



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA,
AKCİĞER TUTULUMUNUN SERUM ANTI-CCP
DÜZEYLERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SONGÜL ÇILDAĞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

AYDIN-2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA,
AKCİĞER TUTULUMUNUN SERUM ANTI-CCP
DÜZEYLERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SONGÜL ÇILDAĞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

AYDIN-2009

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Engin GÜNEY olmak üzere Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. Hadi YAŞA, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Doç. Dr. Gürhan KADIKÖYLÜ, Doç. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç. Dr. Harun AKAR, Doç. Dr. Vahit YÜKSELEN, Doç. Dr. Nezih MEYDAN, Doç. Dr. Sabri BARUTÇA, Yrd. Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU, Uz. Dr. Mediha AYHAN, Uz. Dr. Adil COŞKUN, Uz. Dr. Handan YÜCETÜRK, Uz. Dr. Özgür TANRIVERDİ' ye,

Tez çalışmam süresince radyolojik değerlendirme konusunda yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Can Z. KARAMAN, Doç. Dr. Alparslan ÜNSAL' a,

Tez çalışmamda serolojik değerlendirme konusunda yardımcı olan Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neriman AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Berna GÜLTEKİN' e,

Asistanlığım süresince her türlü konuda ve her zaman desteğini gördüğüm, eşsiz bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım, Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK' e,

Tez çalışmamda hasta bilgilerinin toplanmasında ve tezimin yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Uz. Dr. Filiz YILDIRIM' a en içten dileklerle teşekkür ederim.

KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
YÇBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
RF	Romatoid faktör
Anti- CCP	Anti-cyclic citrullinated peptide
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
HLA	Human Lökosit Antijen
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
EBV	Ebstein Barr virüsü
IŞP	Isı Şok Proteinleri
Ig	İmmünglobulin
GM-CSF	Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü- β
CRP	C-reaktif protein
ARA	Amerikan Romatizma Birliği
MKF	Metakarpofalangeal
PIF	Proximal interfalangeal
MTF	Metatarsofalangeal
NSAII	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
MTX	Metotrexate

SSZ	Sülfasalazin
HCQ	Hidroksiklorokin
CQ	Klorokin
OB	Obliteratif bronşiolit
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GPI	Glukoz-6-fosfat izomeraz
AP	Anti-perinükleer faktör
AKA	Anti-keratin antikorlar
AFA	Anti-filagrin antikorlar
BİP	Ağır zincir bağlayıcı protein
GPI	Glukoz-6-fosfat izomeraz
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
ELISA	Enzyme- linked immunosorbent assay
HES	Hassas eklem sayısı
ŞES	Şiş eklem sayısı
GSD	Genel sağlık durumu
COX	Siklooksijenaz
HTLV	Human T hücre lenfotrofik virüs
EBV	Ebstein barr virüs
DMARD	Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) kronik poliartritle karakterize, etyolojisi bilinmeyen, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1). Temel olarak eklem tutulumu ile kendini gösterse de cilt, kalp, akciğer, göz ve sinir sistemi gibi eklem dışı doku ve organları da etkilemektedir. İlerlemiş vakalarda hastalık hemen her organ sistemini etkileyebilir. Eklem dışı bulguların sayısı ve şiddeti, hastalığın süresi ve şiddetiyle değişkenlik gösterir (2,3).

Akciğer tutulumu, romatoid artrit için iyi bilinen bir ekstraartiküler tutulum şeklidir ve infeksiyondan sonra ikinci ölüm sebebidir (4). Akciğer tutulumunda plevraya, parankime ya da hava yollarına ait çeşitli patolojiler görülebilir. Farklı çalışmalarda, kullanılan yöntemlere göre değişmekle birlikte, RA' da akciğer tutulum sıklığının %16-81 arasında olduğu bildirilmektedir (5). Direk akciğer grafisi RA' lı hastaların %2-5' inde anormal olabilir, ancak akciğer tutulumunu tanı için yeterince duyarlı değildir. Romatoid artrite bağlı akciğer hastalıklarının gösterilmesinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) daha duyarlı, noninvaziv bir tanı metodudur (6).

Romatoid artrit şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test romatoid faktördür (RF). Romatoid artritte RF' nin sensitivitesi %60-80 olmakla birlikte, diğer kollojen doku hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları, çeşitli kronik enfeksiyöz hastalıklar ve hatta bazı sağlıklı kişileri içeren birçok durumda pozitif bulunması nedeniyle spesifitesi düşüktür (7).

Son zamanlarda RA' lı hastaların %40-60' ında epidermal filagrine (filaman agregasyonu edici protein) karşı spesifik otoantikorlar tanımlanmıştır. Sitruilin, filagrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir. Son araştırmalarda sitrulinin, filagrindeki antijenik epitopun yapısal bir parçası olduğu gösterilmiştir. Siklik yapıda peptid içeren sitruline karşı gelişen antikorlar (anti-CCP; anti-cyclic citrullinated peptide) RA için yeni ve RF' den çok daha spesifik bir parametre olarak bildirilmektedir. Anti-CCP antikorları, çoğunlukla IgG sınıfındadır ve RA için %97 oranında spesifiktir. Hastaların %79' unda, hastalığın erken evrelerinde tespit edilebilir. Bu antikorlar, sitrulin içeren sentetik peptitlerin geliştirilmesi sayesinde ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle kolayca tespit edilebilmektedir (8,9). Bu çalışmanın amacı kronik inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artritte, akciğer tutulumunun serum anti-CCP düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile korelasyonunu belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit etyolojisi bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan, eklem ve çevresinde progresif yıkımla seyreden, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Genellikle klinik dalgalanmalarla seyreder ve tedaviye rağmen progresif eklem destrüksiyonu, deformite, disabilite ve hatta erken ölümlerle sonuçlanabilir. Hastalığın eklem dışı bulgularına da sıkça rastlanır ve bazen çok ciddi seyir gösterebilir (10,11).

Romatoid artrit, dünya üzerinde genel nüfusun yaklaşık olarak %0.5-1' ini etkiler. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür, ancak ileri yaşlarda bu oranın eşitlendiği bildirilmektedir. Romatoid artrit insidansı, yedinci dekada kadar yaşla birlikte artmaktadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Hastaların %80' i 35-50 yaş arasındadır (12-14).

2.1.2 Etyoloji

Romatoid artrit etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, buna rağmen genetik faktörler, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma ve stresin etyolojik rolleri araştırılmaktadır (11,12).

Genetik: Bazı otoimmün hastalıklarda genetik yapının rolü açık bir şekilde ortaya konmuştur. Romatoid artritte genetik yatkınlığın yaklaşık %30-50 kadarından HLA (human lökosit antijen) bölgesi sorumludur. Bununla beraber HLA ile RA arasındaki ilişkinin özellikleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (13,15).

Sınıf II major histokompatibilite kompleksi (MHC) alleli olan HLA-DR4 (DRB1 0401) ve ilişkili allellerin RA için temel genetik risk unsurları olduğu bilinmektedir. Farklı HLA-DR4 allellerinin β zincirinin 3. çok değişken bölgesinde, 70-74. pozisyonlarında bulunan aminoasitlerin ortak bir dizini paylaştığı görülmüştür. Ortak epitop olarak isimlendirilen bu bölgenin, RA' daki genetik yatkınlığa neden olabileceği düşünülmektedir. HLA-DR4'ün RA'ya katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine etkili olduğu iddia edilmiştir (11,16). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR7 gibi belirli HLA-DR allellerin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (17).

HLA genlerinin RA' da genetik yatkınlığın yalnızca bir kısmına katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Yani HLA kompleksi dışındaki genler de katkıda bulunmaktadır. Bunlar T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu ve immünglobulinin hem hafif hem de ağır zincirlerini kontrol eden genlerdir. Ayrıca tümör nekroz faktör (TNF) α ve interlekin (IL) 10 genlerindeki polimorfizmler ve kromozom 3 (3q13)' deki bir bölge de RA ile ilişkili bulunmuştur (17).

Cinsiyet ve Hormonlar: Romatoid artrit hastalarında hipotalamo-hipofiz-adrenal aks fonksiyonu, prolaktin sekresyonu ve sex hormon salınımında anormallikler saptanmıştır. Nörolojik sistemdeki nöropeptidler immün cevap ve hormonal hemostazı etkiler. RA' lı hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerinin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki olduğu, cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yükselme olmadığı saptanmıştır (18) .

Romatoid artrit, kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyet farkının temeli bilinmemekte, fakat bağışıklık işlevleri üzerine hormonal etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (11). Genelde östrojenin immün sistem üzerine (özellikle T lenfositlere) aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Hamilelikte RA' lı hastaların %75' inde iyileşme ve remisyon gözlenir. Ancak hamilelik sonrası olguların %80-90' ında olay tekrar alevlenmektedir (19).

Enfeksiyonlar: Romatoid artrit etyopatogenezinde en çok araştırılan viral ajan, Epstein Barr virüsüdür (EBV). Romatoid artritli hastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve anti-EBV antikor titreleri sağlıklılarından yüksektir. Yine bu hastaların EBV' ye karşı sitotoksik lenfosit yanıtları sağlıklılara göre azalmıştır. Bir diğer bulgu EBV' ye ait glikoprotein 110 adlı bir proteinle HLA DR4 antijenik bağlanma bölgesi arasında 5 aminoasitlik çapraz reaksiyondur. Ortak epitopu taşıyan hastaların bu çapraz reaksiyon nedeniyle EBV' ye tolerans gösterdikleri ve bu toleransın hastalık etyopatogenezini etkilediği öne sürülmüştür (20). Etiyolojide suçlanan virüsler arasında Human T Hücre Lenfotrofik Virüs (HTLV) Tip 1, Hepatit B Virüsü, Rubella, Parvovirüs B19 sayılabilir. Streptokoklar, Difterioidler, Mycoplazma ve Mycobacteria ise etiyolojide suçlanan bakterilerdir (21,22).

Isı Şok Proteinleri (İŞP): Bu proteinler tüm hücreler tarafından strese yanıt olarak sentezlenirler. Bakteriyel İŞP ile insan İŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler vardır ve bu benzerlik çapraz reaksiyona neden olabilir. İnflamatuvar artritlerde

sinovyal hücrelerin İŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmiştir (11).

Romatoid Faktör (RF): Romatoid faktör, Ig G molekülünün Fc fragmanına karşı oluşan genelde IgM tipinde antikorlardır. Standart laboratuvar testlerinde sağlıklı bireylerde serumda %5-10 oranında pozitif saptanabilir. Romatoid faktör başlangıç döneminde hastaların %70' inde pozitifdir. Spesifitesi düşüktür. Başlangıçtan itibaren varolan yüksek titrede RF pozitifliği ağır klinik seyir göstergesidir. Ancak etyolojide primer rolü olduğunu söylemek zordur. Romatoid faktörü kodlayan genler hakkında araştırmalar yapılmaktadır ve bu genlerin MHC' ye ilaveten RA' ya yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (11,23).

2.1.3.Patogenez

Romatoid artrit patogenezinde humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır (24).

Romatoid artrit patogenezinde başlangıç stimulus bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. Aktive olan bu hücreler interferon (IFN)- γ ve interlökin (IL)-2 gibi sitokinler salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. Aktive olan makrofajlardan IL-1 ve TNF α salgılanır. İnterferon- γ ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. Sınıf II MHC ve Fc reseptörleri ekspres etmeye başlarlar. İnterferon- γ , kollojen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (11).

CD4+T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immünglobulin (Ig) ve RF salgırlar. Salgılanan Ig' ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immun kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damar geçirgenliğini artırır, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosite ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Sonuçta sinovyum kaplayan hücrelerin sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu görülmektedir (25).

Hastalığın kronik fazında sinovyal tabakada hücre infiltrasyonu, sinovyal hücrelerde artış olmaktadır. Hücre artışı sonucu villöz oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşur. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollojenazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte erozyonlar başlar. Pannus, kartilajı harap ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Ayrıca subkondral kemik boyunca da ilerler ve bu bölge yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta eklemlerde zamanla deformiteler gelişmeye başlar (24).

2.1.4. Klinik

Romatoid artrit, sıklıkla 20-60 yaş arasındaki kişilerde görülür; ancak 35-50 yaşlarında pik yapar (26). Romatoid artrit en tipik başlangıç şekli, sinsi başlayan ağrı ile birlikte sabah tutukluluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişliktir. Hastalarda myalji, sabah tutukluluğu ve depresyonla giden prodromal dönem haftalar ve aylarca devam edebilir (27). Hastaların %8-15' inde akut poli veya monoartiküler başlangıç olabilir. Bu hastalarda simetrik tutulum daha azdır (28). Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ARA) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir. Bu kriterlerin duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %89' dur (29). (Tablo I)

Tablo I. 1987 ARA Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri

-
- 1- Sabah tutukluğu;** Eklem ve çevresinde 1 saattten fazla süren sabah tutukluğu
 - 2- 3 veya daha fazla eklemden artrit;** En az 3 eklemden hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovial sıvı artışı ile beraber olan artrit
 - 3- El eklemlerinde artrit;** El bileği, MKF ve PIF eklemlerinin en az birinde artrit
 - 4- Simetrik artrit;** Aynı eklem bölgesinde bilateral artrit
 - 5- Romatoid nodül varlığı ;** Kemik çıkıntılar üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
 - 6- Hasta serumunda romatoid faktör pozitifliği**
 - 7- Radyolojik değişiklikler;** Ön- arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni
-

*İlk dört kriter en az 6 hafta süreyle devam etmelidir.

**RA tanısı için 4 veya daha fazla kriterin olması gerekmektedir.

Romatoid artrit klinik aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır (30).

Erken Hastalık

Bu dönem henüz eklem hasarına bağlı klinik bulguların olmadığı ya da radyolojik olarak kemik erozyonlarının ve kartilaj kaybının görülmediği evredir. Erken evrede inflamasyon yoğundur, kemik erozyon oluşum hızı fazladır ve devam eden hastalık sonrası erozyon hızı platoya ulaşır (31,32). Bu evrede yakalanarak agresif tedavi başlanabilen hastalarda remisyon oranları daha yüksektir. Erken evrede bazı parametrelerin varlığı prognozun kötü olacağını gösterir (33-35). (Tablo II)

İlerleyici Hastalık

Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnataçlı poliartrite ek olarak radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları mevcuttur. Progresif tablo yavaş ya da hızlı olarak agresif bir seyir gösterir. Sonuçta her iki durumda da yıkıcı, sakatlık ile sonuçlanan bir tablo gelişir (3,36).

Geç Hastalık

Eklem hasarının oluştuğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evre için kullanılır. Hastalık süresi hastaların çoğunda uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır.

Tablo II. Kötü prognostik faktörler

Kontrol edilemeyen inataçlı poliartrit

Yüksek titrede RF pozitifliği

Anti-CCP varlığı

İmmün kompleks varlığı

Eklem dışı bulguların varlığı

HLA- DR4 ve HLA- DR*B1

Kadın cinsiyet

İleri yaş

Sinsi başlangıç

Fonksiyonel kapasitede ciddi kısıtlanma

Romatoid artritte değişik başlangıç şekilleri içinde klinik açıdan en önemli olanı sinsi, yavaş başlayan tipidir. Tablo netleşmediği için diğer sınıflandırılmamış artrit tiplerinden ayırmak ve tanı koymak güçtür. Bu yavaş gelişim sürecinde eklem spesifik hafıza kaydı yapılmış, eğitilmiş lenfositler çok daha fazla yayılma olanağı bulurlar. Böylece hastalığın kronikleşmesinde büyük rol oynarlar (37,38).

2.1.4.1. Eklem bulguları

En sık el eklemlerinde tutulum gözlenir. Metakarpofalangeal (MKF) ve proximal interfalangeal (PIF) eklemlerde lokal, simetrik şişlikler ortaya çıkar. Akut tabloda ellerde diffüz şişlikler olabilir (39). Hastalığın kronikleşmesi ile birlikte; MKF eklemlerinde volar subluksasyon ve ulnar deviasyon meydana gelir. Proximal interfalangeal eklemlerde 3 tip deformite gelişebilir; düğme iliği (Boutonniere), kuğu boynu ve PIF eklemlerde instabilite. Yine PIF eklemlerindeki sinovite bağlı efüzyonlar ya da yumuşak doku kalınlaşmaları parmaklara fuziform görünüm kazandırır (mekik parmak). Uzun süreli agresif sinovitte, rezorptif artropati gelişir. Ayrıca tendon kılıflarında gelişen romatoid nodüller parmağın fleksiyonda ağrılı kilitlenmesine neden olur.

Eklem dışı fleksör ve ekstansör tendon tutulumları görülür. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak gelişir. Karpal tünelin fleksör tenosinoviti median sinir kompresyonuyla Karpal Tünel Sendromuna sebep olur (3,40).

Dirsek, inflamasyonun en kolay tespit edildiği eklemlerden biridir. Eklem posterolateralinden ulnar sinir geçer ve bu bölgedeki sinovite bağlı olarak gelişebilen bası nöropatisi 4.-5. parmağın fleksör kaslarında zayıflığa neden olabilir (41).

Omuz eklemine tutulumu genellikle ilerleyici hastalıkta görülür. Hastalar ağrıları nedeniyle eklem kullanımını azalttıkları için kolayca donuk omuz sendromu gelişebilir (41).

Temporomandibuler eklem, erken dönemde tutulabilir. Hatta simetrik el eklem tutulumu ve temporomandibuler eklem tutulumunun beraber olması öncelikle RA' yı düşündürür (39).

Genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülen kalça tutulumu prognozu kötü yönde etkiler (40).

Diz eklemi hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Sinovial sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu Baker kisti oluşur. Fizyolojik valgusu olan olgularda eklem hasarı çok daha ağır olarak gelişir (3).

Ayak bilek tutulumunda, eklemler oldukça stabil olduğundan genellikle büyük bir sakatlık oluşmaz. Metatarsofalangeal (MTF) eklem tutulumu sıktır. Metatars başlarının plantar subluksasyonu sonucu PIF eklemlerde tetik parmak oluşur. Tersine PIF eklemler dorsal yönde protrüze olurlarsa çekiç parmak deformitesi gelişir. Hallus valgus deformitesi sıktır, hallus varus deformitesi de görülebilir. Ayak ağrısı oluşturan bir diğer neden de Tarsal Tünel Sendromudur (3,40,42).

Romatoid artritte torakal ve bel omurlarının tutulumu oldukça nadirdir fakat boyun omurları daha sık tutulur. C1' in transvers bağı, C2' nin odontoid cisminin stabilitesini sağladığından burada oluşacak sinovit ciddi bir C1-C2 instabilitesine neden olur (41).

2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular

Romatoid artrit, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır (3). Romatoid artritin eklem dışı bulguları, genellikle şiddetli aktif eklem hastalığı olan ve RF (+) olgularda daha sık görülür (43).

Deri tutulumu

Romatoid nodüller, RA' lı bireylerin %20-30' unda, genellikle basınca maruz kalan yerlerde ve eklemlerin extansör yüzeylerinde görülür (44). Genellikle RF pozitif ve ağır seyreden olgularda ortaya çıkar. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde daha çok görülen bu nodüller, hastalık remisyona girdiğinde kaybolabilir. Dirsek extansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu romatoid nodüllerin sık görüldüğü yerlerdir. Romatoid nodüller, başta akciğerler, skleralar ve kalp olmak üzere bir çok organda görülebilir (45,46).

Romatoid artritte ayrıca palmar eritem yaygındır, nadir olarak Raynaud fenomeni gelişir. Tırnak yatağı kapillerlerinde splinter hemorajiler görülebilir (3).

Kaslar ve kemikler

Romatoid artritte kas zayıflığı genellikle eklem inflamasyonuna sekonder kas atrofisine bağlıdır. D-penisilamin kullanımına bağlı polimyozit, hidrosiklorokin kullanımına bağlı nöromyopati, kronik kortikosteroid kullanımına bağlı kas atrofisi RA' da sekonder kas tutulumunun diğer formlarıdır (3,47). İnflamasyonlu eklem komşu kemikte ve inflamasyonlu eklemlere uzak kemikte sitokinlerin etkisiyle osteopeni görülebilir (48).

Kardiyak bulgular

Romatoid artrit seyrinde en sık görülen kardiyak bulgu perikardittir. Otopsi çalışmalarında hastaların %30' unda, ekokardiyografik çalışmalarda %50' sinde kalp tutulumu olduğu ve sadece %3' ünün semptom verdiği saptanmıştır (49). Miyokardiyal ve endokardiyal tutulumu da rastlanabilir. %15-20 vakada koroner arterit ve buna bağlı iskemik kalp hastalığı bulguları oluşur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RA' lı hastalarda dislipidemi bulunduğu ve erken ateroskleroz ile iskemik kalp hastalığı riskinin, normal topluma göre artmış olduğu gösterilmiştir (50).

Sinir sistemi

Genellikle periferik sinir sistemini etkiler. Mekanik nedenlere bağlı tuzak nöropatileri veya vaskülitte bağlı sinir tutulumları şeklinde karşımıza çıkar (50). Median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseoz dalı en sık etkilenir. Atlantoaksiyal ve servikal vertebra subluksasyonlarına bağlı ağrı ve myelopati görülebilir. Santral sinir sistem tutulumu olarak dura ve koroid pleksusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir (3,47) .

Göz

En sık göz tutulumu hastaların %10-35' inde görülen keratokonjonktivitis sikkadır. Semptomların şiddeti artritle uyumlu değildir (3,47). Bu bulgu RA veya diğer bağ doku hastalıkları ile birlikte görüldüğünde, sekonder Sjögren sendromu düşünülmelidir. Romatoid artritte, konjonktiva, episklera, sklera, kornea ve retina tutulabilir (51). Ayrıca RA' da kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Kortikosteroidde bağlı glokom ve katarakt, altına bağlı konjonktival ve korneal birikim, klorokine bağlı keratopati ve retinopati gelişebilir (3,47).

Hematolojik bulgular

En sık rastlanılan hematolojik değişiklik anemidir. Sıklığı hastalığın şiddetine, süresine ve aktivitesine bağlı olarak değişir (52). Genellikle kronik hastalık anemisi şeklinde karşımıza çıkar ve normokrom normositerdir. Ortamda bulunan sitokinlerin kemik iliğine olan etkileri dolayısı ile aneminin etyolojisini tam olarak tespit etmek mümkün değildir. Poliartiküler tutulumu olanlarda ve aktif hastalarda trombositoz görülebilir (50). Bazen ilaç kullanımı ve Felty sendromundaki hipersplenizme bağlı olarak trombositopeni görülebilir (3,47).

Gastrointestinal Sistem

Romatoid artritte özgül bir anormallik yoktur. Vaskülitte bağlı iskemik komplikasyonlar görülebilir. Kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAII) bağlı gastrik ve peptik ülser görülebilir (3). Aktif RA, karaciğer enzimlerinin özellikle ALP' nin yükselmesine neden olabilir. İnflamasyonun kontrol altına alınmasıyla enzim yükseklikleri normale döner. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı gelişebilen enzim yüksekliği ilaç kesilince normale döner, nadiren ciddi karaciğer yetmezliğine neden olurlar (47).

Renal Sistem

Romatoid artritte renal tutulum seyrek olmakla birlikte düşük derece membranöz nefropati, glomerulonefrit, vaskülit ve amiloidoz görülebilir. Ayrıca RA' da kullanılan altıntuzları, D- penisilamin ve NSAII gibi ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar sık olarak gelişmektedir (3,47,48).

Amiloidoz

Sıklığı incelenen populasyona göre farklılık gösterir. AA tipindedir. RA' da sekonder amiloidozun önemli bir özelliği primer amiloidozun aksine sinoviyal tutulum yapmamasıdır (50).

Vaskülit

Romatoid artritte sistemik vaskülit nadir görülür. Daha çok ekstremitelerin ve periferik sinirlerin küçük ya da orta çaplı arterlerinin inflamasyonu söz konusudur. Bazen organ vaskülitleri de olabilir. Vaskülitli hastaların büyük çoğunluğunda HLA DR4 pozitifliği vardır (53).

Felty Sendromu

Lökopeni özellikle nütropeni ve splenomegali, klasik klinik bulguları oluşturur. Bacaklarda ülserasyonlar, pigmentasyon artışı, enfeksiyonlara eğilimde artış ve kilo kaybı görülebilir (50).

Solunum Sistemi

Romatoid artritte akciğer tutulumu ilk olarak 1948 yılında Ellman ve Ball tarafından RA' lı 3 hastada tanımlanmıştır. O zamandan beri RA ve çeşitli akciğer komplikasyonları arasındaki ilişki pek çok yazar tarafından tanımlanmıştır. Romatoid artritlin gerçek prevalansını tespit etmek çok zor olsa da akciğer tutulumu için predispozisyon yaratan klinik durumlar çok iyi bilinmektedir. Bunların başlıcaları orta yaş, erkek cinsiyet, ciddi

destrüktif artrit, aşırı yüksek RF titreleri ve subkutan nodüllerin varlığı veya ekstraartiküler romatoid tutulumlardır (54). (Tablo III)

Tablo III. RA' da Akciğer Tutulumu

1. Plevra Tutulumu	a. Plörezi / plevral effüzyon	b. Pnömotoraks
2. Plöro-pulmoner nodüller	a. Pulmoner nodüller	b. Bronko-pulmoner fistül
3. Caplan Sendromu		
4. İnterstisyel akciğer hastalığı	a. İnterstisyel fibrozis	b. Pulmoner hipertansiyon
5. Havayolu tutulumu/ Obstruktif hastalık	a. Bronşektazi	b. Obliteratif bronşiolit
6. Pulmoner vaskülit		
7. İlaça bağlı akciğer hastalığı		

Plevra tutulumu

Plörezi en sık akciğer tutulumudur ve genellikle asemptomatik veya hafif seyirlidir. Hastaneye başvuranlar arasında %1, düzenli akciğer grafisi çekildiğinde %30 ve postmortem otopsi çalışmalarında ise %40-50 sıklıkla görülür. Hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkisizdir ve erkeklerde daha sık görülür. Plevral sıvı eksuda karakterindedir, hücre sayısı düşüktür, LDH ve protein miktarı artmış, glukoz ise azalmıştır. pH düşüktür, serum RF' sinden daha yüksek titrede RF içerir. Vakaların %25' inde efüzyon bilateraldir. Asemptomatik plevral efüzyonları tedavi etmeye gerek yoktur. Semptomatik olanlar ise torasentez, plöredezis ve kortikosteroidler ile tedavi edilebilirler (54-56). Nadir olmakla birlikte romatoid nodülün plevra boşluğuna rüptürü veya ilerlemiş akciğer hastalığının bir komplikasyonu olarak pnömotoraks gelişebilir. Yine nadir görülen diğer bir patoloji de nekrobiyotik romatoid nodüllerin rüptürüne bağlı geliştiği düşünülen spontan ampiyemdir (4,57).

Plöro-pulmoner nodüller

Sıklıkla multipl, bilateral, periferik yerleşimli nodüller şeklindedir ve boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişir. Subkutan nodülleri ve yüksek RF titreleri olan erkeklerde sıktır. Hastalar genellikle asemptomatiklerdir. Nodüller göğüs grafilerinin %1' inden daha azında, bilgisayarlı tomografide ise %22 oranında saptanırlar, benign bir gidiş izlerler. Bununla birlikte, RA' da lenfoma ya da akciğer kanseri insidansının

daha yüksek olmasından ötürü bazı yazarlarca sitolojik/histolojik doğrulama önerilmektedir. Nodüller pulmoner fonksiyonları bozmaz ve sekonder olarak enfekte olmadıkça ve/veya bronko-pulmoner fistüle neden olmadıkça tedaviye ihtiyaç yoktur (54,55,58).

Caplan Sendromu

Pulmoner nodüllerle beraber pnömokonyoz, Caplan sendromu adını alır. İlk defa 1953 yılında Caplan tarafından tanımlanmıştır. Nodüller inhale edilen kömür tozuna karşı hipersensivite reaksiyonu sonucunda gelişir. Histolojik olarak, nodülün santral kısmı, bazıları toz parçacıkları içeren makrofaj ve polimorfonükleer lökosit tabakaları ile çevrili nekrotik kollojenden oluşur (54,58).

İnterstisyel akciğer hastalığı

İnterstisyel akciğer hastalığı prevalansı diagnostik kriterlere göre değişir; göğüs grafilerinde %1-6 anormalliklere rastlanırken, göğüs grafisi normal olanlar da dahil olmak üzere solunum fonksiyon testinde %40 anormallik, histolojik olarak ta %80 anormallik izlenir. Bu bozukluk ilk olarak alveolar duvarlarda kronik inflamatuvar değişikliklerle başlar ve alveolar boşluklarda büyük mononükleer hücreler görülür. Hastalığın ilerlemesi ile fibrozise eğilim başlar, bazı alveollerde tıkanıklıklar gelişir ve bronşöller dilate olmaya başlar. Erken evrelerde etkilenen alanlar akciğerlerin bazalleridir ve daha ileri aşamalarda apeksler de etkilenir.

Hastalığın ilerlemiş formu olan difüz interstisyel fibrozis çoğunlukla subkutan nodülleri ve yüksek titrede RF pozitifliği olan hastalarda görülür. Ellili yaşlarda sinsi olarak öksürük ve/veya dispne ile başlar ve erkeklerde 2 kat fazla görülür. Ayrıca hastaların %70' inden fazlasında sigara öyküsü vardır (54,58).

Hava Yolu Tutulumu

Üst ve alt hava yolu hastalığı olarak 2 guruba ayrılabilir.

a) Alt hava yolu hastalığı: Daha sık görülen bronşektazi ve daha az görülen obliteratif bronşioliti (OB) içerir. Bronşektazi RA' lı hastaların %3' ünde görülür fakat klinik olarak sessizdir ve erkeklerde daha sıktır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi taraması yapılırsa, şiddetli RA' da prevalansı %20' ye kadar yükselebilir. Havayollarında dilatasyon, hastalığın işaretidir. Obliteratif bronşiolit, RA' nın primer özelliği olarak veya D-penisilamin gibi ilaçların tedavisine sekonder olarak gelişen nadir bir patolojidir (55,58).

b) Üst hava yolu hastalığı: Kriko-aritenoid veya larengeal nodüllerin gelişimiyle seyreden üst hava yolu obstruksiyonu şeklinde görülebilir. Disfaji, ses kabalaşması, kuru öksürük, konuşurken ağrı, yabancı cisim hissi ve solunum zorluğu olabilir (55).

Pulmoner Vaskülit

Pulmoner vaskülit, RA' da nadir olarak görülür. En çok etkilenen vasküler inflamasyon bölgesi deri olsa da vaskülit hemen her sistemi etkileyebilir. Hastalığın şiddetli seyrettiği ve RF düzeyleri yüksek olan hastalarda görülür. Fibrinoid nekroz, akciğerdeki romatoid vaskülitin tipik histolojik bulgusudur. Pulmoner hipertansiyon veya interstisyel akciğer hemorajisine neden olabilir ve prognozu kötüdür (56,58,59).

İlaça Bağlı Akciğer Hastalığı

Romatoid artritte metotrexatın (MTX) yaygın kullanımı sonucunda %3-18 olguda ilaç ile ilişkili pulmoner hastalık tespit edilmiştir. Klinik ve radyolojik özellikler nonspesifiktir. Metotrexat ile tedavi edilirken progresif akciğer hastalığı gelişen hastalarda, MTX'a bağlı akciğer hastalığından şüphelenilmelidir. Histolojik bulgular genellikle nonspesifik olmakla birlikte lenfositik infiltrasyon artışı MTX'a bağlı olabilir. Altta yatan akciğer hastalığı olan RA hastalarında MTX kullanımına bağlı akciğer hasarının geliştiğini göstermek güçtür. Bununla birlikte MTX kullanan hastalarda büyük oranda pulmoner rezerv azaldığında MTX tedaviden çıkartılmalı ve bir daha tedaviye eklenmemelidir. Pulmoner MTX toksisitesi hastalığın lenfositik komponentlerinden biri olup mortalite ile %15-20 ilişkili bulunmuştur. Acilen MTX tedavisinin kesilmesi ile kısmen veya tamamen geri dönüşümlüdür, steroid tedavisi başlanmalıdır. Sulfasalazin, altın tedavisi ve penisilamine bağlı pulmoner toksisite de bildirilmiştir (60-62).

Akciğer tutulumu saptanan RA' lı hastaların prognozu son derece değişkendir ve sadece az bir kısmında ölüme yol açan progresif solunum yetmezliği gelişir. Kesin histolojik tanı koymak, tedaviyi ve prognozu yönlendirmek için daha önceden invazif incelemeler gerekiyordu. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanımı ile akciğer tutulumunu noninvazif değerlendirmek mümkündür. Akciğer biyopsisindeki histopatolojik değişiklikler ile YÇBT' deki akciğer tutulum paternleri uygunluk göstermektedir (63-65). Direk grafide görülebilir bir lezyon gelişmeden önce YÇBT ile akciğer tutulumunu tespit etmek mümkündür ve tanisal doğruluğu direk grafiye göre daha yüksektir. Belirgin akciğer hastalığı olmayan RA' lı hastalarda bile YÇBT ile çeşitli derecelerde patolojik lezyonların sık olduğu gösterilmiştir. Bunun kısmen artrit nedeniyle hastanın aktivitesinin kısıtlanması sonucunda akciğer tutulumu bulgularının geç ortaya çıkması ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (64).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Hematolojik Bulgular: Anemi aktif RA' lı hastalarda yaygın bir bulgudur. Fakat çoğu hastada hemoglobin değeri 10 g/dl' nin altında değildir. Çoğunlukla normokromik normositer anemi vardır. Eritropoetin düzeyi artmıştır, fakat kemik iliğinin eritropoetine verdiği yanıt azalmıştır. Romatoid artritli hastalarda demir eksikliği anemisi de görülebilir (47,66). Aktif RA' da lökosit sayısı anlamlı derecede artmıştır. Aynı zamanda steroid kullanımına bağlı olarak ta migrasyon ve marjinasyon azaldığı için dolaşımda bulunan lökosit sayısı yüksek olarak saptanır. Ancak dolaşımdaki total lenfosit sayısı normaldir (3,40,67). Hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında belirgin bir ilişki söz konusudur. Trombosit sayısı hemoglobin düzeyine ters, lökositoya ve RF titresine paralel olarak yüksektir (68,69).

Akut Faz Reaktanları: Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artış gösterir ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir (70). Anemi, eritrosit yapısındaki değişiklikler, immünglobulinler ESH değerini değiştirebilirler. Plazma proteinlerinden fibrinojen, α 1-globulin ve α 2-globulinin arttığı durumlar, eritrositlerde agregasyona ve rulo formasyonuna neden olarak ESH'yi artırırlar. Fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle ESH, aktif inflamasyon geriledikten sonra da yüksek seyredebilir. Bu nedenle ESH' ye ek olarak C-reaktif protein (CRP) de bakılmalıdır (71). Hastalık aktivitesini belirlemede CRP' nin ESH' den daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir (3,67). Aktiviteyi belirleyen en uygun indikatör olmasının yanısıra inatçı yüksek seviyelerde seyretmesi eklem yıkımına ve eroziv hastalığa işaret eder, bu da daha erken ve agresif tedavinin başlatılmasını zorunlu kılar (72).

Fibrinojen, komplemanın C3 parçası, serum amiolid A ve P gibi akut faz reaktanları da RA' da artmıştır (3,67).

Biyokimyasal testler: Serum kolesterol düzeyi tipik olarak azalmıştır. Özellikle HDL ve LDL kolesterol düzeyinde azalma vardır. Trigliserid düzeyi de azalmıştır. Albümin düzeyi azalmıştır ve bu akut faz yanıtının bir bulgusu olarak azalmış üretimi yansıtır. Hastaların üçte birinde ALP yüksekliği rapor edilmiştir. Billuribin, AST ve ALT düzeyleri başka bir hepatik hastalık olmadıkça normaldir (66).

Sinovyal Sıvı Analizi: Sinovyal sıvı aktif hastalık sırasında artar; açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm^3 ' te 5000-50.000

arasında deęişir ve çoęunluęunu nötrofiller oluřturur. Genelde glukoz düzeyi serumdan dūřüktür. Müsin pıhtı deneyi bozuktur (3).

Serolojik ve İmmünolojik Bulgular: Romatoid artritte özellikle Ig M ve IgA olmak üzere Ig' ler artabilir. İmmünkompleksler ve krioglobulinler saptanabilir. Romatoid faktör, %70-80 oranında pozitifdir, nodüler ve ekstra-artiküler belirtilerin şiddeti ile korelidir. Romatoid faktör pozitifliği sağlıklı kişilerde %5 oranında, 65 yaşın üzerinde %10-20 oranında normalde bulunabilir. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılamaz. Kronik, inaktif vakalarda, kortikosteroid ve uzun etkili ilaç alanlarda RF titreleri düşebilir, hatta negatifleşebilir (70,73,74).

Romatoid artritte ayrıca ANA (%25-30), Anti Sm ve Anti dsDNA (%2-3), Anti RNP (%10), Anti SSa, Anti SSb, Antikeratin antikorlar (%26), Antiperinükleer antikorlar (%70-90), Anti kalpastatin, Anti RA33, Anti Sa, ağır zincir bağlayıcı protein (BİP), glukoz-6-fosfat izomeraz (GPI), anti-CCP gibi antikorlar da tanı kriteri olmamasına rağmen serum değerleri yükselen antikorlardır (3,67).

ROMATOİD ARTRİTE İLİŞKİLİ OTOANTİKORLAR

1.Romatoid Faktör

Romatoid faktör, IgG molekülünün Fc parçasına karşı gelişen antikorlardır. RF herhangi bir Ig yapısında olabilir. IgG RF, kendi kendini bağlama kapasitesi çok büyük immün komplekslerin oluşumu ile sonuçlanmakta, bu da immün sistemi güçlü bir şekilde aktive etmektedir (75). En sık görülenen Ig M' dir ve RA' lı hastaların %70-80' inde bulunur. Agresif eklem inflamasyonu olan olgularda anlamlı derecede sık görölmesine rağmen RF' nin RA semptomları ile doğrudan ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Klinik olarak aşıkar RA' sı olan hastaların %20' sinde RF negatif olabilir. Ancak RF, RA' ya spesifik değildir ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik romatizmal hastalıklar, çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kryoglobulinemi, parazitik hastalıklar ve hatta sağlıklı kişilerde de sıkça bulunur (76-78).

Romatoid artritte spesifik olmamasına rağmen RF pozitifliği, RA' nın prognozunun belirlenmesinde önemli bir belirteçdir. Romatoid faktör varlığı daha aktif hastalıkla ve kemik erozyonlarının gelişmesi ile ilişkilidir (77,78).

2.Anti-RA 33

Hassfeld ve arkadaşları (79), RA hastalarının serumlarında immunoblot yöntemiyle 33 kDa ağırlığında bir antijeni HeLa hücrelerinin eriyebilir çekirdeğinde bulmuşlardır. RA33 olarak tanımlanan bu antijen, RA hastalarının serumlarında %36, normal insan serumlarında %1 oranında tespit edilmiştir (80).

RA33 erken artrit için tanı belirteci olarak önerilebilir. Ancak RA33 antikoru/A2 proteini yalnızca romatoid artritli hastalarda bulunmaz. Sistemik lupus eritematozus (serumları incelenenlerin %25' inde) ve mikst konnektif doku hastalarının serumlarında (%40-60) da bulunabilir (81,82).

3.Antikalpastatin

Kalpainler kalsiyum bağımlı nötral sistein proteinazlarıdır. İnflame sinoviyumda ekstraselüler kalpain seviyelerinde artma rapor edilmiştir. Sinoviyal hücrelerden salınan kalpainler RA' daki kartilaj yıkımında rol oynayabilir (83,84).

Kalpastatin kalpainlerin doğal inhibitörüdür. Rekombinant proteinlerin immunoblot yöntemi kullanılarak, RA' da hasta serumlarının %45' inde kalpastatine karşı antikolar bulunur (85,86). Ancak SLE' de, miyozitlerde ve sistemik sklerozda da kalpastatine karşı antikolar bulunur. Kalpastatine karşı antikolar ilerlemiş kartilaj hasarına yol açan ve hastalığın ciddiyetine katkıda bulunan artmış kalpain aktivitesini gösterir (83,85,86).

4. RA ile ilişkili diğer otoantikolar

Romatoid artritli hastalarda çok sayıda otoantikör üretilmektedir, ancak bunların çoğu RA için spesifik değildir.

Antikollojen Tip II (anti-CII)

Kollojen antikollarının çeşitli tipleri tanımlanmasına rağmen Kollojen Tip II' ye karşı otoimmün reaksiyon baskın olarak görünmektedir. Antikollojen Tip II, RA' lı hastaların %30' unda ve HLA-DR4 pozitif kişilerde bulunur (87). Bu hastaların çoğunun eklemde bu antikollara ve anti-CII üreten B hücrelere rastlanır (88). Antikollojen Tip II' nin hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği veya hastalığın sonucunda ortaya çıkabileceği ikilemi açık değildir (87,75). Spesifitesinin düşük olduğu ve diğer otoimmün hastalıklarda (SLE %20, sistemik sklerozis %15, relapsing polikondritis %50 v.b.) ve infeksiyon hastalıklarında (lepra %50 v.b.) bulunduğu gösterilmiştir (89,90).

Fibronektin

Fibronektin kollojen, fibrin, heparin ve çeşitli yüzeyel adezyon molekülleri arasında etkileşim gösteren dimerik glikoproteindir. Konnektif doku matriksinde ve epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Ayrıca (soluble formu) plazma ve diğer vücut sıvılarında da bulunur. Fibronektin antikoru RA' lı hastaların yaklaşık %14' ünde bulunur ve düşük spesifite gösterir (91).

Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA)

Lokalizasyonlarına bağlı olarak iki gruba ayrılırlar; sitoplazmik ANCA ve perinükleer ANCA. Romatoid artritli hastaların üçte birinden fazlasında saptanabilirler. Diğer otoimmün durumlarda ve çeşitli infeksiyon hastalıklarında da saptanabilirler (92).

Nonhiston kromozomal protein HMG1 ve HMG2'ye karşı otoantikolar

Romatoid artritli hastaların %25-40'ında saptanabilir. Ancak benzer sıklıkta SLE, sjögren sendromu ve sklerodermalı hastalarda da rapor edilmiştir (93).

Antifosfolipid ve kardiyolipine karşı benzer antikolar

Yalnızca otoimmün hastalıklarda (RA' da %4-49, SLE' de ~%40) bulunmaz, bir çok infeksiyon hastalığında da saptanabilir (sfiliz %75, lepra %67). Romatoid artritte görülme sıklığı hasta seçimine ve tespit metoduna göre büyük değişiklikler (%4-49) göstermektedir (94).

RA İÇİN SPESİFİK OTOANTİKORLAR

1. Sa protein

Sa antijeni oldukça yüksek spesifitesi ile RA' lı hastaların %40' ında saptanan bir antikordur. Bu antikoların sensitivitesi (%23) düşük olsa da hastalığın erken evrelerinde saptanabilirler. Bu antikor 48-50 kDa ağırlığında bir proteindir ve esas olarak insan plasentasından açığa çıkar. Menard ve arkadaşlarının açıkladığı gibi, insan dalağı ve RA pannus dokusunda da saptanmıştır, ancak hücre kültürlerinde yoktur. Sa, vimentin proteinin orta filamentlerinin sitrüllinlenmesinden oluşmaktadır (hücre kültürlerinde, vimentin normal olarak sitriline değildir) (94).

2.Ağır zincir bağlayıcı protein

p68 proteinine karşı gelişen antikordur. Son zamanlarda ağır zincir bağlayan protein (BİP) olarak tanımlanmıştır. Romatoid artritli hastalarının %64' ünde bulunur ve hastalık için yüksek spesifite gösterir. Normal dokularla karşılaştırıldığında RA' lı sinovyal dokulardan daha fazla salgılanmaktadır (94).

3. Glukoz 6 fosfat izomeraz

Glukoz-6-fosfat izomeraz (GPI) enziminin RA için yeni bir otoantikor olduğu son zamanlarda tanımlanmıştır. Bu antikordur romatoid artritli hastaların %64' ünde saptanabilirken kontrollerde saptanamaz. İlginç olarak anti-GPI antikordur, T hücre reseptör-transgenic farelerde de bulunur. Fare model sistemlerinde GPI, B ve T hücreleri için otoantijen vazifesi görmektedir ve anti-GPI' nin pasif transferi sağlıklı hayvanlarda artrite neden olmaktadır. Anti-GPI titresi, RA serumları ile karşılaştırıldığında, RA sinovyal sıvısında daha yüksektir (95).

4. Anti-sitruiline protein antikordur

Bu grup içinde yer alan antikordur;

- Antiperinükleer faktör (APF)
- Antikeratin antikordur (AKA)
- Antifilaggrin antikordur (AFA)
- Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti- CCP)

Romatoid artritli hastalarda ilk kez 1964 yılında farklılaşmış bukkal mukoza hücrelerinin sitoplazmalarındaki keratohyalin granüllerin içinde bulunan protein komponentine karşı yüksek spesifiteli antikordur tanımlanmıştır. Bukkal mukoza antijeninden perinükleer faktör olarak bahsedilmekte ve buna karşı gelişen antikordur da antiperinükleer faktör olarak (APF) bilinmektedir (96). Sensitivitesi %49-91 ve spesifitesi %73-99 arasında değişmektedir. Pratik zorluklar nedeniyle APF asla popüler olamamıştır. Nedeni ise, yüzde birkaç vakada bukkal mukoza hücrelerinin yeteri kadar perinükleer faktör içermesi, antikor aktivitesinin yalnızca indirekt immünofloresan ile ölçülebilmesi ve bazen test sonuçları hakkında yorum yapmanın çok zor olmasıdır (97).

Antikeratin antikordur (AKA), ilk olarak 1979 yılında tanımlanmıştır (98). Sıçan özefagus mukozasının korneum tabakasına karşı gelişen bir antikordur. Antikeratin antikordur

%88-99 spesifite ile RA serumlarının %36-59' unda indirek immüno Floresan yöntemiyle saptanır. Çeşitli çalışmalarda APF ve AKA antikorların hedefinin benzer antijen olan epitelyal filaggrin proteini olduğu gösterilmiştir (94).

Filaggrin, epitelyal hücrelerin sitoskeletal yapılarının organizasyonunda bulunur. Büyük, ileri derecede fosforlanmış prekürsör proteini olan profilaggrin şeklinde sentezlenir. Epitelyal hücrelerin farklılaşması sürecinde profilaggrin kısmen defosforlanır ve proteolitik olarak 10-12 filaggrin subünitesine ayrılır. Sonuçta arjinin rezidülerinin yaklaşık %20' si enzimatik olarak sitrulin rezidülerine dönüşür. Arjinin aminoasidinin nötral sitrulin rezidüsüne dönüşümü, peptidil arjinin deiminaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Bu dönüşümün filaggrin otoantijenitesi için zorunlu olduğu gösterilmiştir (99-101).

İmmunoblot yöntemi ve ELISA kullanılarak filaggrine karşı antikorların (AFA) saptanabilmesi için insan derisinden filaggrin purifiye antijen geliştirilmiştir. Vincent ve arkadaşları %99 spesifite ile RA serumlarının %41' inde AFA saptamışlardır (102).

Antifilaggrin antikor ELİSA testi, RF negatif ve eroziv vakaların %45' inde saptanır. Özellikle çok sayıda eroziv eklemi olan kişilerde bulunur. Antifilaggrin antikor, APF ve anti-CCP gibi erken hastalıkta bulunur ve yüksek AFA seviyeleri hastalığın ciddiyeti ile koreledir (103,104).

Antifilaggrin antikor testinin bir dezavantajı saf ve kapsamlı sitrulin içeriğini çoğaltarak antijen preparatı elde etmenin zorluğudur. Shellekens ve arkadaşları antijen olarak sitriline peptitler kullanıldığında bu problemin olmadığını göstermişlerdir. Testlerin geliştirilmesinde ve basitleştirilmesinde, RA otoantikorlarının heterojen popülasyonunda tanımlanan üç boyutlu yapısı korunan tek siklik peptit kullanılabilir (9). Son zamanlarda tanımlanan bu anti-CCP testi aşırı yüksek spesifiteye (~ %98) ve makul bir sensitiviteye (%68-75) sahiptir. Anti-CCP antikorları RA' da çok erken evrede saptanabilir, sensitivitesi biraz düşüktür (%40-60) (1,105). Eroziv ve noneroziv RA arasında yüksek ayırıcılık gücüne sahip ve iyi bir prognostik belirteç olarak görünmektedir. Anti-CCP antikorları pozitif RA hastalarında, anti-CCP negatif olanlara göre önemli derecede fazla radyolojik hasar meydana gelmektedir (107-108).

Antifilaggrin antikorlar RA pannus dokusu içinde bulunan lokal plazma hücrelerince yapılır ve bunlara karşı serumda yüksek oranda IgG gelişir. Anti-CCP antikorları pozitif RA hastalarının sinovyal sıvılarında B hücreleri, spontan olarak anti-CCP üretirler. Periferik kan B hücreleri ya da anti-CCP negatif RA hastalarının sinovyal sıvılarındaki B

hücrelerinde anti-CCP üretimi gözlenmez. Bu bulgu RA' lı hastalarda CCP' nin antijen kullanan maturasyonunun inflamasyon sahalarında bulunan spesifik B hücrelerince gerçekleştirildiğini göstermektedir (109,110).

RA ERKEN TANISINDA ANTI-CCP' NİN ROLÜ

Anti-CCP, antikeratin antikoru ve antiperinükleer faktörün de bulunduğu antifilaggrin antikoru ailesinin bir üyesidir. Yapılan çalışmalarda APF ve AKA' ya benzer yüksek spesifitesi olduğu ve immüno Floresans prosedürden kaynaklanan standardizasyon problemlerini engellediği gösterilmiştir. Anti-CCP antikorumun ELISA yöntemi kullanılarak kolaylıkla saptanmasıyla, APF ve AKA testlerindeki sonuçların ölçümü ve ölçümlerin standardizasyonuna ait çoğu problem engellenmiştir (95,111,112).

Birinci jenerasyon anti-CCP, RA ile ilişkili otoantikordlarda üç boyutlu sabit yapı olarak tanımlanmıştır (anti-CCP1). İkinci jenerasyon anti-CCP (anti-CCP2), ELISA substrat optimalizasyonu ile anti-CCP1' den geliştirilmiştir ve daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu için günümüzde daha sık olarak kullanılmaktadır (113).

Romatoid artrit erken dönemlerinde klinik semptomlar hafif ya da nonspesifiktir ve hastalar ACR RA kriterlerini tam olarak sağlayamazlar. Bu yüzden anti-CCP gibi hastalığa spesifik otoantikorumun bulunması tanı ve tedavi açısından önemlidir. Anti-CCP RA' nın başlangıç döneminde (ilk semptomlardan 3-6 ay sonra) hastaların %50-60' ında bulunur. Anti-CCP' nin spesifitesi RA gelişmemiş sınıflandırılmamış artrit formlarına bakıldığında %95-98' lere ulaşır. Anti-CCP, artrit başlamadan yıllar önce serumda tespit edilebilir. CCP2 kullanılarak yapılan bir çalışmada, 3 yıllık takip sonunda sınıflandırılmamış poliartritli hastalardan anti-CCP pozitif olanların %93' ü, anti-CCP negatif olanların %25' i RA' ya progresyon göstermiştir (114,115).

Çeşitli çalışmalarda anti-CCP pozitif erken RA hastalarında negatif olanlara göre daha fazla eroziv hastalığın geliştiği gösterilmiştir. Romatoid artrit tanısı için RF ve anti-CCP' nin birlikte bulunmaları çok daha yüksek sensitivite gösterir, fakat spesifite de böyle bir uzlaşma yoktur (116-118). Ayrıca anti-CCP pozitif hastalarda negatif olanlara göre önemli derecede daha fazla radyolojik hasar ortaya çıktığı gösterilmiştir. Schellekens ve arkadaşları 2 yıllık takip sonunda anti-CCP pozitif RA hastalarında eroziv hastalık için pozitif prediktif değeri %91 olarak hesaplamıştır (100).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

Romatoid artritli hastalarda çoğunlukla ilk 2 yıl içerisinde radyografik hasar gözlenir (119). El ve ayak küçük eklemlerini çevreleyen yumuşak dokudaki difüz şişlik hastalığın erken bulgularındandır. Diz, dirsek, omuzdaki bursalara ait tutulumlar da asimetrik yumuşak doku şişliği şeklinde gözlenebilir. Romatoid nodüller, direk grafilerde nonkalsifiye, eksantrik yumuşak doku şişliği olarak görülür ve bazen komşu kemikte yapmış olduğu basıya bağlı erozyonlar tespit edilebilir. Diğer bir radyografik değişiklik ise pannusa bağlı eklem kıkırdağının yıkılması sonucunda oluşan eklem aralığı kaybıdır. Ankiloz ise en sık el ve ayak bileğinde görülür.

Subkondral kistik lezyonlar, kemik erozyonları da RA' nın diğer bir radyografik bulgusudur (3,120). Çoğunlukla tendonlarda ve ligamentlerde bozulma, deformiteler ve instabiliteler (buttonier ve kuğu boynu deformitesi, MKF eklemlerde unlar deviasyonlar, MTF eklemlerinde fibular deviasyonlar) görülebilir (3,67).

Başlangıçta periferik küçük eklemlere komşu kemiklerde sınırlı osteoporoz ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak ve immobilizasyon nedeniyle aksiyel ve apendiküler sistemde generalize osteoporoz şeklinde gözlenebilir (35).

2.1.7. TEDAVİ

Son yıllarda hastalığın tedavisinde rol oynayan immünolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla tedaviye yaklaşım radikal değişikliklere uğramıştır. Günümüzde hastalığın sadece morbiditeyi değil mortaliteyi de artırdığı gösterilmiştir (50). Fonksiyonel durumu ileri derecede bozulmuş RA' lı hastaların prognozu, 3 damar koroner arter hastalıklı veya evre IV Hodgkin hastalıklı kişilere benzer (121-123).

Romatoid artrit tedavisinde öncelikli hedefler eklem hasarının ve fonksiyon kayıplarının engellenmesini içermelidir. İlk 2 yıl içerisinde hastaların %60' ında eklem erozyonu geliştiği gözönüne alındığında temel etkili ilaçların (DMARD) ilk 3 ay içerisinde başlanması büyük önem taşımaktadır (124).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Romatoid artrit tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, eklem fonksiyonlarını düzeltmek için salisilatlar, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya selektif siklooksijenaz 2 (COX) inhibitörleri yer alır. Bu ilaçların analjezik ve

antiinflamatuvar etkileri vardır ancak hastalığın doğal seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılamazlar (125,126).

Kortikosteroidler

İnflamasyon bulgularının baskılanmasında oldukça etkili olan kortikosteroidler, uzun etkili ilaçların etkileri başlayana kadar, yakınmaları kontrol altına almada yararlı etki gösterirler. Hastaların büyük çoğunda <10 mg prednizolon eş değeri dozda kortikosteroid kullanmakla yeterli etki sağlanabilmektedir (124,126). Düşük dozda kortikosteroid tedavisinin temel etkili ilaçlar gibi radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığını gösteren veriler de bulunmaktadır (127).

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar

Tüm RA hastalarına tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içerisinde hastalığı modifiye edici bir ilaç başlanmalıdır. En sık kullanılan ilaçlar hidroklorokin, sülfasalazin, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanlardır. Daha az olarak azotioprin, altın tuzları, D-penisilamin ve siklosporin kullanılır. Hastalık modifiye edici ilaçlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde değişiklik yapar, radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (126).

Hastalık modifiye edici ilaçlar, yüksek doz veya kombine tedavi ile ilişkili toksik yan etkilerden korunmak için RA' lı hastalarda dikkatli kullanılmıştır. Bununla birlikte randomize kontrollü birkaç çalışma RA' da optimal sonuçlara ulaşmak ve hastalık aktivitesini etkili olarak kontrol etmek için erken ve agresif tedavi yaklaşımının temel olduğunu göstermiştir (128).

Metotreksat

Etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle en sık kullanılan temel etkili ilaç metotreksattır (MTX). MTX klinik olarak hastalığı iyi bir şekilde kontrol altına alırken, radyolojik ilerlemeyi de yavaşlatır. Dozu oral kullanımda 7,5 mg/haftadan, 25 mg/haftaya kadar artırılabilir. Daha yüksek dozlarda parenteral kullanım tercih edilmelidir. Folik asit antagonisti olan MTX tedavisi sırasında alkol alımının kısıtlanması ve folik asit desteği önerilmektedir (129).

Sülfasalazin

Sülfasalazin (SSZ) emniyetli kullanım ve yan etkisinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir. Günlük 0,5 gr ile başlanılıp haftalık doz artımı yapılarak 2-3 gram dozlara ulaşılır (130).

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ) ve klorokin(CQ) özellikle romatoid faktör negatif, akut faz yanıtı düşük, iyi seyirli, hafif RA gurubunda monoterapi olarak tercih edilirler. Fonksiyonel yanıt olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte radyolojik ilerlemeyi durdurdukları gösterilememiştir. Özellikle 400 mg/gün dozun altında görme kaybına yol açan retinopati nadir olarak bildirilmiştir (131).

Leflunomid

Primidinlerin sentezinde rol alan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Antiproliferatif etkili leflunomid, RA patogenezinde rol oynayan T hücre proliferasyonunu önler. Hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonu önlemede MTX' e benzer etkili bulunmuştur (126,132).

Romatoid artrit tedavisinde temel etkili ilaçların tek başına kullanımı, klinik bulguların baskılanmasında ve radyolojik hasarın durdurulmasında genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle çeşitli kombinasyonlar sık olarak uygulanmaktadır. Kombine tedavi tek ilaçla başlayıp, tedavinin yetersiz kalması durumunda yeni ilaçların eklenmesi (step-up yaklaşımı) şeklinde veya erken dönemde kombine tedavi ile başlayıp, remisyon sağlandıktan sonra kombinasyondan ilaç azaltma (step-down) şeklinde düzenlenebilir. MTX+HCQ+SZZ kombinasyonunun yan etki artışı olmadan ilaçların tek tek kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir. MTX' e dirençli olgularda MTX' in siklosporin, leflunomid ve anti TNF ile kombinasyonlarının daha başarılı olduğu gösterilmiştir (126,130).

Biyolojik Ajanlar

Tümör nekrotizan faktör, RA patogenezinde kritik rolü olan bir sitokindir ve TNF etkisini bloke eden ilaçların kullanılması RA tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Anti TNF ilaçların, temel etkili ilaçlara dirençli RA' lı hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi sağladığı görülmüştür. Etanercept TNF reseptör füzyon proteinidir. TNF α ' ya bağlanarak TNF α ' nın reseptörlerine bağlanması bloke eder. Adalimumab ve İnfliksimab ise TNF α ' ya yönelik monoklonal antikordlardır (129). Anti-TNF ilaçların, temel etkili ilaçlarla yeterli süre ve dozda tedaviye rağmen aktif hastalığı olanlarda kullanılması önerilmektedir. Anti TNF ilaçların MTX ile birlikte kullanımında etkinlik artmaktadır. TNF α blokerlerinin ciddi enfeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonları gibi yan etkileri bulunmaktadır (133).

Anakinra, rekombinan interlökin-1 reseptör antagonistidir. Tek başına ya da MTX ile kombine kullanılabilir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem

hasarının hızını da azalttığına dair çalışmalar vardır. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (134).

Son zamanlarda bu tedavilerin dışında IL-6 reseptörünü bloke eden, B hücre yüzeyinde CD20' yi bloke eden ve CTLA-4 Ig içeren biyolojik ajanlar da tedavide kullanılmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, 1987 ARA klasifikasyon kriterlerine göre (Tablo I) RA tanısı almış toplam 49 hasta dahil edildi. Hastaların 42' si kadın, 7' si erkekti. Hastaların yaş ortalaması $55,86 \pm 13,31$ idi. Hastaların çalışmaya alınmasında yaş ve cinsiyete yönelik bir kısıtlama yapılmadı.

Hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra dosya bilgileri incelendi. Hastalar, dosya bilgilerinden edinilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tetkiklerine göre akciğer tutulumu olan (24 hasta) ve akciğer tutulumu olmayan (25 hasta) şeklinde iki gruba ayrıldı. Akciğer tutulumu olan hastaların patolojik YÇBT bulguları kaydedildi.

Tüm hastaların solunum fonksiyon testleri incelenerek FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 oranları kaydedildi. Yine dosya bilgilerine başvurularak hastaların RF, ESH değerleri kaydedildi. Hastalık aktivitesi, DAS 28 ve Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile yapıldı. Hastalık aktivitesinin DAS 28 ile değerlendirilmesinde eklem muayenesinde 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MCP eklem, 10 PIF eklem, 2 diz eklem hassasiyet ve şişlik yönünden değerlendirildi. Hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) hesaplandı. DAS 28 skorlaması için eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve genel sağlık durumu (GSD) da gerekli olup aşağıdaki formül kullanıldı. Tüm bu parametreler DAS 28 için özel olarak hazırlanmış hesap makineleri kullanılarak sabit bir formülle hesaplandı.

$$\text{DAS 28} = (0,56 \times \sqrt{\text{HES}}) + (0,28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0,70 \log \text{ESR}) + (0,014 \times \text{GSD})$$

2.6' dan küçük değerler remisyon, 2.6-3.2 arası değerler düşük klinik aktivite, 3.2-5.1 arası değerler orta klinik aktivite, 5.1' in üzeri değerler ise yüksek klinik aktivite varlığı olarak kabul edildi (135,136). (Tablo IV)

Tablo IV. DAS 28 değerlendirme

<2.6	Remisyon
2.6-3.2	Düşük klinik aktivite
3.2-5.1	Orta klinik aktivite
>5.1	Yüksek klinik aktivite

Genel sağlık durumu değerlendirmek için ise kullanılan ölçekte hastanın o anki sağlık durumunu ifade etmesi amacıyla 0-100 arası bir noktaya işaret konulması istenildi. 0= ağrı yok, 100= dayanılmaz ağrı olarak işaretlendi. Hastanın işaretleğiği nokta GSD olarak kullanıldı.

Stanford Sağlık Değerlendirme Anketinde ise hastalara bir önceki hafta boyunca giyinme ve kuşanma, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve aktiviteleri değerlendiren sorular soruldu. 0= hiç zorlanmadan, 1= biraz zorlanarak, 2= çok zorlanarak, 3= yapamıyorum şeklinde puanlar verildi ve toplam puanlar kaydedildi. Bu aktiviteleri gerçekleştirme için kullandıkları aletler ve başkalarından yardım alarak gerçekleştirdikleri aktiviteler soruldu.

Tüm hastaların el grafileri aynı gözlemci tarafından, hastaların sadece yaş ve cinsiyeti hakkında bilgi verilerek fakat klinikleri hakkında bilgi verilmeden yorumlandı. Sharp-van der Heijde Metoduna göre el grafilerinin yorumlanmasında her bir el için 16 eklem bölgesinde darlık, 15 eklem bölgesinde erozyon değerlendirildi. Erozyon için; 0= erozyon yok, 1= küçük erozyon, 2= geniş erozyon, 3= orta hattı geçen geniş erozyon şeklinde, darlık için; 0= normal, 1= fokal veya minimal, 2= jeneralize (eklem aralığının > %50), 3=jeneralize (eklem aralığının <%50) veya sublüksasyon, 4= ankiloz veya tam lüksasyon şeklinde skora yapıldı. Erozyon ve darlık için toplam puanlar kaydedildi.

Anti-CCP antikoları, ADÜ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. Hasta kanları 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendikten sonra serumları ayrıştırıldı ve testler çalışılana kadar serumlar -20°C'de bekletildi.

Anti-CCP, ELISA IgG kiti ile üretici firma önerilerine göre aşağıdaki basamaklarda çalışıldı.

Serumlar örnek tamponu ile 1:101 oranında sulandırıldı.

ELISA kuyucuklarına kalibratörler, kontroller ve sulandırılmış serumlardan 100'er µl eklendi ve oda ısısında 60 dakika inkübe edildi.

1) Kuyucuklar yıkama tamponu ile 3 kez yıkandıktan sonra 100'er µl enzim konjugat (peroksidaz işaretle anti-insan IgG) eklendi ve oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.

2) Her kuyucuğa 100'er µl durdurma solüsyonu eklendi ve spektrofotometrede 450 nm'de değerlendirildi.

3) >5 RU/ml üzerinde değere sahip örnekler pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak sunuldu. Niteliksel verilerin karşılaştırılması Fisher's Exact Ki-Kare testi ile, normal dağılım göstermeyen parametrelerin guruplar arası karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı.

BULGULAR

Yaşları 23 ile 96 arasında değişen (ortalama: $55,86 \pm 13,31$) 42' si kadın (%85,7), 7' si erkek (%14,3) toplam 49 romatoid artrit tanılı hasta değerlendirildi. Hastalık süresi 17 hastada (%34,7) 0-2 yıl, 32 hastada (%65,3) 2 yıldan fazla idi. (Tablo V)

Tablo V. Hastaların demografik özellikleri

	Hasta sayısı (n= 49)
Kadın / erkek sayısı	42/7
Ortalama yaş	$55,86 \pm 13,31$
Hastalık süresi (0-2 yıl)	17
Hastalık süresi (2 yıl üstü)	32

Cinsiyete göre akciğer tutulum sıklığına bakıldığında toplam 42 kadın hastanın 20' sinde (% 47,6), toplam 7 erkek hastanın 4' ünde (%57,1) akciğer tutulumu saptandı. Erkek cinsiyette akciğer tutulum sıklığı daha fazla gibi görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,702$). (Tablo VI)

Tablo VI. Cinsiyete göre akciğer tutulum sıklığı

	Kadın sayısı (n=42)	Erkek sayısı (n=7)	p
Akciğer tutulumu (+)	20	4	0,702
Akciğer tutulumu (-)	22	3	

Hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde DAS 28 skorlamasının tüm olgulardaki ortalaması $3,52 \pm 1,55$, akciğer tutulumlu 24 hastadaki ortalaması $2,99 \pm 1,41$, akciğer tutulumu olmayan 25 hastadaki ortalaması $4,03 \pm 1,52$ idi. Akciğer tutulum olan ve olmayan grupların DAS 28 ortalamaları arasındaki farka bakıldığında, akciğer tutulumu olan grupta DAS 28 ortalaması anlamlı derecede düşük bulundu ($p= 0,017$).

Stanford sağlık aktivitesinin tüm olgulardaki ortalaması $10,10 \pm 12,59$, akciğer tutulumlu 24 hastadaki ortalaması $6,75 \pm 9,41$, akciğer tutulumu olmayan 25 hastadaki

ortalaması 13,32±14,50 idi. Akciğer tutulum olan ve olmayan grupların Stanford sağlık aktivitesi ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p= 0,067). (Tablo VII)

Tablo VII. Akciğer tutulumu ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	Akciğer tutulumu (-)	Akciğer tutulumu(+)	p
DAS 28 ortalama	4,03±1,52	2,99±1,41	0,017
Stanford ortalama	13,32±14,50	6,75±9,41,	0,067

Tüm olgular değerlendirildiğinde anti CCP, 19 hastada (%38,8) pozitif, 30 hastada (%61,2) negatif olarak saptandı. Anti CCP, akciğer tutulumu olan 24 hastanın 10' unda (%41.6) pozitif, 14' ünde (%58.4) negatif, akciğer tutulumu olmayan 25 hastanın 9' unda (%36) pozitif, 16' sında (%64) negatif olarak saptandı. Akciğer tutulumu ile anti CCP pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,773). (Tablo VIII)

Tablo VIII. Akciğer tutulumu ile Anti-CCP düzeyleri arasındaki ilişki

	Akciğer tutulumu (-)	Akciğer tutulumu (+)	p
Anti-CCP (+)	9 (%36)	10 (%41,6)	0,773
Anti-CCP (-)	16 (%64)	14 (%58,4)	
Total	25 (%100)	24 (%100)	

Tüm olgular değerlendirildiğinde RF, 26 hastada (%53,1) pozitif ve 23 hastada (%46,9) negatif olarak saptandı. RF akciğer tutulumu olan 24 hastanın 13'ünde (%54.1) pozitif, 11' inde (%45.9) negatif, akciğer tutulumu olmayan 25 hastanın 13' ünde (%52) pozitif, 12' sinde (%48) negatif olarak saptandı. Akciğer tutulumu ile RF pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=1,000). (Tablo IX)

Tablo IX. Akciğer tutulumu ile RF değerleri arasındaki ilişki

	Akciğer tutulumu (-)	Akciğer tutulumu (+)	p
RF (+)	13 (%52)	13 (%54.1)	1,000
RF (-)	12 (%48)	11 (%45.9)	
Total	25 (%100)	24 (%100)	

Akciğer tutulumu saptanmış romatoid artritli hastalarda YÇBT bulguları; pulmoner nodül 17 olgu (%70,8), bronşektazi 14 olgu (%58,3), interlobüler septal kalınlaşma 13 olgu (%54,2), peribronşial kalınlaşma 7 olgu (%29,2), buzlu cam 5 olgu (%20,8), retiküler infiltrasyonlar 5 olgu (%20,8), plevral kalınlaşma 4 olgu (%16,7), amfizem 4 olgu (%16,7), atelektazi 3 olgu (%12,5), hava hapsi 3 olgu (%12,5), fibröz bant 2 olgu (%8,3), plevral nodül 2 olgu (8,3), bal peteği 2 olgu (%8,3), bül 2 olgu (%8,3) olarak tespit edilmiştir. (Tablo X)

Tablo X. Akciğer tutulumu saptanmış RA' lı hastalarda YÇBT bulguları

YÇBT Bulguları	Olgu sayısı (n)	%
Pulmoner nodül	17	70,8
Bronşektazi	14	58,3
İnterlobüler septal kalınlaşma	13	54,2
Peribronşial kalınlaşma	7	29,2
Buzlu cam	5	20,8
Retiküler infiltrasyon	5	20,8
Plevral kalınlaşma	4	16,7
Amfizem	4	16,7
Atelektazi	3	12,5
Hava hapsi	3	12,5
Fibröz bant	2	8,3
Plevral nodül	2	8,3
Bal peteği	2	8,3
Bül	2	8,3

Tüm hastaların solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde akciğer tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında sırasıyla FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25, FEF50, FEF75, FEF25-75 ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,234; 0,529; 0,126; 0,749; 0,509; 0,289; 0,352). (Tablo XI)

Tablo XI. Akciğer tutulumunun SFT ile ilişkisi

	Akciğer tutulumu (+)	Akciğer tutulumu (-)	P
FEV1	101,44±21,14	92,61±23,19	0,234
FVC	107,90±25,22	103,00±21,55	0,529
FEV1/FVC	79,94±9,22	74,87±9,39	0,126
FEF25	84,49±26,77	80,30±34,45	0,749
FEF50	77,11±28,66	71,62±35,56	0,509
FEF75	61,26±21,13	60,83±45,42	0,289
FEF25-75	70,67±25,19	61,67±24,52	0,352

Hastaların tanı süreleriyle sırasıyla eklem darlığı ve erozyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0,060; 0,127). (Tablo XII)

Tablo XII. Tanı süresine göre eklem darlığı ve erozyon dereceleri

Tanı süresi	Darlık	Erozyon
0-2 yıl	4,35±8,10	8,35±7,56
2 yıl üstü	11±14,20	13,94±11,73
p	0,060	0,127

Anti-CCP pozitifliği veya negatifliği ile sırasıyla eklem darlığı ve erozyon dereceleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0,087; 0,252). (TabloXIII)

Tablo XIII. Anti-CCP düzeylerine göre eklem darlığı ve erozyon dereceleri

	Erozyon	Darlık
Anti-CCP (+)	15,47±13,64	13,47±16,53
Anti-CCP (-)	9,80±7,88	5,66±8,63
p	0,252	0,087

Hastalık süresi ile Anti-CCP pozitifliği veya negatifliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.373). (Tablo XIV)

Tablo XIV. Hastalık süresine göre Anti-CCP düzeyleri

	Anti CCP (+)	Anti CCP (-)	p
(0-2) yıl	5 (%29.4)	12 (%70.6)	0.373
2 yıl üstü	14 (%43.8)	18 (%56.3)	
Toplam	19 (%38.8)	30 (%61.2)	

DAS 28 ve Stanford Sağlık değerlendirme anketi ile hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde, anti CCP(+) hasta gurubunda DAS 28 hastalık aktivitesi daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,119; 0,787). (Tablo XV)

Tablo XV. Hastalık aktivitesine göre Anti-CCP düzeyleri

	Anti CCP (+)	Anti CCP (-)	p
DAS 28 ortalama	3,96±1,50	3,24±1,53	0,119
Stanford ortalama	10,57±13,09	9,8±12,47	0,787

Hastalık aktivitesi ile romatoid faktör arasındaki korelasyona bakıldığında, RF(+) olan grupta DAS 28 ile belirlenen hastalık aktivitesi anlamlı olarak yüksek saptanırken, Stanford sağlık değerlendirme anketi ile belirlenen hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon saptanmadı ($p=0,032$; $0,248$). (Tablo XVI)

Tablo XVI. Hastalık aktivitesine göre RF düzeyleri

	RF (+)	RF (-)	p
DAS 28 ortalama	3,95±1,57	3,03±1,39	0,032
Stanford ortalama	11,69±13,34	8,30±11,71	0,248

TARTIŞMA

Romatoid artrit (RA) etyolojisi bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan ve eklem çevresinde progresif yıkım ile seyreden kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (19). Kadınlarda yaklaşık olarak üç kat daha sık gözlenir. Her yaşta gözlenebildiği gibi hastaların %80' i 35-50 yaş arasındadır. Bizim çalışmamızda K/E oranı 6/1, yaş ortalaması 55,86±13,31 idi.

Romatoid artrit, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilir (3). Romatoid artritli olguların yaklaşık % 50'sinde serozit, pnömonit, myokardit, böbrek tutulumu, myozit, arterit, periferik nörit, santral sinir sistemi tutulumu ve hematolojik değişiklikler gibi ekstraartiküler bulgular gösterilmiştir (137). Ekstraartiküler tutulum hastalık başlangıcından sonra herhangi bir yaşta gözlenebilir. Akciğer tutulumunun gerçek prevalansı kesin olarak bilinmemekle beraber hastaların %1-40' ında akciğer tutulumu saptandığı bildirilmiştir (138). Orta yaş, erkek cinsiyet, ciddi destrüktif artrit, yüksek RF titreleri, subkutan nodül varlığı ve diğer ekstraartiküler tutulum bulgularının olması akciğer tutulumu için predispozan faktörler olarak bilinmektedir (54). Romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu (%9.9), enfeksiyonlar (%23.5) ve kardiyovasküler hastalıklardan (%17.3) sonra en sık ölüm nedenidir (139). Özellikle pulmoner fibrozis gelişimi klinik seyri olumsuz etkilemektedir. Pulmoner fibrozis tanısı sonrası 5 yıllık survey % 39 olarak bildirilmiştir (140). Romatoid artrit, kadınlarda daha sık görülmesine karşın akciğer tutulumu erkeklerde daha sıktır (138). Bu, erkeklerdeki sigara içme oranının kadınlara göre daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda ise 42 kadın hastanın 20'sinde (% 47,6), toplam 7 erkek hastanın 4'ünde (%57,1) akciğer tutulumu saptandı. Erkek cinsiyette akciğer tutulum sıklığı daha fazla gibi görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,702). Akciğer tutulumu, mortaliteye ve morbiditeyi artırdığından erken dönemde tanı konulup tedavi başlanmalıdır.

Romatoid artritte akciğer tutulumunu saptamada; klinik ve laboratuvar bulguları, akciğer grafisi, YÇBT, SFT, bronkoalveolar lavaj, tecnesium dietilen triamine pentacetate ile akciğer sintigrafisi ve akciğer biopsisi kullanılmaktadır (141). Tanı yöntemlerinden duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan YÇBT ile akciğer biopsisidir. Günümüzde birçok merkezde noninvaziv bir yöntem olan YÇBT kullanılmaktadır. RA'lı hastalarda akciğer bulgularının YÇBT ile incelendiği birçok çalışma mevcuttur. YÇBT ile akciğer tutulum paterninin açık

akciğer biyopsilerindeki histopatolojik değişikliklere yakın korelasyon gösterdiği görülmüştür (63-65). YÇBT, kollojen doku hastalıklarında akciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde temel yöntemdir (142).

RA' da akciğer tutulumunun radyolojik bulgularının sıklığı tanı metodlarının kesinliğine ve farklılığına göre değişir (6). RA' lı hastalarda AC patolojilerinin YÇBT ile incelendiği bir çok çalışmada patolojinin tipi ve izlenme oranlarına ait farklı sonuçlar bildirilmiştir. Farklılığın çalışmalara alınan hastaların sigara kullanması, hava kirliliği ve çeşitli olumsuz çevre faktörlerine maruz kalma gibi hastalıklarıyla ilgisiz, seropozitiflik ve hastalık süresi, hangi ilacın kullanıldığı ve ilaç kullanım süresi gibi hastalıklarıyla ilgili çok değişik etmenlere bağlanabileceği belirtilmektedir (6,63).

Plevral tutulum, RA akciğer tutulumunun en sık formu olarak gözlenmiştir. Postmortem çalışmalarda RA olgularının %50'sinde plevral efüzyonun gözlendiği bildirilmiştir. Plevral efüzyon tek veya çift taraflı olabilir, tamamen düzelebilir veya miktarı artarak birkaç ay devam edebilir (54). Plevral sıvı sıklıkla mononükleer hücre içeren eksuda vasfında, serumdan daha fazla miktarda romatoid faktör, protein ve laktat dehidrogenaz konsantrasyonuna sahip, düşük glukoz konsantrasyonuna, düşük kompleman aktivitesine, düşük pH'ya ve artmış koyu siyah granüller içeren polimorf nükleer lökositlere sahiptir. Bazı çalışmalarda plevral kalınlaşma plevral efüzyondan daha sık izlenmiştir (141)

Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde plevral efüzyon saptanmadı. Sebebinin ise çalışmamızın retrospektif olması, yeni tanı almış hasta sayısının az olması, hastaların hepsinin tedavi altında olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Plevral kalınlaşma ise %16,7 oranında izlendi.

Mc Donagh ve ark. interstisyel akciğer hastalığını en sık görülen bulgu olarak belirtirken, Cortet ve ark. en sık bronşektazi saptadıklarını bildirmişlerdir (6,63). Saraç ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise en sık pulmoner nodüller gözlenmiştir (143). Bizim çalışmamızda da en sık gözlenen akciğer lezyonları pulmoner nodüllerdi. Romatoid artritli olgularda pulmoner nodüller hastalık başlamadan önce veya başladıktan sonra saptanabilir. Sıklıkla multipl olarak akciğer periferinde ve her iki akciğerde izlenirler (54). Patolojik olarak subkutan nodüllerin eşdeğeridir. Büyüklükleri 3-70 mm arasında değişebilmektedir (141). Nodüllerde bronkoplevral fistül, pnömotoraks, apse formasyonu ve hemoptiziye neden olan kavitasyon görülebilir (54). Direkt akciğer grafisi ile yapılan bir çalışmada %0.2 oranında nodül saptanmış (144) iken YÇBT ile yapılan bir çalışmada %4 oranında izlenmiştir (4).

Yousem ve arkadaşları (ark.) açık akciğer biopsisi yaptıkları 40 olgunun 13'ünde (%32,5) akciğer nodülü görmüşlerdir (141). Bu oran YÇBT ile yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar içermektedir. Remy-Jardin ve arkadaşlarının çalışmasında %22 oranında, Cortet ve arkadaşlarının çalışmasında %28 oranında nodül izlenmiştir (145). Çalışmamızda literatürde belirtilenden daha yüksek oranda pulmoner nodül saptanmıştır.

Tespit ettiğimiz diğer akciğer patolojileri sırasıyla bronşektazi 14 olgu (%58,3), interlobüler septal kalınlaşma 13 olgu (%54,2), peribronşial kalınlaşma 7 olgu (%29,2), buzlu cam 5 olgu (%20,8), retiküler infiltrasyonlar 5 olgu (%20,8), plevral kalınlaşma 4 olgu (%16,7), amfizem 4 olgu (%16,7), atelektazi 3 olgu (%12,5), hava hapsi 3 olgu (%12,5), fibröz bant 2 olgu (%8,3), plevral nodül 2 olgu (8,3), bal peteği 2 olgu (%8,3), bül 2 olgu (%8,3) şeklinde idi.

Solunum fonksiyon testleri, klinik pratikte oldukça sık kullanılan, yararlı bir yöntem olmakla birlikte, RA'lı hastalarda interstisyel akciğer hastalığının tespitinde bronkoskopik ve radyografik tekniklere göre daha az duyarlıdır. Solunum fonksiyon testleri sonuçlarının klinik ve radyolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Romatolojik hastalıklarda özellikle skleroderma başta olmak üzere diffüz interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon tanısında ve tedaviye cevabın takibinde SFT önemli bir testtir (146,147).

Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda hava yolu obstruksiyonu %18-41, restriktif değişiklikler ise %40 olarak bildirilmiştir. Güder ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %21,6'ında, Geddes ve ark. yaptıkları çalışmada ise hastaların %32'inde hava yolu obstruksiyonu bulguları tespit edilmiştir (148). Artmış hava yolu obstruksiyon prevalansının kesin nedeni bilinmemektedir. Hassan ve ark. artmış bronşial reaktivitenin bir sebep olabileceğini göstermişlerdir (149). Bizim çalışmamızda ise YÇBT tetkikine göre akciğer tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF 25-75 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı restriktif veya obstruktif bulgular izlenmedi. Çalışmamızda SFT duyarlılığının düşük olmasının sebebi, YÇBT de saptanan akciğer lezyonlarının büyük çoğunluğunun klinik bulgu oluşturacak kadar şiddetli olmayıp, çoğunlukla sinsi seyretmesi olarak düşünülebilir.

Romatoid artrit şüphesi olan vakalarda günümüze kadar en yaygın kullanılan serolojik test RF'dir. Romatoid faktör, RA için sensitif ancak spesifitesi düşük bir parametredir. Romatoid artrit dışında diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve

sağlıklı kişilerde de sıklıkla yüksek serum düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle RF, RA için yüksek bir spesifite göstermemektedir.

RA için iyi bir serolojik belirteç, hastalık için yüksek spesifitede olmalı ve RA' yı diğer artritlerden ayırabilmelidir. Schellekens ve ark. RA' lı hasta gruplarında, başka romatizmal hastalığı olan kişilerde, enfeksiyöz hastalığı olan kişilerde ve sağlıklı bireylerde anti-CCP' yi ölçtükleri orijinal çalışmalarında anti-CCP antikorların RA için oldukça spesifik (%98) olduğu gösterilmiştir (9). Bu çalışmanın ardından Bizarro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla bu sonuçlar doğrulanmıştır (105). Diğer çalışmalarda da anti-CCP' nin duyarlılığı %41-67, özgüllüğü %90-98 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda da literatür bilgileriyle uyumlu olarak toplam 49 RA' lı hastanın 19' unda (%38.8) anti-CCP, 26' sında (%53,1) RF pozitif olarak saptandı.

Anti CCP antikorları RA için oldukça spesifik olmalarına karşın, bu antikorların hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkisi açık değildir. Anti CCP pozitif RA' lı hastaların anti-CCP negatif RA' lı hastalara göre daha yüksek hastalık aktivitesine ve DAS 28 skoruna sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında da anti-CCP pozitifliği ve klinik aktivite arasındaki bu ilişkiyi gösterememiş, RF pozitif hastaların daha yüksek klinik aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır (118,151). Vallbracht ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise yüksek hastalık aktivitesi ve şiddetli eklem hasarı olan hastalarda, anti-CCP, bütün RF izotiplerinden daha sık pozitif bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda DAS 28 ile belirlenen hastalık aktivitesi, anti-CCP(+) olan grupta daha yüksek saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Stanford sağlık değerlendirme anketi ile belirlemiş olduğumuz hastalık aktivitesi ile anti-CCP pozitifliği veya negatifliği açısından bir fark gözlenmedi. Romatoid faktör ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyona bakıldığında RF(+) hasta gurubunda DAS 28 ile belirlenen hastalık aktivitesi anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Yine Stanford sağlık değerlendirme anketi ile belirlemiş olduğumuz hastalık aktivitesi ile RF pozitifliği veya negatifliği açısından bir fark gözlenmedi.

Anti-CCP antikorların prognostik değere sahip oldukları ve bu antikorların, eroziv hastalığı olan kişilerde baskın olarak bulunduğu iddia edilmiştir (1,9). Erre ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada anti-fillagrin antikorlar içerisinde, anti-CCP' nin RA teşhisinde en iyi tanı koydurucu antikor olduğunu ve ayrıca erken artrit hastalığın kalıcılığını ve radyolojik hasar gelişimi tahmin etmede belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir (153). Meyer ve arkadaşları yeni tanı konulmuş 191 RA' lı hastayı 5 yıl süreyle prospektif olarak izlemişlerdir. Anti-CCP

pozitif hastalarda Sharp-van der Heijde Metoduyla radyolojik hasarın, erozyonların ve eklem darlığı gelişiminin üç kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (117). Benzer şekilde Vencovsky ve arkadaşlarının, Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da bu ilişki gösterilmiştir. Dündar ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise anti-CCP pozitif ve negatif hastaların modifiye Larsen sağ ve sol el skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (150). Bizim çalışmamızda ise anti-CCP pozitif ve negatif hastaların Sharp-van der Heijde Metoduna göre el grafilerinin yorumlanmasında eklem erozyonu ve darlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun hasta sayımızın yetersiz olması ve takip süresinin kısa olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Romatoid artritli hastalarda extraartiküler tutulum bulgularından biri olan akciğer tutulumu için orta yaş, erkek cinsiyet, ciddi destrüktif artrit, aşırı yüksek RF titreleri ve subkutan nodüllerin varlığının predispozan faktörler olduğu bilinmektedir (54). Ancak anti-CCP antikorların akciğer tutulumu ile ilişkisini araştıran literatür çalışmasına rastlamadık. Biz çalışmamızda akciğer tutulumu ile gerek anti-CCP antikorların pozitifliği veya negatifliği arasında gerekse RF pozitifliği veya negatifliği arasında anlamlı bir fark saptamadık. Ancak daha geniş hasta serilerini içeren çalışma gruplarına ihtiyaç olduğunu düşündük.

DAS 28 veya Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile ölçülen hastalık aktivitesinin trombosit düşüklüğü, ESH, CRP düzeyleri ilişkisini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda DAS 28 ve Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile belirlemiş olduğumuz hastalık aktivitesi ile akciğer tutulumu arasında bir korelasyon olup, olmadığını araştırdık. Ve akciğer tutulumu olan hastalarda DAS 28 ortalaması 2.99 ± 1.41 , akciğer tutulumu olmayan hastalarda DAS 28 ortalaması 4.03 ± 1.52 idi. Akciğer tutulumu olan hastalarda DAS 28 hastalık aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptandı. ($p = 0,017$) Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ortalaması ise akciğer tutulumu olanlarda 6.75 ± 9.41 , akciğer tutulumu olmayanlarda 13.32 ± 14.50 idi. Yine akciğer tutulumu olan hastalarda Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile ölçülen hastalık aktivitesi belirgin olarak düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p = 0,067$) Akciğer tutulumu olan hastalarda hastalık aktivitesinin düşük olmasını daha agresif tedavi almış olmalarına bağlı olabileceğini düşündük.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, 1987 ARA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış 42' si kadın, 7' si erkek toplam 49 hasta dahil edildi. Hastalar, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tetkiklerine göre akciğer tutulumu olan (24 hasta) ve akciğer tutulumu olmayan (25 hasta) şeklinde iki gruba ayrıldı. Akciğer tutulumunun DAS 28 ve Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile belirlenen hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve akciğer tutulumu ile anti-CCP düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu ile DAS 28 ile belirlenen hastalık aktivitesi arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanırken, Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile belirlenen hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon saptanmadı. Akciğer tutulumu olan hastaların daha agresif tedavi edilmeleri nedeniyle DAS 28 hastalık aktivitesinin akciğer tutulumu olan hastalarda daha düşük olduğu düşünülebilir. Erken romatoid artrit tanısında oldukça önemli olan anti-CCP' nin hastalığın extraartiküler tutulumu ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda extraartiküler bulgulardan biri olan akciğer tutulumu ile serum anti-CCP düzeyleri arasında bir korelasyon saptamadık. Akciğer tutulumu ile anti-CCP arasındaki ilişkiyi araştırılan daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündük.

ÖZET

Romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkilediği için, akciğer tutulumunu erken dönemde saptamak ve tedavi modalitesini düzenlemek gerekmektedir. Son zamanlarda Anti-CCP' nin, erken romatoid artrit tanısındaki önemi ve romatoid artritlin extraartiküler bulgularıyla ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı romatoid artritli hastalarda bilgisayarlı tomografi ile belirlenen akciğer tutulumunun, serum anti-CCP düzeyleri ve DAS 28, Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile belirlenen hastalık aktivitesi ile korelasyonunu belirlemektir.

Çalışmamıza 1987 ARA klasifikasyon kriterlerine göre romatoid artrit tanısı almış toplam 49 hasta dahil edildi. Hastalar yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tetkiklerine göre akciğer tutulumu olan (24 hasta) ve akciğer tutulumu olmayan (25 hasta) şeklinde iki gruba ayrıldı. Akciğer tutulumu olan hastaların patolojik yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulguları, tüm hastaların solunum fonksiyon testleri, romatoid faktör, eritrosit sedimentasyon hızı değerleri kaydedildi. Hastalık aktivitesi, DAS 28 ve Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi ile yapıldı. Sharp-van der Heijde Metoduna göre el grafilerinde erozyon ve darlık derecesi belirlendi. Tüm hastaların serum anti-CCP düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Sonuç olarak akciğer tutulumu ile serum anti-CCP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Akciğer tutulumu ile Stanford Sağlık Değerlendirme anketi ile belirlenen hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Akciğer tutulumu ile DAS 28 ile belirlenen hastalık aktivitesi arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

Bu bulgular, romatoid artritte akciğer tutulumunun anti-CCP düzeyleri ile ilişkisi olmadığını göstermektedir. Akciğer tutulumu olmayan hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek görülmesinin, akciğer tutulumlu hastaların daha agresif tedavi edilmeleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Akciğer Tutulumu, Anti-CCP, Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi, DAS 28

SUMMARY

Lung involvement substantially increases the morbidity and mortality rates in patients with rheumatoid arthritis, so the early detection of the lung involvement is essential for proper management. Several recent reports reveals that anti-CCP is an important parameter in the early diagnosis of rheumatoid arthritis and is closely related with the extraarticular manifestations of the disease.

The aim of this study was to determine the relationship between serum anti-CCP antibodies and disease activity stated in DAS 28, Stanford Health Assessment Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis whose pulmonary involvement defined by computed tomography.

The study included 49 patients who have rheumatoid arthritis diagnosis according with ACR classification criteria. According to the high resolution computed tomography, the patients were divided into two groups which are those who have pulmonary involvement (24 patients) and who have not pulmonary disease (25 patients). The pathological findings identified with high resolution computed tomography were recorded in patients with pulmonary involvement. All patients pulmonary function tests, erythrocyte sedimentation rate, rheumatoid factor levels were recorded. In order to evaluate the disease activity, DAS 28 and Stanford Health Assessment Questionnaire were performed. For radiological evaluation by the contexts of erosion and narrow, hand graphics were evaluated by Sharp van der Heijde method. The anti-CCP antibody levels in all patients were identified by the ELISA method.

In this study, no statistical significant differentiation between the pulmonary involvement and anti-CCP antibodies. There was no significant differentiation between the pulmonary involvement and evaluated the disease activity by the Stanford Health Assessment Questionnaire. The evaluated the disease activity by the DAS28 was significantly negatively correlated with pulmonary involvement.

The results demonstrated that there was no associated between the groups who have pulmonary involvement and anti-CCP antibody levels. High DAS 28 disease activity in the group with no pulmonary involvement can be related with the aggressive cure approach performed in the group with pulmonary involvement.

Key words: Rheumatoid arthritis, Pulmonary Involvement, Anti-CCP, Stanford Health Assessment Questionnaire, DAS28

Communication adress: songulcildag@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Kroot EJJA, de Jong BAW, Van Leeuwen MA, Swinkels H, Van den Hoogen FH, Van't Hom F, Van de Putte LP, Van Rijswijk MH, Van Venroij WJ, Van Riel PL. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-1835.
2. Lutra HS. Extraarticular rheumatoid arthritis. In: Koopman WI (ed). *Arthritis and Allied Conditions* 14th ed. Lippincott: Williams and Wilkins, 2001: 1187-1201.
3. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 967-1000.
4. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Guittiriez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 242-54.
5. Schwarz MI. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). *Fishman's pulmonary diseases and disorders Vol 1*, 13 th ed. New York: The Mc Grow Hill Co 1998: 1122-26.
6. Cortet B, FLipo RM, Remy-Jardin M, Coqueralla P, Duquesnoy B, Remy J, Delcambre B. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 815-9.
7. Tsuneyo M. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Int Med* 2005; 44: 1122-1126.
8. Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van De Hoogen FH, Van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4: 87-93.
9. Schellkens GA, Visser H, De Jong BAW, Van Den Hoogen FH, Hazes JM, Bredeveld FC, Van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.
10. Fuchs HA, Sergent SJ. Rheumatoid arthritis the clinical picture. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied conditions*, 13th ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997: 1041-1070.
11. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, sixth ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 921-1000.
12. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ

(ed). Arthritis and Allied conditions, 13th ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997: 979-992.

13. Mc Gregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology, third th ed. Spain: Mosby, 2003: 757-763.

14. Cutolo M, Seriola B, Sulli A, Accardo S. Androgens in rheumatoid arthritis. In: Bijlesma JWJ, Lindan S, Van Der Barnes CG (eds). Rheumatology highlights 1995, Rheumatol Eur 1995; 24 (s-2): 211-214.

15. Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 807-811.

16. Nepom GT, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology, third ed. Spain: Mosby, 2003: 811-823.

17. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid artrit etiyopatogenezi, klinik ve laboratuvar bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi 1. baskı. İstanbul: Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. 2002: 422-449.

18. Felson TD. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. Arthritis and Allied Conditions, 12th. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 17-49.

19. Ergin S. Romatoid artrit ve sjögren Sendromu. In: Beyazova M ve Gökçe- Kutsal Y eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1.baskı, cilt 2, Ankara: Güneş kitabevi, 2000: 1549-1576.

20. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein–Barr virus: a case of living with the enemy. Ann Rheum Dis 2000; 59: 497-9.

21. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 874-911.

22. Harris ED. Rheumatoid arthritis, pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1990; 332: 1277-1289.

23. Ortiz Z. SB, Suarez Almazor M, Moher D, Welles G, Tugwell B. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev 2000; (2): CD000951.

24. Hamuryudan V. Romatoid artrit. Sempozyum 2007; 55: 69-86.

25. Budh M, Emery P. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10.
26. Goldring SR, Gravallesse EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 195-199.
27. Göğüş F. Romatoid artrit klinik ve laboratuvar Bulguları. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*, 1.Baskı. İstanbul: Yüce Yayım, 2002: 436-449.
28. Mc Carty DJ. Clinical picture of rheumatoid arthritis. In: Mc Carty DJ, Kopman WJ, eds. *Arthritis and Allied Conditions*, 12th. Lea and Febiger, Philadelphia 1993: 781-809.
29. Duncan AG, Hasting DE. Clinical features of early progressive and late disease in rheumatology. *Mosby-Wolfe* 1988: 1-14.
30. Buchanan WW, Kean WF. Articular and systemic manifestations of rheumatoid arthritis. In: Scott JT (ed). *Copemans Textbook of the Rheumatic Diseases*, 6 th ed. Churchill: Livingstone Edinburgh, 1986: 723-744.
31. Schumacher HR. Early arthritis clinics, much early arthritis is unclassified. *J. Rheumatol* 2002; 29: 2258-60.
32. Tak PP, Smeets TJM, Daha MR. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 217-25.
33. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW. The effectiveness of early treatment with second line antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699-707.
34. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with RA. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1530-42.
35. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, Gomez- Puerta JA, Gratacos J, Salvador G, canete JD. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1111-8.
36. Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*, 4th ed. W.B.Saunders, Edinburgh 1998; 10-19.
37. Symmons DMP, Hazes JMW, Silman AJ. Cases of early inflammatory polyarthritis should not be classified as having rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol* 2003; 21 (suppl.31): S2-S4.

- 38.** Gorozy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis, epidemiology, pathology, pathogenesis. In: Klippel JH, Crafford L, Stone JH, et al, eds. Primer on the rheumatic diseases, 12th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation; 2001: 209-217.
- 39.** Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset arthritis: Clinical, laboratory and radiologic findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2278-87.
- 40.** Anderson RJ. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Crafford L, Stone JH, et al, eds. Primer on the rheumatic diseases, 12th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation; 2001: 218-224.
- 41.** Gül A. Genetik. Yavuz K.Ş. Romatoid artrit eklem bulguları. Hamuryudan (ed). Romatoid artrit 1.baskı, MD yayıncılık Ankara 2002: 1-6,16-19.
- 42.** Vidigal E, Jacopy RK, Dixon ASJ, et al. The foot in chronic rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis* 1975; 34: 292-297.
- 43.** Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local İmmüno responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 698-701.
- 44.** Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 761-767.
- 45.** Mellbye OJ, Forre O, Mollnes TE, Kvarnes L. İmmunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 909-912.
- 46.** Wikaningrum R, Highton J, Parker A, Coleman M, Hessian PA, Roberts- Thompson PJ. Pathogenic mechanisms in the rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1783-1797.
- 47.** Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. third ed. Spain, Mosby; 2003: 781-792.
- 48.** Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, eds. *Arthritis and Allied conditions*, 13th ed. Pennsylvania, Williams and Wilkins; 1997: 1071-1088.
- 49.** Maione S, Valentini G, Giunta A, Tirri R, Giacummo A, Liipolis C, Arnese M, Paulis A, Marone G, Tirri G. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. *Cardiology* 1993; 83: 234-239.
- 50.** Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, eklem dışı bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (editör). Romatoid Artrit 1.baskı, Ankara: MD yayıncılık, 2002: 8-55.

51. Tsubota K, Ujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999; 213: 16-19.
52. Bowman SJ. Hematological Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Scan J Rheumatol* 2002; 31: 251-9.
53. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Halmans G, Stenlund H, Van Venrooji WJ, Klareskog L, Rantapaa-Dahlqvist. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(4): R303-R308.
54. Chanin K, Vallejo-Manzur F, Sternbach GL, Fromm R, Varon J. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Hospital Physician* 2001; 23-28.
55. Anwar A. A review of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *APLAR J Rheumatology* 2005; 8: 16-18.
56. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 670-85.
57. Adelman HM; Dupont EL, Flannery MT, Wallach PM. Case report: Recurrent pneumothorax in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 1994;308: 171-172.
58. Rockall AG, Rickards, Shaw PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. *Postgrad Med J* 2001; 77: 621-38.
59. Imeryüz N, Yazıcı H, Koçak H, Erk M, Özder A, Karcier SM, Özkan M, Öngen G, Yurdakul S. Pericardial and pulmonary involvement in rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 239-43.
60. St. Clair EW, Rice JR, Synderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1985;145: 2035-2038.
61. Alarcon GS, Kremer JM, Macalusa M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, St Clair EW, Sunday JS, Alexander RW, Smith GJ, Axiotis CA. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127: 356-364.
62. Kremer JM; Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, Palmer WR, Sunday JS, St Clair EW, Alexander RW, Smith GJ, Axiotis CA. Clinical, laboratory, radiographic and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum,* 1997; 40:1829-1837.

- 63.** Mc Donagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 118-22.
- 64.** Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56: 622-7.
- 65.** Sallafi F, Carotti M, Baldelli S, Bichi Secchi E, Manganelli P, Subiaco S, Salvolini L. Subclinical interstitial lung involvement in rheumatic disease. Correlatin of high resolution computed tomography and functional and cytologic findings. *Radiol Med* 1999; 97: 33-41.
- 66.** Blackburn WD, Chatham WW. Jr laboratory findins in rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied conditions*, 13th ed. Pennsylvania, Williams and Wilkins; 1997: 1089-1102.
- 67.** Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local Immuno responses incertain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 698-701.
- 68.** Hutchinson RM, Davis P, Jayson MIV. Thrombocytosis in rheumatoid arhritis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 545-54.
- 69.** Farr M, Scott DL, Constable DJ, Hawker R, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 545-549.
- 70.** Schrohenloher, Koopman WJ. Rheumatoid Factor. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ (ed.). *Arthritis and Allied conditions* 12th. Lea and Febiger, Philladelphia, 1993: 861-876.
- 71.** Keser G. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. *J Int Med Sci* 2006; 2(25): 31-34.
- 72.** Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, Arthur V, Emery P. The acut phase and functions in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1997; 24: 9-13.
- 73.** Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Fauci AS, Braunwald E (eds). *Harrisons principles of internal medicine*, 14th ed. USA, Mc Graw-Hill Companies; 1998: 1880-1888.
- 74.** Baum J, Zwiilich SH, Ziff M. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ (ed.). *Arthritis and Allied conditions*, 12th. Lea and Febiger, Philladelphia, 1993: 841-860.
- 75.** Smolen L Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arhritis Res* 2002; 4: S1-S5.
- 76.** Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis. Clin. N Am* 1987; 13: 545-568.

- 77.** Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med* 1996; 24 (3): 525-538.
- 78.** Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 379-387.
- 79.** Hassfeld W, Steiner G, Hartmuth K, Kolarz G, Scherak O, Graninger W, Thumb N, Smolen JS. Demonstration of a new antinuclear antibody (anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1515-1520.
- 80.** Steiner G, Hartmuth K, Skriner K, Maurer FI, Sinski A, Thalmann E, Hassfeld W, Barta A, Smolen JS. Purification and partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. *J Clin Invest* 1992; 90: 1061-1066.
- 81.** Hassfeld W, Steiner G, Graninger W, Witzmann G, Schweitzer H, Smolen JS. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 199-203.
- 82.** Skriner K, Sommergruber WH, Tremmel V, Fischer I, Barta A, Smolen JS, Steiner G. Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. Differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease *J Clin Invest* 1997; 100: 127-135.
- 83.** Yamamoto S, Shimizu K, Suzuki K, Nakagawa Y, Yamamuro T. Calcium-dependent cysteine proteinase (calpain) in human arthritic synovial joints. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1309-1317.
- 84.** Szomor Z, Shimizu K, Fujimori Y, Yamamoto S, Yamamuro T. Appearance of calpain correlates with arthritis and cartilage destruction collagen induced arthritic knee joints of mice. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 477-483.
- 85.** Despres N, Talbot G, Plouffe B, Boire G, Menard HA. Detection and expression of a cDNA clone that encodes a polypeptide containing two inhibitory domains of human calpastatin and its recognition by rheumatoid arthritis sera. *J Clin Invest* 1995; 95: 1891-1896.
- 86.** Mimori T, Suganuma K, Tanami Y, Nojima T, Matsumura M, Fuji T, Yoshizawa T, Suzuki K, Akizuki M. Autoantibodies to calpastatin (an endogenous inhibitor for calcium – dependent neutral protease, calpain) in systemic rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*

1995; 92: 7267-7271.

- 87.** Rönnelid J, Lysholm J, Engstrom LA, Klareskog L, Heyman B. Local anti-type II collagen antibody production in rheumatoid arthritis synovial fluid. Evidence for an HLA-DR4-restricted IgG response. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1023-1029.
- 88.** Tarkowski A, Klareskog L, Carlsten H, herberts P, Kopman WJ. Secretion of antibodies to types I and collagen by synovial tissue cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1087-1092.
- 89.** Kim W-U, Yoo W-H, Park W, Kang Y-M, Kim S-I, Park J-H, Lee S-S, Joo Y-S, Min J-K, Hong Y-S, Lee S-H, Park S-H, Cho C-S, Kim H-Y. Ig G antibodies to type II collagen reflect inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 575-581.
- 90.** Reid KB. Complete amino sequences of the three collagen – like regions present in subcomponent C1q of the first component of human complement. *Biochem J* 1979; 179: 367-371.
- 91.** Atta MS, Lim KL, Ala'Aldeen DA, Powell RJ, Todd I. Investigation of the prevalence and clinical associations of antibodies to human fibronectin in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 117-124.
- 92.** Mulder AH, Horst G, van-Leeuwen MA, Limburg PC, Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. Characterization and clinical correlations. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1054-1060.
- 93.** Uesugi H, Ozaki S, Sobajima J, Osakada F, Shirakawa H, Yoshida M, Nakao K. Prevalence and characterization of novel PANCA, antibodies to the high mobility group non-histone chromosomal proteins HMG1 and HMG2, in systemic rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1998; 25: 703-709.
- 94.** Martinus AM van Boekel, Erik R Vossenaar, Frank HJ van den Hoogen and Walther J van Venrooij. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002, 4: 87-93.
- 95.** Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ. Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 746-753.
- 96.** Nienhuis RLF, Mandena EA. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 302-305.
- 97.** Paimela L, Gripenberg M, Kurki P, Leirisalo-Repo Antikeratin antibodies: diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(6): 743-746.

- 98.** Young BJJ, Malya RK, Leslie RDG, Clark CJM, Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *BR Med J* 1979; 2: 97-99.
- 99.** Gan SQ, MBrid QW, Idler WW, Nediaalka M, Steinert PM. Organization, structure and polymorphism of the human profillagrin gene. *Biochemistry* 1990; 29: 9423-9440.
- 100.** Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, van de Putte LBA. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis- specific autotibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-281.
- 101.** Girbal-Neuhauser E, Durieux J-J, Arnaud Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, Simon M, Senshu T, Mason-Bessiere C, Jolivet- Reynaud C, Jolivet M, Sere G. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis associated antifilaggrin autoatibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999; 162: 585-594.
- 102.** Vincent C, Simon M, Sebbag M, Girbl- Neuhauser E, Durieux JJ, Cantagrel A, Fournie B, Mazieres, Sere G. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic tests for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 838-846.
- 103.** Paimela L, Palosuo T, Aho K, Lukka M, Kurki P, Leirisalo-Repo M, von Essen R. Association of autantibodies to filaggrin with an active disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Disease* 2001; 60: 32-35.
- 104.** Aho K, Palosuo T, Lukka M, Kurki P, Isomaki H, Kautiainen H, von Essen R. Antifilaggrin antibodies in recent-onset arthritis . *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 113-116.
- 105.** Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47: 1089-1093.
- 106.** Velcovsky J, Sereдова Machacek S, Kekova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzickova S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 427-430.
- 107.** Van Jaarsveld CHM, ter Borg EJ, Jacobs JWG, Schellekens GA, Gmeling-Meyling FHJ, Van Booma Frankfurt C, de Jong BAW, Van Venrooij WJ, Bijlsima JWJ. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 689-697.
- 108.** Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early? A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-365.

- 109.** Mason-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, Norgueria L, Vincent C, Girbal-Neuhauser E, Durroux R, Cantagrel A, Sere G. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin Exp Immunol* 2000, 119: 544-552.
- 110.** Reparon-Schuijt CC, van Esch WJE, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BAW, van Venrooij WJ, Breeveld FC, Verweij CL. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 41-47.
- 111.** Masson-Bessiere C, Sebbah M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, Sere G. The major synovial targets of rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha-and beta-chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166: 4177-4184.
- 112.** Xiaofeng Z, Maixing AI, Xinping T, Xiaodan G, Yanping S, Qinfang S, Fulin T. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1451-5.
- 113.** Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, Mimori T, Yamamoto K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 197-204.
- 114.** Nell V, Machold K, Hueber W, Eberl G, Hiesberger H, Hoefler E, Smolen J, Steiner G. The diagnostic significance of autoantibodies in patients with very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003, 5 (Suppl 1): 16.
- 115.** Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, Van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, Toes RE, Huizinga TW. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 709-15.
- 116.** Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou FJ, Sibia J, Meyer O, Sany J, Daures J-P, Dubois A. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1736-1743.
- 117.** Meyer O, Laberre C, Dougados M, Goupille PH, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise Roland P, Sibia J, Combe B. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-126.

- 118.** Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy J-M, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002; 41: 809-14.
- 119.** D van der Heijde, J Kalden, D Scoot, J Smolen, V Strand. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 737-739.
- 120.** Mc Gonagle D, Conaghan G, Wakereld R. Imaging the joints in early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15: 91-104.
- 121.** Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature rheumatoid arthritis ? *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 862-73.
- 122.** Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2): 292-7.
- 123.** Jonsson SW, Backman C, Johnson O, Karp K, Lundstrom E, Sundqvist KG, Dahlqvist SR. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(12): 2597-602.
- 124.** O' Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591-602.
- 125.** Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM* 2005; 72(6): 1037-1047.
- 126.** American Colloge of Rheumatology Subcomitte on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines fort the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arhritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
- 127.** van Everdingen AA, Jacobs JWG, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma WJ. 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* 2002; 136: 1-12.
- 128.** Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001; 40: 1211-1220.
- 129.** Bresnihan B. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*, third ed. Spain; Mosby 2003; 907-913.

- 130.** Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S. Double-blind comparison of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 538-541.
- 131.** O' Dell JR. Treatment of rheumatoid arthritis with metotrexate and hydroxychloroquine, metotrexate and sulphasalazine or a combination of three medications : results of a two-year, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1164-70.
- 132.** Harris ED. Jr Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS (eds) *Kelly's Textbook of Rheumatology* sixth ed. Pennsylvania, WB. Saunders 2001; 1001-1022.
- 133.** Navarro- Sarabia F, Ariza R, Hernandez- Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 20(3): CD005113.
- 134.** Karaaslan Y. Yeni Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid artrit* 1. baskı. MD Yayıncılık 2002; 88-94.
- 135.** Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics- a necessary development ? *Rheumatology* 2000; 39(1): 2-5.
- 136.** Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvoro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(1): 40-46.
- 137.** Turesson C, O Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 62-67.
- 138.** Horton MR. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004; 45(5-6): 429-40.
- 139.** Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 668-674.
- 140.** Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* 1988; 93: 114-118.
- 141.** Tüzün M, Öztürk N, Ardiç S, Hekimoğlu B. Romatoid Artrit YRBT bulguları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 344-350.

- 142.** Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Yamagami H, Tomiyama N, Kondoh H, Kido S, Arisawa J, Kozuka T. High-resolution CT and pulmonary function test in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994; 18: 113-21.
- 143.** Saraç K, Yücel E, Baysal T, Kutlu R, Aladağ M, E Tayfun, E Baysal. Romatoid Artritli Hastalarda Yükek Rezolüsyonlu BT. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1996; 3(4): 328-31.
- 144.** Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine* 1968; 47: 501-520.
- 145.** Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375-382.
- 146.** Cortet B, Perez T, Roux N, Flippe RM, Duguesnoy B, Delcambre B, Remy-Jardin M. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 596-600.
- 147.** Alhamad EH, Lynch III JP, Martinez FJ. Pulmonary Function Tests In Interstitial Lung Disease. *Clinics in Chest Medicine* 2001; 22(4): 715-44.
- 148.** Geddes D, Weble H, Emerson P. Airway obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 222-5.
- 149.** Hassan WU , Keaney NP, Hollnd CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 5: 511-4.
- 150.** Dündar Ü, Evcik D, Çakır T, Aktepe O, Altındış M, Kavuncu M. Romatoid artritli hastalarda Anti-CCP antikorlarının hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar ile ilişkisi. *Romatizma* 2005; 20(2): 9-14.
- 151.** Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 677-680.
- 152.** Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger 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* 2004; 63(9): 1079-84.
- 153.** Erre GL, Tocco A, Faedda R, Cossu A, Carcassi A. Diagnostic and prognostic value of antibodies to cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2004; 56 (2): 118-123.

EKLER