastalarının %78,5'inin kadın olduğu saptanmıştır. RA hastalarının yaş ortalaması Rasulova ve arkadaşlarının çalışmasında 48,54±9,08, Yesin ve arkadaşlarının çalışmasında 52,33±12,68 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın cinsiyet ve yaş verileri literatürle uyumluluk göstermektedir.

Çalışma kapsamındaki katılımcıların hasta ve kontrol grubunda olma durumlarına göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm değişkenler için gruplar arasında anlamlı fark saptandı($p<0,001$). Hasta grubun STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri kontrol grubundan daha düşük bulundu.

Stanniocalcin-1(STC-1), hücre dışı veya içine salınabilen, hücre yüzeyindeki proteinlere veya mitokondriyal membrana bağlanarak fizyolojik etkilerini gösteren otokrin ve parakrin faktördür(9). İnsan STC1'in inflamasyon ve karsinogenezde rol oynadığı gösterilmiştir(11). Meme kanseri(165), papiller tiroid kanseri(166), prostat kanseri(167), over kanseri(168), mide kanseri(169) ve küçük hücreli akciğer kanseri(170) gibi birçok farklı kanser hücre modelinde STC1'in rolüne ilişkin kanıtlar bildirilmiştir. STC-1'in endotel hücreleri ve makrofajlar üzerinde güçlü anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(13). Jiang ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, deneysel olarak miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı modellemesi oluşturulmuş, modellemeden bir hafta önce sıçanlara günlük olarak deri altı rekombinant insan STC-1 (2,5 μg/kg, 5 μg/kg) enjekte edilmiştir. STC-1'in sıçan miyokardında inflamatuar faktörlerin ekspresyonunu ve apoptozisi azalttığı gösterilmiştir(171). Dalvin ve arkadaşlarının oksijen kaynaklı retinopati gelişiminde

STC-1'in rol oynayıp oynamadığını belirlemek için yaptığı çalışmada, Rekombinant STC-1 ile tedaviyi takiben retina dokuları avasküler ve neovasküler yapılar açısından incelenmiş, STC-1'in anti-inflamatuar ve anti-oksidatif özelliklerinin etkisiyle oksijen kaynaklı retinopati şiddetinin değiştiricisi olduğu bildirilmiştir(15). Huang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, anti-glomerüler bazal membran glomerülonefriti modelinde STC-1'in güçlü bir anti-inflamatuar ve böbrek koruyucu protein olduğunu gösterilmiştir(13). Bugüne kadar STC-1 ile yapılan çalışmaların çoğu malignite ilişkili olup retinopati, kardiyomiyopati ve renal hastalıklarda yapılan çalışmalar STC'in antienflamatuar etkilerini doğrulamıştır. Literatürde RA hastalarında ELISA yöntemiyle STC-1 protein düzeyinin incelendiği bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda serum STC-1 düzeyinin, inflamatuar bir hastalık olan RA grubunda anlamlı derecede düşük çıkması; literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, STC-1'in antiinflamatuar etkili olduğu düşüncesini desteklemektedir. RA hastalarında STC'in düşük olmasına bağlı, inflamasyondan koruyucu etkinin azalması sebebiyle vücuttaki hemostazisin bozulup inflamasyon yönüne kaydığı, sonuç olarak RA oluştuğu düşünülebilir.

Fernández-Torres ve ark. tarafından yapılan çalışmada, eklem kıkırdağı metabolizmasında yer alan sinyal yolları arasındaki gen-gen etkileşimlerinin (epistasis) osteoartrit gelişme riski üzrindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya primer diz osteoartriti tanısı almış 93 hasta ve 150 sağlıklı kontrol dahil edilmiş, çok faktörlü boyutluluk azaltma yöntemini uygulanmış ve OpenArray sistemi ile katılımcıların genotipi belirlenmiştir. Sonuç olarak, STC1 ve COL11A1 genleri arasında karmaşık etkileşimlerin osteoartrit geliştirmeye yönelik genetik duyarlılık üzerinde etkisi olabileceği düşünülmüştür(172). Wu ve arkadaşalarının, STC-1'in osteoartrit gelişimindeki rolünü araştırmak için yaptığı başka bir çalışmada, osteoartrit hastalarının sinoviyal dokusunda STC-1 düzeyi düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca miR-454 taklidi ile STC-1 aşırı ifade vektörü tedavisiyle artan STC-1'in; IL-6, IL-8 ve MMP3/13 seviyelerini düşürdüğü gösterilmiş, bu da STC-1 aşırı ifadesinin inflamatuar reaksiyonları bastırdığını düşündürmüştür(14). Bizim çalışmamızda da osteoartrit eklem dokularında yapılan çalışmalara benzer şekilde, RA hastalarının serum STC-1 düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Bundan yola çıkarak STC-1'in, inflamatuar veya dejeneratif sebepli olması farketmeksizin artrit patogenezinde rolü olduğu düşünüldü. RA hastalarının sinoviyal dokusunda STC-1 düzeylerinin incelenerek çalışmamızın sonuçlarının doğrulanması, RA ile STC-1 ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Fan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, farklı artrit tiplerinin moleküler mekanizmalarına dair yeni bakış açıları edinmek için fare gut modeli, insan osteoartriti ve insan romatoid artriti arasında eklem dokusu örneklerinin karşılaştırmalı RNAseq analizi gerçekleştirilmiştir. Fare gut modelinde, sadece STC-1; ayak bileği eklemi, dorsal kök ganglionu ve omurilik olmak üzere üç doku tipinde de önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Gutlu farelerin eklem dokusu örnekleri, insan osteoartriti ve romatoid artrit eklem dokularının transkriptomlarıyla karşılaştırıldığında, STC-1 gen ekspresyonunda anlamlı fark tespit edilmemiştir(173). Bizim çalışmamızda RA hastalarında serum STC-1 düzeyi düşük saptanırken, Fan ve arkadaşalarının çalışmasında fare gut modelinde STC-1 düzeyinin yüksek saptanması; STC-1'in hem gut artritinde hem de romatoid artritte rolü olduğu düşündürse de farklı mekanizmalarla etki ettiğine kanaat edildi. STC-1'in RA ve gut hastalığı ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sirtuinlerin; endokrin sistem, apoptoz, yaşlanma ve uzun ömür, diyabet, romatoid artrit, obezite, inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer aldığı gösterilmiştir(154). SIRT3, aerobik metabolizmayı destekleyen mitokondriyal matristeki ana deasetilazdır ve ROS' un araçsal düzenleyicisidir. Mitokondriyal sirtuinlerin(SIRT3, SIRT4, SIRT5) önemli düzeyde düzensizliğinin, artrit riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir(155). Zu ve arkadaşlarının çalışmasında, 40 RA hastası ve 40 sağlıklı kontolün sinoviyal fibröz dokularında SIRT3 düzeyleri Western Blot ile analiz edilmiştir. RA sinovyal fibröz dokularında SIRT3'ün yüksek ekspresyonu tespit edilmiştir(174). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında 54 RA'lı hasta ile 26 sağlıklı kontrolün plazma örneklerinde, gerçek zamanlı PCR ile SIRT2 ve SIRT3'ün mRNA ekspresyonu analiz edilmiştir. Hastalık aktivitesi, DAS28-ESH kullanılarak belirlenmiş, 2,6'dan büyük skor aktif olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; SIRT3 mRNA ekspresyonu RA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. RF pozitif olan hastalarda SIRT3 mRNA ekspresyonu

daha düşük saptanmıştır. Aynı zamanda SIRT2 ve SIRT3 mRNA ekspresyonları aktif RA'lı hastalarda inaktif RA'lı hastalara göre nispeten daha yüksek tespit edilmiştir(175). Bizim çalışmamızda, Kara ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak; SIRT3 ile RF titreleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır.

Hussain ve arkadaşlarının RA hastalarında mitokondriyal situinlerin ekspresyonunu ve epigenetik varyasyonlarını değerlendirmek için yaptığı çalışmada, 306 RA hastası ile yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş sağlıklı bireylerin kan örnekleri gerçek zamanlı PCR ile incelenmiştir. RA hastalarında SIRT3, SIRT4, SIRT5 gen ekspresyonları anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Hastalarda pozitif anti-CCP durumu, artmış ESR seviyesi ve artmış CRP seviyeleri ile Sirtuin seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ROC eğrisi analizlerine göre, sirtüinlerin aşağı regülasyonunun artritin tespiti/tanısı için iyi bir tanı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür(155). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde RA grubunun hastalık aktivitesi DAS-28 kullanılarak belirlendi ve SIRT3'ün hastalık aktivasyonuyla korelasyonu değerlendirildi. Bizim çalışmamızda, önceki çalışmaların aksine SIRT3 ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanmamasının örneklem büyüklüğünden kaynaklandığı düşünüldü. Daha fazla sayıda hastanın alındığı ileri çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilir.

Literatür incelendiğinde, RA hastalarında SIRT3 düzeyinin yüksek saptandığı çalışmalar olduğu gibi, bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük saptandığı bir çalışma da olduğu gözlemlendi. RA ile SIRT3 ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

BNIP3, mitokondriyal fonksiyonun ve hücre apoptozunun kritik bir düzenleyicisidir. BNIP3'ün otofaji yoluyla hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmalar, otofaji'nin bağışıklık tepkilerini (antijen sunumu, sitokin salgılanması ve antimikrobiyal peptitlerin üretimi) aktive ederek vücudu dış ortama karşı koruyabildiğini göstermiştir. Ayrıca, otofaji süreci inflamasyonun oluşumu ve gelişimi ile ilişkilendirilmiş, otofaji sürecinin birçok organı inflamatuar hasardan koruyabildiği gösterilmiştir. BNIP3'ün aşırı ekspresyonunun proinflamatuar faktörlerin (TNF-α, IL-1β ve IL-6) salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir(157). Ma ve arkadaşlarının çalışmasında; Lentivirüs kullanılarak oluşturulan aşırı BNIP3 ekspresyonlu

kondrositler, fizyolojik osteoartrit ortamında incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda; BNIP3'ün otofaji sürecini aktive ederek kondrositlerde inflamatuar hasarını azalttığı gösterilmiş, osteoartritin tedavisi için BNIP3'ün yeni bir hedef olabileceğini düşünülmüştür(157). Fan ve arkadaşlarının çalışmasında, biyoenformatik analizlerle RA hastalarında otofaji ilişkili genler araştırılmıştır. Tanımlanan 10 merkez genden biri olan BNIP3'ün, RA hastalarında farklı şekilde ifade edildiği doğrulanmış, RA için değerli bir prognostik belirteç ve yeni potansiyel terapötik hedef olarak hizmet edebileceği düşünülmüştür(176). Hong ve arkadaşlarının çalışmasında ise RA'lı hastaların sinovyal dokusunda BNIP3 ekspresyonunda kayda değer bir artış gözlemlenmiş, hipoksiye maruziyet sonrası RA'lı hastaların sinoviyal fibroblastlarında BNIP3 aracılı mitofajinin arttığı gösterilmiştir(177). Osteoartrit ve RA hastalarının incelendiği başka bir çalışmada, RA hastalarının sinoviyal fibroblastlarının daha yüksek BNIP3 ifadesi ile daha güçlü mitofaji ve proliferasyon aktiviteleri olduğu gösterilmiştir(178). Literatür incelediğinde RA hastalarının sinovyal dokularında BNIP3 gen ekspresyon düzeyinin ölçüldüğü görüldü. Bizim çalışmamızda RA hastalarının serum BNIP3 protein düzeyini ELISA yöntemiyle ölçüldü. BNIP3 düzeyinin, RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanması, BNIP3'ün RA patogenezinde rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bunun yanında; literatürdeki araştırmalarda RA hastalarında BNIP3 düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunması, RA ve BNIP3 ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması ihtiyacını doğurmaktadır.

Qiong ve ark. tarafından yapılan çalışma, SIRT3'ün Doksorubisin kaynaklı kardiyak hipertrofi ve mitokondriyal disfonksiyondan koruyucu etkisi olduğu, bu etkilerinin BNIP3 gen ekspresyonunun baskılanması yoluyla açığa çıktığı bildirilmiştir. BNIP3'ü antagonize eden müdahalelerin, kemoterapi gören kanser hastalarında mitokondriyal hasar ve kalp yetmezliğinin önlenmesinde SIRT3'ün yararlı etkisine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür(160). Liu ve ark. tarafından yaptığı başka bir çalışmada, diyabetik böbrek hastalığı olan bireyler ile rekombinant STC-1 tedavisi verilen sıçanlar incelenmiştir. STC-1, BNIP3 ve SIRT3 ekspresyonu hem invivo hem invitro olarak analiz edilmiştir. STC-1'in ROS üretimini ve hücre apoptozunu inhibe ederek böbrek hasarını iyileştirdiği; esas olarak BNIP3'ün

baskılanması yoluyla iyileştirmeyi sağladığı ve STC-1'in AMPK–SIRT3 yolu aracılığıyla BNIP3 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek STC-1 seviyelerine sahip diyabetik böbrek hastalarının, düşük STC-1 seviyelerine sahip hastalara göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu görüldüğünden, sentetik STC-1'in diyabetik böbrek hastalarının tedavisi için potansiyel bir ilaç olabileceği düşünülmüştür(16).

Literatüre baktığımızda RA hastalarında STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeylerini birarada değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. STC-1 ile SIRT3 ve BNIP3 ilişkisini gösteren, aynı zamanda SIRT3'ün BNIP3'ü baskılayarak etki ettiğini bildiren literatürdeki iki çalışmadan yola çıkarak; bizim çalışmamızda, RA hastalarında STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri birarada incelendi. Aynı zamanda STC-1, SIRT3 ve BNIP3 arasındaki ilişkiyi anlamak için markerlar arasında Pearson testi ile korelasyon analizi yapıldı. Tüm markerlar, RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Ayrıca; hem STC-1 ile SIRT3 ve BNIP3 arasında hem de SIRT3 ile BNIP3 arasında pozitif yönlü kuvvetli düzeyde korelasyon saptandı. Bizim sonuçlarımız, Liu ve arkadaşlarının çalışmasında bahsedilen STC-1'in AMPK-SIRT3 yolu aracılığıyla SIRT3'ü artırıp BNIP3'ü baskıladığı bilgisiyle çelişmektedir. Sonuç olarak; STC-1, SIRT3 ve BNIP3'ün her birinin RA patogenezinde rolü olsa da, birbirleriyle etkileşiminin AMPK-SIRT3 yolu dışında bir yol aracılığıyla olduğu düşünüldü.

Çalışma kapsamındaki katılımcıların hasta ve kontrol grubunda olma durumlarına göre, TNF-α ve IL-6 düzeyleri de karşılaştırıldı. İki değişken için de gruplar arasında anlamlı fark saptandı($p<0,001$). Hasta grubun TNF-α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptandı. Hasta grubunda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri ile TNF-α ve IL-6 arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. STC-1 ile hem TNF-α hem de IL-6 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. RA patogenezi üzerinde proinflamatuar etkisi olan TNF-α ve IL-6 artarken, antiinflamatuar etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilen STC-1'in, oluşan inflamasyonu baskılamak için arttığı düşünülebilir. SIRT3 ile TNF-α ve IL-6 arasında da pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. . Ma ve arkadaşlarının çalışmasında; artmış BNIP3 ekspresyonunun TNF-α ve IL-6 salınımını inhibe ettiği

gösterilmiştir(157). Bizim çalışmamızda ise, BNIP3 ile TNF-α ve IL-6 arasında pozitif yönlü orta-iyi düzeyde korelasyon saptandı. STC-1, SIRT3 ve BNIP3'ün proinflamatuar sitokinlerle ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ayrıca TNF-α, IL-6, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisini inceledik. Yıldırım ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 47 RA'lı hastada DAS28 skoru ile akut faz reaktanları (ESH, CRP, haptoglobulin, ferritin ve plazma fibrinojen) arasında anlamlı korelasyon bulunduğu ve hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde en yararlı belirtecin CRP olduğu bildirilmiştir(179). Biz de çalışmamızda RA hastalarını değerlendirmede akut faz yanıtı için ESH ve CRP ölçümlerini; uygulanması kolay ve güvenilir olması nedeniyle hastalık aktivitesini belirlemede DAS28 skorlaması ve hastaların yaşam kalitesini değerlendirmede HAQ skorlamasını kullandık. CRP ve ESH değerleri literatüre uyumlu olacak şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı($p<0,05$)(180). Literatür incelendiğinde STC-1 ve BNIP3 ile RA hastalık aktivitesi ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. SIRT3 ile RA hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki olduğu iki farklı çalışmada gösterilmiştir(155,175). Bizim çalışmamızda; araştırdığımız belirteçler ile ESH, CRP, DAS-28(ESH), DAS-28(CRP), Hasta Global VAS ve HAQ Skoru arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldığında veriler arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca RA hastaları DAS-28'e göre remisyonda olanlar(n=42), düşük(n=9), orta(n=28) ve yüksek(n=1) hastalık aktivitesine sahip olanlar şeklinde hastalık aktivitesine göre dört gruba ayrıldı. STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeylerinin DAS-28'e göre incelenmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. STC-1, BNIP3 ve SIRT3 ile TNF-α ve IL-6 arasında korelasyon saptanmasına rağmen, hastalık aktivitesi belirteçleri arasında korelasyon saptanmamasının örneklem büyüklüğünden kaynaklandığı düşünüldü. Daha fazla sayıda hastanın alındığı ileri çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilir.

Çalışmamızda; yaş, cinsiyet, BMI ve sigara kullanımı gibi demografik özelliklerin yanında seroloji pozitifliği, aile öyküsü, tedavi durumu gibi hastalık özellikleriyle marker düzeylerinin ilişkisi incelenmiştir.

Literatürde RA hastalarında serum STC-1 ve BNIP3 düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Sadece bir çalışmada, SIRT3 ile yaş ve cinsiyet ilişkisi değerlendirilmiş; erkek RA hastalarında kadın RA hastalarına kıyasla SIRT3 geninin önemli ölçüde aşağı regülasyonu gözlemlenmiş, RA hastalarının yaşı ile SIRT3 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır(155). Literatürde RA dışı hastalıklarda STC-1 ve BNIP3'ün yaş ve cinsiyet ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalar mevcuttur. Örneğin; Jin ve arkadaşları tarafından travma sonucu beyin hasarı olan hastalarda serum STC-1 düzeyinin değerlendirildiği çalışmada, 104 travmatik beyin hasarı hastası ve 104 sağlıklı bireyde yapılan incelemede, STC1 düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde etkileşime girdiği gösterilmiştir(181). Erkılınç ve arkadaşlarının yaptığı, endometrioid endometrial kanserde STC-1 düzeylerinin incelendiği çalışmada da; 89 endometrioid endometrial kanserli, 27 endometrial intraepitelyal neoplazili ve 21 sağlıklı bireyin değerlendirilmesinde STC-1 düzeyleri ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır(182). Lou ve arkadaşlarının çalışmasında, mide kanseri hastalarında yaş ile BNIP3 düzeyinin anlamlı ilişkisi gösterilmiştir(183).Biz çalışmamızda; RA ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri ile cinsiyet ilişkisi değerlendirildi aynı zamanda belirteçler ile yaş arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Bizim çalışmamızda SCT-1, SIRT3 ve BNIP3 ile cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. RA hastalarında SCT-1, SIRT3 ve BNIP3'ün cinsiyet ve yaş ile ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda RA grubunun BMİ ortalaması 28,93±4,49 kg/m2, kontrol grubunun 29,29±5,27 kg/m2 idi. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çeşitli preklinik ve klinik araştırmalarda aşırı kilolu ve obez bireylerde artmış yağ dokusunun vücuttaki inflamasyonu arttırdığı ve bazı komplikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir. Yağ doku inflamasyonunun, inflamatuar adipokinleri salgılayan adipositler, sitokinler ve kemokinler aracılığıyla başlatıldığı tespit edilmiştir(184). Yağ dokusu ile inflamasyon arasındaki bu ilişki göz önüne alınarak; çalışmamızda RA grubu ile kontrol grubu ayrı ayrı ve tüm katılımcıların BMİ değerleri ile serum SCT-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri arasındaki korelasyonu inceledik. Sadece kontrol grubunda BMI ile BNIP3 düzeyi arasında

negatif yönlü zayıf kuvvetli bir korelasyon saptandı. Bu veriler doğrultusunda yağ dokusundan kaynaklanan inflamasyonda BNIP3'ün rolü olabileceği düşünülse de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Birçok epidemiyolojik çalışmada sigara içmenin RA için önemli bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir. Sugiyama ve arkadaşlarının, sigara içmenin RA geliştirme riski açısından önemini araştırdığı meta-analizin sonuçlarına göre; RA geliştirme riski sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre karşılaştırıldığında, riskin sigara içen erkeklerde 1,9 kat kadınlarda ise 1,3 kat yüksek olduğu saptanmıştır(47). Di Giuseppe ve arkadaşlarını yaptığı metaanalizde ise; sigara içmenin, düşük yaşam boyu maruziyete sahip sigara içiciler arasında bile RA riskiyle pozitif olarak ilişkili olduğu, RA geliştirme riskinin 20 paket-yıldan daha yüksek bir maruziyetle daha fazla artmadığı bildirilmiştir(185). Bizim çalışmamızda katılımcılar sigara içme durumuna göre hiç sigara içmemiş, daha önce sigara içip bırakmış ve aktif sigara kullanıcıları olarak gruplandırıldı. RA ve kontrol grubunda ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda, STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri sigara içme durumuna ve sigara maruziyet miktarına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu veriler doğrultusunda, sigaranın RA gelişimindeki etkilerinin STC-1, BNIP3 ve SIRT3 ile ilişkili olarak gerçekleşmediği düşünülebilir.

RA grubu seroloji pozitif (RF ve/veya Anti-CCP) ve negatif olarak sınıflandırıldığında 67 hastanın sero+, 13 hastanın sero- olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda seroloji pozitifliğinin %50 - 90 arasında değiştiği bildirilmektedir(186). Bu anlamda hasta grubumuzun seroloji pozitiflik oranı literatürle uyumluydu. RA grubunda seroloji pozitifliğine göre STC-1, BNIP3 ve SIRT3 parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Literatürde RF ve anti-CCP ile STC-1 ve BNIP3 arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlayamadık. Kara ve arkadaşlarının çalışmasında; RF ve SIRT3 ilişkisi incelenmiş, RF pozitif olan hastalarda SIRT3 mRNA ekspresyonu daha düşük saptanmıştır(175). Bizim çalışmamızda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri ile RF ve anti-CCP titreleri arasındaki korelasyon araştırıldığında, SIRT3 ile RF arasında pozitif yönlü zayıf kuvvetli korelasyon saptandı. Yapılan çalışmalar RF'nin hastalık patofizyolojisindeki rolünü ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır(124,125). RF ve

SIRT3 değerleri arasındaki pozitif korelasyonun, SIRT3'ün patogenezdeki rolünü ve hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişkisini doğruladığı düşünüldü. RF ile diğer belirteçler arasında ve anti-CCP ile herhangi bir belirteç ararasında ilişki saptanmadı.

Romatoid artrit etyolojisinde genetik yatkınlığın önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda RA hastalarında %27-70 oranlarında aile öyküsü bildirilmiştir(32,187). Bizim çalışmamızda RA hastalarının %35'inde aile öyküsü mevcuttu, verilerimiz bu anlamda literatürle uyumluydu. RA grubunda aile öyküsü varlığına göre STC-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyleri incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

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 ilerleyici deformiteler önlenmekte, hastalığa bağlı sakatlık ve ölümler azalmaktadır(139). Bizim çalışmamızda RA hastalarını medikal durumuna göre csDMARD kullananlar, bDMARD kullananlar ve csDMARD+BDMARD kombinasyon tedavisi alanlar olarak üç gruba ayrıldı, tsDMARD kullanan hastamız yoktu. STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeylerinin hastaların medikal durumuna göre incelenmesinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamız; RA hastalarında serum STC-1, BNIP3 ve SIRT3 protein düzeylerinin incelendiği ilk çalışma olup; RA ile STC-1, SIRT3 ve BNIP3 ilişkisinin bir arada değerlendirildiği ilk ve tek çalışmadır. Aynı zamanda SIRT3'ün RA'da hastalık aktivasyonuyla ilişkisinin değerlendirildiği literatürdeki üçüncü çalışma, STC-1 ve BNIP3'ün RA'da hastalık aktivasyonuyla ilişkisinin değerlendirildiği literatürdeki ilk ve tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca RA hasta grubu ve kontrol grubunun benzer yaş, cinsiyet, BMİ değerleri olan katılımcılardan oluşması ve bu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmaması; STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeylerini etkileyebileceğini düşündüğümüzden bilinen mevcut veya geçirilmiş malignite tanısının bulunan katılımcıların çalışmaya dahil edilmemesi veya dışlanması; katılımcılardan kan örneklerinin belli bir protokol dahilinde, her birey için standardize edilmiş şartlarda alınmış olması da çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Elimizde olmayan sebeplerle hasta sayımız kısıtlı kalmıştır. Daha fazla sayıda katılımcının dahil edildiği geniş ölçekli çalışmalar ile bu çalışmamızın sonuçlarının doğrulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamız kesitsel tarzda bir çalışma olduğu için nedensel sonuçlarla ilgili yorumlarda bulunurken kesin değerlendirmelerden uzak durulması mecburiyeti ortaya çıkmaktadır. STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeylerinin yalnızca plazmada analiz edilmesi de çalışamamızın kısıtlılığıdır, sinovyal dokularda da analiz yapılabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların aktif olarak csDMARD ve/veya bDMARD tedavisi alıyor olması çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bu nedenle ilaç tedavisi öncesi aktif hastaların STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri ile tedavi sonrası ve sağlıklı kontrol grupların karşılaştırması yapılarak daha etkin sonuçlara ulaşılabileceği kanaatindeyiz. Daha büyük örnekleme sahip, ileri prospektif çalışmalar ile STC-1, BNIP3 ve SIRT3'ün romatoid artrit prognozuna etkileri anlaşılabilir. Buna ek olarak RA hastalarında ve RA modellemelerinde rekombinant STC-1, SIRT3 ve BNIP3 tedavisinin uygulandığı invivo veya invitro çalışmalarla; RA gelişiminde bu markerların rolü anlaşılabilir, STC-1 ile BNIP3 ve SIRT3 arasındaki ilişki aydınlatılabilir, aynı zamanda STC-1, BNIP3 veya SIRT3'ün RA tedavisinde yeni hedef olup olmayacağı gösterilebilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarına göre; RA hastalarının serum STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. RA hastalarında STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeyleri ile TNF-α ve IL-6 arasında pozitif yönlü iyi düzeyde korelasyon saptandı. STC-1, BNIP3 ve SIRT3 ile ESH, CRP, DAS-28, Hasta Global VAS ve HAQ Skoru arasındaki ilişki araştırıldığında veriler arasında korelasyon saptanmadı. RA hastalarında STC-1, SIRT3 ve BNIP3 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanması, bu belirteçlerin RA patogenezinde rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir. STC-1, BNIP3 ve SIRT3 ile TNF-α ve IL-6 arasında korelasyon saptanmasına rağmen, hastalık aktivitesi belirteçleri arasında korelasyon saptanmamasının örneklem büyüklüğünden kaynaklandığı düşünüldü. Daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği ileri çalışmalarda STC-1, BNIP3 ve SIRT3 ile RA hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanması mümkün olabilir.

Sonuç olarak, RA hastalarında serum STC-1, BNIP3 ve SIRT3 düzeylerini bir arada inceleyen çalışmaya rastlayamadığımız için çalışmamızın literatüre katkısı olacağına inanmaktayız. Daha geniş katılımcıların sağlandığı prospektif çalışmaların sonuçlarımızı doğrulaması halinde; STC-1, BNIP3 ve SIRT3'ün RA patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılabileceğini ve günümüz teknolojileriyle birlikte birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen mevcut tedavilere yanıtsız RA hastaları için, yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesine katkı sağlanabileceğini umut etmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 08 Aralık 2011;365(23):2205-19.

2. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. Arthritis Rheum. Haziran 2010;62(6):1576-82.

3. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. Front Neuroendocrinol. Ağustos 2014;35(3):347-69.

4. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. Şubat 2017;31(1):3-18.

5. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 02 Ekim 2018;320(13):1360.

6. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 03 Kasım 2008;118(11):3537-45.

7. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. Nature. Şubat 1986;319(6053):516-8.

8. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. J Formos Med Assoc. Ağustos 2018;117(8):662-75.

9. Sheikh-Hamad D. Mammalian stanniocalcin-1 activates mitochondrial antioxidant pathways: new paradigms for regulation of macrophages and endothelium. Am J Physiol-Ren Physiol. Şubat 2010;298(2):F248-54.

10. Su J, Guo B, Zhang T, Wang K, Li X, Liang G. Stanniocalcin-1, a new biomarker of glioma progression, is associated with prognosis of patients. Tumor Biol. Ağustos 2015;36(8):6333-9.

11. Leung CCT, Wong CKC. Characterization of stanniocalcin-1 expression in macrophage differentiation. Transl Oncol. Ocak 2021;14(1):100881.

12. Yeung BHY, Law AYS, Wong CKC. Evolution and roles of stanniocalcin. Mol Cell Endocrinol. Şubat 2012;349(2):272-80.

13. Huang L, Garcia G, Lou Y, Zhou Q, Truong LD, DiMattia G, vd. Anti-Inflammatory and Renal Protective Actions of Stanniocalcin-1 in a Model of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. Am J Pathol. Nisan 2009;174(4):1368-78.

14. Wu Y, Li Z, Jia W, Li M, Tang M. Upregulation of stanniocalcin-1 inhibits the development of osteoarthritis by inhibiting survival and inflammation of fibroblast-like synovial cells. J Cell Biochem. Haziran 2019;120(6):9768-80.

15. Dalvin LA, Hartnett ME, Bretz CA, Hann CR, Cui RZ, Marmorstein AD, vd. Stanniocalcin-1 is a Modifier of Oxygen-Induced Retinopathy Severity. Curr Eye Res. 02 Ocak 2020;45(1):46-51.

16. Liu Z, Liu H, Xiao L, Liu G, Sun L, He L. STC-1 ameliorates renal injury in diabetic nephropathy by inhibiting the expression of BNIP3 through the AMPK/SIRT3 pathway. Lab Invest. Mayıs 2019;99(5):684-97.

17. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet Lond Engl. 22 Ekim 2016;388(10055):2023-38.

18. Moodie RL. The antiquity of disease. C. 10. University of Chicago Press; 1923.

19. Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Nisan 1963;6:138-58.

20. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutintion of sheep blood corpuscles. 1939. APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. Mayıs 2007;115(5):422-38; discussion 439.

21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, vd. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Mart 1988;31(3):315-24.

22. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. Aralık 2006;36(3):182-8.

23. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Joint Bone Spine. 2016;83(6):625-30.

24. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol Int. Mayıs 2021;41(5):863-77.

25. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arikan V, vd. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol. Haziran 2005;24(3):212-4.

26. Birlik M, Gurler O, Akar S, Sari I, Onen F, Akkoc N. The prevalence of gout in an urban area of Izmir, Turkey: a population-based epidemiological study. Int J Clin Pract. Haziran 2014;68(6):775-82.

27. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, vd. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum. Mart 2011;63(3):633-9.

28. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-272.

29. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, vd. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. Br J Rheumatol. Ekim 1993;32(10):903-7.

30. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. Haziran 2020;110:102400.

31. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. Hand Clin. Şubat 2011;27(1):1-10.

32. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. Nat Rev Rheumatol. Haziran 2016;12(6):335-43.

33. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Yu KH, Shaw SWS, vd. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. Rheumatol Oxf Engl. 01 Haziran 2017;56(6):928-33.

34. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. Arthritis Rheum. Kasım 2013;65(11):2773-82.

35. Somers EC, Antonsen S, Pedersen L, Sørensen HT. Parental history of lupus and rheumatoid arthritis and risk in offspring in a nationwide cohort study: does sex matter? Ann Rheum Dis. Nisan 2013;72(4):525-9.

36. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. 15 Mayıs 2003;423(6937):356-61.

37. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. Lancet Lond Engl. 25 Eylül 2010;376(9746):1094-108.

38. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. Rheumatol Oxf Engl. Haziran 2006;45(6):669-75.

39. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Immunity. 21 Şubat 2017;46(2):183-96.

40. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Kasım 1987;30(11):1205-13.

41. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ, Schreuder GMT, Breedveld FC, de Vries RRP, Toes REM. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. Arthritis Rheum. Eylül 2005;52(9):2637-44.

42. Panayi GS. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1992;10(3):305-7.

43. Kolfenbach J. Sterlıng G. West, Md, Macp, Macr [İnternet] [PhD Thesis]. University of Colorado; [a.yer 04 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://www.academia.edu/download/64096415/Rheumatology

44. Savost'anov KV, Alexeeva EI, Chistiakov DA. [Contribution of non-HLA genes to juvenile idiopathic arthritis susceptibility]. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2014;(9-10):83-94.

45. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. Rheumatol Oxf Engl. Nisan 2008;47(4):399-402.

46. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, vd. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet. Ağustos 2004;75(2):330-7.

47. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, vd. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. Ocak 2010;69(1):70-81.

48. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, vd. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum. Ocak 2006;54(1):38-46.

49. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. Am J Med. Haziran 2006;119(6):503.e1-9.

50. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, vd. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. Ann Rheum Dis. Haziran 2016;75(6):997-1002.

51. Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, Too CL, Mustafa AN, Abdullah NA, vd. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. Mod Rheumatol. Mart 2014;24(2):271-4.

52. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? Nutrients. 18 Mayıs 2020;12(5):1456.

53. Saidane O, Semerano L, Sellam J. Could omega-3 fatty acids prevent rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine. Ocak 2019;86(1):9-12.

54. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. Mayıs 2009;21(3):279-83.

55. de Hair MJH, Landewé RBM, van de Sande MGH, van Schaardenburg D, van Baarsen LGM, Gerlag DM, vd. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. Ekim 2013;72(10):1654-8.

56. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. Ann Rheum Dis. Eylül 2009;68(9):1505-6.

57. Derksen VFAM, van der Woude D. Response to: "Correspondence on 'Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?'" by Roongta et al. Ann Rheum Dis. Haziran 2023;82(6):e137.

58. Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, Unizony S, Cohen GL, McHugh G, vd. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(5):R109.

59. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, vd. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Eylül 2010;62(9):2662-72.

60. Caliskan R, Masatlioglu S, Aslan M, Altun S, Saribas S, Ergin S, vd. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. Rheumatol Int. Kasım 2005;26(1):7-11.

61. Ramírez AS, Rosas A, Hernández-Beriain JA, Orengo JC, Saavedra P, de la Fe C, vd. Relationship between rheumatoid arthritis and Mycoplasma pneumoniae: a case-control study. Rheumatol Oxf Engl. Temmuz 2005;44(7):912-4.

62. Cutolo M, Seriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. Haziran 2002;966:131-42.

63. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? Arthritis Res Ther. 2009;11(5):252.

64. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. J Rheumatol. Şubat 2004;31(2):207-13.

65. Amini L, Kalhor M, Haghighi A, Seyedfatemi N, Hosseini F. Effect of oral contraceptive pills on rheumatoid arthritis disease activity in women: A randomized clinical trial. Med J Islam Repub Iran. 2018;32:61.

66. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. Cells. 03 Nisan 2020;9(4):880.

67. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. Immunol Today. Eylül 1995;16(9):449-57.

68. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. Haziran 2007;7(6):429-42.

69. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. Cell. 03 Mayıs 1996;85(3):307-10.

70. Unterberger S, Davies KA, Rambhatla SB, Sacre S. Contribution of Toll-Like Receptors and the NLRP3 Inflammasome in Rheumatoid Arthritis Pathophysiology. ImmunoTargets Ther. 2021;10:285-98.

71. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. Mediators Inflamm. 2017;2017:3908061.

72. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, vd. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature. 07 Aralık 2000;408(6813):740-5.

73. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol. Ocak 2007;8(1):49-62.

74. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, vd. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. Am J Pathol. Nisan 2003;162(4):1221-7.

75. Matsumoto S, Müller-Ladner U, Gay RE, Nishioka K, Gay S. Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts. J Rheumatol. Ağustos 1996;23(8):1345-52.

76. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2000;2(3):189-202.

77. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. Mart 1999;26(3):717-9.

78. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol. 1996;14:397-440.

79. Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, Kishikawa A, Ogawa S, Shen WR, vd. TNF-α Directly Enhances Osteocyte RANKL Expression and Promotes Osteoclast Formation. Front Immunol. 2019;10:2925.

80. Nc W, Ja S, E D, Gw D. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol [İnternet]. Şubat 1992 [a.yer 08 Temmuz 2024];87(2). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1531188/

81. van de Loo FA, Kuiper S, van Enckevort FH, Arntz OJ, van den Berg WB. Interleukin-6 reduces cartilage destruction during experimental arthritis. A study in interleukin-6-deficient mice. Am J Pathol. Temmuz 1997;151(1):177-91.

82. Fresko İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenezi. Turk Klin J Intern Med Sci. 2006;2(25):7-11.

83. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogenezi. Hamuryudan 5th Ed Romatoid Artrit MD Yayın. 2002;8-15.

84. 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. J Immunol Baltim Md 1950. 15 Mayıs 1999;162(10):5949-56.

85. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells. 23 Ekim 2021;10(11):2857.

86. Ataman Ş. Yalçın P. Romatoloji. Ankara: Nobel Tıp Yayınevi; 2012.

87. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, vd. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. Arch Gerontol Geriatr. 2006;42(2):225-31.

88. Fauci A. LC. Harrison's Rheumatology. 3E: McGraw-Hill Education; 2013.

89. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of rheumatology [İnternet]. Saunders Philadelphia; 1997 [a.yer 08 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://library.wur.nl/WebQuery/titel/1764620

90. Jahid M, Khan KU, Ahmed RS. Overview of rheumatoid arthritis and scientific understanding of the disease. Mediterr J Rheumatol. 2023;34(3):284-91.

91. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS, van der Heijde D, Weinblatt ME, Weisman MH. SPEC-Rheumatology, 12-Month Access, eBook [İnternet]. Elsevier Health Sciences; 2022 [a.yer 08 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://books.google.com/books.

92. Çetin GY. Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı. Turk Klin Rheumatol-Spec Top. 2012;5(2):15-20.

93. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. Clin Ther. Temmuz 2019;41(7):1246-55.

94. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. Medicine (Baltimore). 2014;42(5):231-6.

95. Beyazova M KY. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011.

96. Şenel KBT. Romatoid Artritin Klinik Özellikleri. Romatoloji Ankara Nobel Tıp Kitabevi. 2012;469-82.

97. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. Maedica. Aralık 2010;5(4):286-91.

98. Maldonado I, Eid H, Rodriguez GR, Rillo OL, Barcat JA, Reginato AJ. Rheumatoid nodulosis: is it a different subset of rheumatoid arthritis? J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis. Ekim 2003;9(5):296-305.

99. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol. Ağustos 2005;53(2):191-209; quiz 210-2.

100. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis. Ağustos 2003;62(8):722-7.

101. Quan LD, Thiele GM, Tian J, Wang D. The Development of Novel Therapies for Rheumatoid Arthritis. Expert Opin Ther Pat. Temmuz 2008;18(7):723-38.

102. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, vd. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. Medicine (Baltimore). Mart 1990;69(2):69-80.

103. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. Dig Dis Sci. Şubat 2011;56(2):295-302.

104. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. Ann Rheum Dis. Ocak 1974;33(1):20-4.

105. Wisłowska M, Sypuła 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. Clin Rheumatol. 1998;17(5):369-77.

106. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Gianturco L, Giuffrida M, vd. The heart in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. Nisan 2010;9(6):414-8.

107. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, vd. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev. Şubat 2009;8(4):281-6.

108. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. Semin Arthritis Rheum. Haziran 2006;35(6):368-78.

109. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. Curr Rheumatol Rep. 09 Kasım 2017;19(12):79.

110. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, vd. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. Haziran 2010;62(6):1583-91.

111. Laria A, Lurati AM, Zizzo G, Zaccara E, Mazzocchi D, Re KA, vd. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. Front Med. 2022;9:837133.

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

113. 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. Rheumatol Oxf Engl. Haziran 1999;38(6):499-503.

114. Kato T, Hoshi K ichi, Sekijima Y, Matsuda M, Hashimoto T, Otani M, vd. Rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. Clin Rheumatol. Aralık 2003;22(6):475-80.

115. Anderson RJ. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory features. Klippel JH Primer Rheum Dis 12th Ed Atlanta Ed Arthritis Found. 2001;218-25.

116. Abdulqader Y, Al-Ani M, Parperis K. Rheumatoid vasculitis: early presentation of rheumatoid arthritis. BMJ Case Rep. 08 Kasım 2016;2016:bcr2016217557.

117. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. Rheumatol Oxf Engl. Mayıs 2014;53(5):890-9.

118. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. Curr Rheumatol Rep. Temmuz 2017;19(7):39.

119. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Şubat 1996;39(2):266-71.

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

121. 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. Ann Rheum Dis. Aralık 2002;61(12):1085-9.

122. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. Şubat 2005;64(2):196-201.

123. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Arch Intern Med. 14 Kasım 2005;165(20):2337-44.

124. 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. Rheumatol Oxf Engl. Temmuz 2002;41(7):809-14.

125. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, vd. 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. Rheumatol Oxf Engl. Aralık 2009;48(12):1557-9.

126. de Hair MJH, van de Sande MGH, Ramwadhdoebe TH, Hansson M, Landewé R, van der Leij C, vd. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. Mart 2014;66(3):513-22.

127. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, vd. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. Clin Rev Allergy Immunol. Şubat 2008;34(1):40-4.

128. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest. 01 Ocak 1998;101(1):273-81.

129. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. Ann Rheum Dis. Ağustos 2006;65(8):1110-2.

130. Yanık B, Külcü DG. Romatoid Artrit'te Yeni Tanısal Otoantikorlar. Romatizma/Rheumatism [İnternet]. 2008 [a.yer 11 Temmuz 2024];23(3). Erişim adresi: https://search.ebscohost.com.

131. Sizova L. Imaging Methods of Joint Damage in Early Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(1):64-7.

132. Taljanovic MS, Melville DM, Gimber LH, Scalcione LR, Miller MD, Kwoh CK, vd. High-Resolution US of Rheumatologic Diseases. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2015;35(7):2026-48.

133. Baker JF, Tan YK, Conaghan PG. Monitoring in established RA: Role of imaging and soluble biomarkers. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;29(4-5):566-79.

134. Resnick DL, Kransdorf MJ. Bone and joint imaging [İnternet]. Elsevier Health Sciences; 2004 [a.yer 11 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://books.google.com.tr/books/about/Bone_and_Joint_Imaging.

135. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, vd. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. Eylül 2010;62(9):2569-81.

136. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum. Eylül 2005;52(9):2625-36.

137. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, vd. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. Temmuz 2021;73(7):924-39.

138. Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. Curr Rheumatol Rep. Şubat 2013;15(2):306.

139. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, vd. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. Haziran 2020;79(6):685-99.

140. Silvagni E, Giollo A, Sakellariou G, Ughi N, D'Amico ME, Scirè CA, vd. One year in review 2020: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2020;38(2):181-94.

141. Thakur S, Riyaz B, Patil A, Kaur A, Kapoor B, Mishra V. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: An overview. Biomed Pharmacother. 2018;106:1011-23.

142. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, vd. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. Aralık 2013;72(12):1905-13.

143. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, vd. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year

experience from the FIN-RACo study. Arthritis Rheum. Temmuz 2004;50(7):2072-81.

144. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. Arthritis Rheum. Şubat 1992;35(2):138-45.

145. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, vd. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum. Eylül 2001;44(9):1984-92.

146. van Everdingen AA, Jacobs JWG, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JWJ. 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. Ann Intern Med. 01 Ocak 2002;136(1):1-12.

147. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, vad de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet Lond Engl. 13 Mayıs 1989;1(8646):1036-8.

148. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, vd. 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 Rheum. Mayıs 2002;46(5):1164-70.

149. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs. Temmuz 1995;50(1):137-56.

150. Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JYL, Hung LCT, vd. 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. Lancet Lond Engl. 12 Mayıs 2007;369(9573):1621-6.

151. Correction: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. Mart 2023;82(3):e76.

152. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editörler. Primer on the Rheumatic Diseases [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2008 [a.yer 12 Temmuz 2024]. Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-68566-3

153. Fontaine M. [Stannıus' Corpuscles And Ionıc (Ca, K, Na) Of The Interıor Envıronment Of The Eel (Anguılla Anguılla L.)]. Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci. 27 Temmuz 1964;259:875-8.

154. Deniz FSŞ, Eren G, Orhan IE. Flavonoids as Sirtuin Modulators. http://www.eurekaselect.com [İnternet]. [a.yer 20 Ağustos 2024]; Erişim adresi: https://www.eurekaselect.com/article/122787

155. Hussain MZ, Haris MS, Khan MS, Mahjabeen I. Role of mitochondrial sirtuins in rheumatoid arthritis. Biochem Biophys Res Commun. 20 Aralık 2021;584:60-5.

156. Tan M, Mao J, Zheng J, Meng Y, Li J, Hao J, vd. Mammalian STE20-like kinase 1 inhibits synoviocytes activation in rheumatoid arthritis through mitochondrial dysfunction mediated by SIRT3/mTOR axis. Inflamm Res. 01 Mart 2024;73(3):415-32.

157. Ma Z, Wang D, Weng J, Zhang S, Zhang Y. BNIP3 decreases the LPS-induced inflammation and apoptosis of chondrocytes by promoting the development of autophagy. J Orthop Surg. 28 Temmuz 2020;15:284.

158. Zhu L, Hao X, Cao J, Xie X, Wang H. BNIP3 deletion ameliorated enterovirus 71 infection-induced hand, foot and mouth disease via inhibiting apoptosis, autophagy, and inflammation in mice. Int Immunopharmacol. 01 Ekim 2020;87:106799.

159. Liu D, Shang H, Liu Y. Stanniocalcin-1 Protects a Mouse Model from Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Affecting ROS-Mediated Multiple Signaling Pathways. Int J Mol Sci. 12 Temmuz 2016;17(7):1051.

160. Du Q, Zhu B, Zhai Q, Yu B. Sirt3 attenuates doxorubicin-induced cardiac hypertrophy and mitochondrial dysfunction via suppression of Bnip3. Am J Transl Res. 2017;9(7):3360-73.

161. Farrugia M, Baron B. The role of TNF-α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. J Clin Transl Res. 10 Kasım 2016;2(3):84-90.

162. 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. Ann Rheum Dis. Eylül 2004;63(9):1079-84.

163. Yesin H. Romatoid Artrit Hastalarının Takibinde Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesinde Serum Beta 2 Mikroglobulin Düzeylerinin Önemi. T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.; 2020.

164. Rasulova G. Romatoid Artritli Hastalarda Kognitif Bozukluk ve Depresyon, Yorgunluk, Uyku ve Yaşam Kalitesinin Korelasyonu. T.C. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı; 2021.

165. Huang S, Chen Y, Wu J, Chi Y. Development and validation of novel risk prediction models of breast cancer based on stanniocalcin-1 level. Cancer Med. Mart 2023;12(6):6499-510.

166. Sengun S, Korkmaz H, Ciris M, Yüceer RO, Boyluboy SM, Kiran M. Diagnostic and prognostic value of Stanniocalcin 1 expression in papillary thyroid cancer. Endocrine. Ekim 2022;78(1):95-103.

167. Bai Y, Xiao Y, Dai Y, Chen X, Li D, Tan X, vd. Stanniocalcin 1 promotes cell proliferation via cyclin E1/cyclin-dependent kinase 2 in human prostate carcinoma. Oncol Rep. Nisan 2017;37(4):2465-71.

168. Duan Y, Cui C, Qiu C, Sun G, Wang X, Wang P, vd. Serum Autoantibodies against LRDD, STC1, and FOXA1 as Biomarkers in the Detection of Ovarian Cancer. Dis Markers. 2022;2022:6657820.

169. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, vd. Expression of stanniocalcin 1 as a potential biomarker of gastric cancer. Oncology. 2012;83(3):158-64.

170. Song J, Qian Y, Evers M, Nielsen CM, Chen X. Cancer Stem Cell Formation Induced and Regulated by Extracellular ATP and Stanniocalcin-1 in Human Lung Cancer Cells and Tumors. Int J Mol Sci. 25 Kasım 2022;23(23):14770.

171. Camerlingo C. Stanniocalcin 1 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting inflammation and apoptosis of myocardial cells [İnternet]. European Review. 2022 [a.yer 08 Ağustos 2024]. Erişim adresi: https://www.europeanreview.org/article/29070

172. Fernández-Torres J, Martínez-Nava GA, Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Mijares-Díaz F. Multifactor dimensionality reduction reveals a strong gene-gene interaction between STC1 and COL11A1 genes as a possible risk factor of knee osteoarthritis. Mol Biol Rep. Nisan 2020;47(4):2627-34.

173. Fan Y, Yang J, Xie S, He J, Huang S, Chen J, vd. Systematic analysis of inflammation and pain pathways in a mouse model of gout. Mol Pain. 03 Mayıs 2022;18:17448069221097760.

174. Zu B, Liu L, Wang J, Li M, Yang J. MiR-140-3p inhibits the cell viability and promotes apoptosis of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis through targeting sirtuin 3. J Orthop Surg. 02 Şubat 2021;16:105.

175. Kara M, Yolbaş S, Şahin C, Koca SS. Changes in sirtuin 2 and sirtuin 3 mRNA expressions in rheumatoid arthritis. Eur J Rheumatol. Haziran 2017;4(2):83-6.

176. Fan D dan, Tan P yu, Jin L, Qu Y, Yu Q hong. Bioinformatic identification and validation of autophagy-related genes in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 01 Mart 2023;42(3):741-50.

177. Hong Z, Wang H, Zhang T, Xu L, Zhai Y, Zhang X, vd. The HIF-1/ BNIP3 pathway mediates mitophagy to inhibit the pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol. 25 Ocak 2024;127:111378.

178. Deng R, Wang Y, Bu Y, Wu H. BNIP3 mediates the different adaptive responses of fibroblast-like synovial cells to hypoxia in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Mol Med Camb Mass. 11 Haziran 2022;28(1):64.

179. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. Ann Clin Lab Sci. 2004;34(4):423-6.

180. Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. Rheum Dis Clin North Am. Kasım 2009;35(4):731-4, vi-vii.

181. Jin C, Huang X, Hu Y, Xu B, Ma J. A Prospective Longitudinal Cohort Study of Serum Stanniocalcin-1 as a Potential Prognostic Biomarker of Severe Traumatic Brain Injury. Ther Clin Risk Manag. 2024;20:341-61.

182. Erkılınç G, Yüceer RO, Erdemoğlu E, Kaymak ZA, Darbaş ŞM, Bozkurt KK, vd. The expression of stanniocalcin-1, estrogen receptor and progesterone receptor in endometrioid endometrial cancer. Turk J Obstet Gynecol. Mart 2023;20(1):8-15.

183. Lou X, Hu D, Li Z, Teng Y, Lou Q, Huang S, vd. Associations of BNIP3 and DAPK1 gene polymorphisms with disease susceptibility, clinicopathologic features, anxiety, and depression in gastric cancer patients. Int J Clin Exp Pathol. 2021;14(5):633-45.

184. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 01 Mart 2021;320(3):C375-91.

185. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. Arthritis Res Ther. 05 Mart 2014;16(2):R61.

186. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. J Rheumatol. 01 Ağustos 2010;37(8):1582-8.

187. Sparks JA, Chen CY, Jiang X, Askling J, Hiraki LT, Malspeis S, vd. Improved performance of epidemiologic and genetic risk models for rheumatoid arthritis serologic phenotypes using family history. Ann Rheum Dis. Ağustos 2015;74(8):1522-9.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Formu

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/ 287
Konu : Etik Kurul Kararı

31.03.2022

Sayın: Doç. Dr. Hülya UZKESER
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Romatoid Artrit Hastalarında Serum Stanniocalcin-1, Sırt3 ve Bnıp3 Düzeyinin Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisinin Değerlendirilmesi"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. **Doç. Dr. Hülya UZKESER**

Yardımcı Araştırmacı :
1. Arş. Gör.Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ
2. Dr. Öğr. Üyesi Esra LALOĞLU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Doç. Dr. Hülya UZKESER**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Romatoid Artrit Hastalarında Serum Stanniocalcin-1, Sırt3 ve Bnıp3 Düzeyinin Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisinin Değerlendirilmesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 3 Karar No: 78**	**Tarih:**31.03.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof .Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Yasemin ÇAYIR
Üye

Prof .Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Prof.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.İbrahim KARABULUT
Üye

Doç.Dr.Ali AHISKALIOĞLU
Üye

Doç.Dr.Zeynep KARAMAN ÖZLÜ
Üye

Dr.Öğr.Üy.Sibel YILMAZ
Üye

Dr.Öğr.Üy.Mehmet GÖDEKLİ
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

EK-2. Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Romatoid Artrit hastalarında serum stanniocalcin-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi
Sorumlu Araştırıcının Adı: Doç. Dr. Hülya UZKESER
Diğer Araştırıcıların Adı: Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ

"Romatoid Artrit hastalarında serum stanniocalcin-1, SIRT3 VE BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni Romatoid Artrit hastalığınızın olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, FTR Anabilim Dalında, Doç. Dr. Hülya UZKESER sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Romatoid artrit (RA) kronik, inflamatuar ve sistemik bir otoimmün hastalıktır. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin RA gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Stanniocalcin-1'in, birçok hastalıkta farklı mekanizmalar üzerinden antiinflamatuar etkileri gösterilmiştir. Literatürde RA hastalarında serum stanniocalcin-1 düzeyini araştıran çalışma bulunmamaktadır, stanniocalcin-1'in hastalık aktivasyonu ile ilişkisi ve hastalığın patogenezindeki rolü bilinmemektedir.
- Çalışmamızın amacı; RA hastalarında serum stanniocalcin-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyini ölçüp; TNF-alfa ve IL-6 düzeyleriyle birlikte değerlendirerek bu markerların hastalık aktivasyonuyla ilişkisini belirlemek ve stanniocalcin-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeylerinin RA hastalarındaki yaşam kalitesi, hastalığın başlangıç yaşı, tedavi dozu gibi klinik değişkenler ve RF ve CCP değerleri, hemogram, CRP, sedimantasyon (ESH) gibi labaratuvar belirteçleri ile olası ilişkilerini saptamak.
- Çalışmamıza toplamda 130 gönüllü alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

- Çalışmaya katılmayı kabul ettiğinize dair onay verdikten sonra bir kere kan tahlili yaptıracaksınız.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmamızda kan tahlili verme sırasında kanama, morarma, tromboflebit gibi komplikasyonlar gelişebilmekle birlikte düşük oranda görülmektedir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Katılacağınız bu çalışma ile; Romatoid Artrit hastalarında serum stanniocalcin-1, SIRT3 ve BNIP3 düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesini sağlamış ve bilimsel veri elde edilmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF FTR Anabilim dalında, Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ' yi, 0537 867 25 62 numaralı telefondan ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi FTR bölümü adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3. SosyodemografıK ve Klinik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

1) Ad Soyad:

2) Grup:
1: Hasta **2:** Kontrol

3) Yaş:

4) Cinsiyet:
1: Erkek **2:** Kadın

5) Boy: 6) Kilo: 7) BMI:

8) Medeni Durum:
1: Bekar **2:** Evli **3:** Dul, boşanmış, ayrı yaşıyor

9) Kiminle yaşıyor?
1: Yalnız **2:** Ailesiyle **3:** Arkadaşlarıyla

10) Yaşadığı Yer:
1: Köy **2:** İlçe **3:** İl merkezi

11) Öğrenim Durumu:
1: Hiç okula gitmemiş
2: İlkokul mezunu
3: İlköğretim Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)
4: Lise Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)
5: Yükseköğrenim Mezunu(12-16 yıl arası öğrenim)
6: Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim(16 yıldan fazla süreli öğrenim)

12) Çalışma Durumu:
1: Çalışıyor 2: Öğrenci 3: Ev hanımı 4: Emekli 5:Çalışmıyor

13) Sosyoekonomik Düzey:
1: Düşük düzey gelir
2: Orta düzey gelir
3: Yüksek düzey gelir

14) Ailede(birinci dereceden akrabasında; anne, baba, kardeş veya çocuk) Romatoid Artrit öyküsü:
1: Yok **2:** Var

15) Sigara kullanımı var mı?
1: Hiç içmemiş **2:** bırakmış **3**: aktif smoker

16) Alkol kullanımı var mı?
1: Yok **2:** Var

17) Madde kullanımı var mı?
1: Yok **2:** Var:…….. (türünü belirtiniz)

18)Ek Hastalıkları ve kullandığı ilaçlar:
1) DM (……)
2) HT (……)
3) KVH (……..…)
4) DİĞER :……)

19) RA tedavisi için halen kullandığı ilaçlar ve dozları?
1:csDMARD……
2:bDMARD…….
3: tsDMARD……...

20)Sedim:

21)CRP:

22)Seroloji: 1:pozitif **2:**negatif

23) RF:

24)CCP:

25)TNF-alfa:

26) IL-6:

27) Serum Stanniocalcin-1:

28) Serum BNIP3:

29) Serum SIRT3:

30) DAS 28 sedim:

31)DAS 28 CRP:

32)Hastalık aktivitesi (DAS 28 CRP): 1:remisyon **2:**düşük **3:**orta **4:**yüksek

33) HAQ Skoru:

EK 4. HAQ

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?	❑0	❑1	❑2	❑3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Yürüme				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulanabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	❑0	❑1	❑2	❑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): _____