

**T.C**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SİSTEMİK İMMÜN  
İNFLAMASYON İNDEKSİ İLE HASTALIK AKTİVASYONU ARASINDAKİ  
İLİŞKİYİ HESAPLAMA**

**DR BETÜL GEZER ELBİSTAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2023**



**T.C**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SİSTEMİK İMMÜN  
İNFLAMASYON İNDEKSİ İLE HASTALIK AKTİVASYONU ARASINDAKİ  
İLİŞKİYİ HESAPLAMA**

**DR BETÜL GEZER ELBİSTAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. RECEP TUNÇ**

**KONYA, 2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Recep Tunç'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK hocam olmak üzere kliniğimizin tüm öğretim üyelerine,

Tez sürecimin başından itibaren karşılaştığım bütün zorlukları aşmamda yardımcı olan, yoğun çalışma temposuna rağmen bana her zaman vakit ayıran, yol gösteren Uzm. Dr. Mustafa Çağrı Ergün'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım tüm değerli uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve sekreterlerimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmeme vesile olan, üzerimde çok emekleri olan, her zaman yanımda olan kıymetli aileme teşekkür ederim.

Tez süresince, asistanlık dönemim boyunca her daim yanımda olan, birlikte tüm zorlukların üstesinden geldiğimiz, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşime teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi İle Hastalık Aktivasyonu Arasındaki İlişkiyi Hesaplama**

**Dr. Betül Gezer Elbistan, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023**

**Amaç:** Romatoid Artrit kronik, otoimmün, inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) inflamasyonla ilişkili hastalıklarda prognostik bir faktör olduğu gösterilen bir belirteçtir. Çalışmamızda Romatoid Artrit tanılı hastalarda atak ve remisyon dönemlerinde iken SII değerlerini hesaplayarak hastalık aktivasyonu ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamız için N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniği'ne başvurmuş 18-75 yaş arasında, ek hastalığı olmayan, romatoid artrit tanılı hastalar belirlendi. Romatoid artrit aktivite indeksi DAS28-ESH $\geq$ 2.6 olanlar atakta, <2.6 olanlar remisyonda kabul edilerek, çalışma grubu için 30'u atakta 30'u remisyonda olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu için 30 sağlıklı gönüllü alındı. Katılımcılarda eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, hemogramda nötrofil, platelet, lenfosit değerleri incelenip nötrofil ve platelet değerlerinin çarpımı lenfosit değerlerine bölünerek "sistemik immün inflamasyon indeksi" hesaplandı. Gruplar, belirtilen laboratuvar değerleri ve sistemik immün inflamasyon indeksi bakımından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde SPSS versiyon 22.0 kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen grupların demografik verileri karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. RA atak ve RA remisyon grubu karşılaştırıldığında SII, NEU değerleri RA atak grubunda anlamlı olarak yüksekken PLT ve LYM değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (SII için  $p:0,000$ , NEU için  $0,003$ , PLT için  $p:0,191$ , LYM için  $p:0,109$ ). RA atak grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise SII, NEU, PLT değerleri yine atak grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekken LYM değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (SII için  $p:0,000$ , NEU için  $p:0,000$ , PLT için  $p:0,000$ , LYM için  $p:0,069$ ). RA remisyon grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise SII, PLT değerleri remisyon grubunda anlamlı olarak yüksekken NEU ve LYM değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi (SII için  $p:0,041$ , NEU için  $p:0,246$ , LYM için  $p:0,723$ , PLT için  $p:0,025$ ).

**Sonuç:** SII değeri RA atak hastalarında remisyon ve sağlıklı popölasyona göre daha yüksektir. SII değeri remisyondaki hastalarda sağlıklı popölasyona göre daha yüksektir. SII değeri RA'da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid Artrit, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, DAS28-ESH

## ABSTRACT

### Calculating the Relationship Between Systemic Immune Inflammation Index and Disease Activation in Patients Diagnosed with Rheumatoid Arthritis

Dr. Betül Gezer Elbistan, Speciality Thesis, Konya, 2023

**Objective:** Rheumatoid Arthritis is a chronic, autoimmune, inflammatory rheumatic disease. Systemic immune inflammation index (SII) is a marker that has been shown to be a prognostic factor in inflammatory diseases. In our study, we aimed to calculate SII values in patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis during attack and remission periods and to examine its relationship with disease activation

**Method:** For our study, patients diagnosed with rheumatoid arthritis, between the ages of 18-75, without comorbidities, who applied to the Rheumatology Clinic of NEU Meram Medical Faculty Hospital, were identified. Those with rheumatoid arthritis activity index DAS28-ESR $\geq$ 2.6 were considered to be in attack, and those  $<$ 2.6 were considered to be in remission. A total of 60 patients, 30 in attack and 30 in remission, were included in the study for the study group. For the control group, 30 healthy volunteers were included. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, neutrophil, platelet and lymphocyte values in the hemogram were analyzed in the participants and the "systemic immune inflammation index" was calculated by dividing the product of the neutrophil and platelet values by the lymphocyte values. The groups were compared in terms of the specified laboratory values and systemic immune inflammation index. SPSS version 22.0 was used in statistical analysis.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** When the demographic data of the groups included in our study were compared, no significant difference was detected in terms of age and gender. When RA attack and RA remission groups were compared, SII and NEU values were significantly higher in the RA attack group, while no significant difference was found in PLT and LYM values ( $p: 0.000$  for SII,  $0.003$  for NEU,  $p: 0.191$  for PLT,  $p: 0.109$  for LYM). When the RA attack group was compared with the healthy control group, SII, NEU, PLT values were statistically significantly higher in the attack group, while no significant difference was detected in LYM values ( $p: 0.000$  for SII,  $p: 0.000$  for NEU,  $p: 0.000$  for PLT,  $p: 0.069$  for LYM). When the RA remission group was compared with the healthy control group, SII and PLT values were significantly higher in the remission group, while the differences between NEU and

LYM values were not significant (p: 0.041 for SII, p: 0.246 for NEU, p: 0.723 for LYM, p: 0.025 for PLT).

**Conclusions:** SII value is higher in RA attack patients than in remission and healthy population. The SII value is higher in patients in remission than in the healthy population. SII value can be used to determine disease activity in RA.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis, Systemic Immune Inflammation Index, DAS28-ESH

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLolar .....	x
KISALTMALAR.....	xii
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Romatoid Artrit .....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Tarihçesi .....	3
2.1.4. Etyoloji.....	3
2.1.5. Genetik.....	4
2.1.6. Enfeksiyöz Faktörler .....	4
2.1.7. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler .....	5
2.1.8. Çevresel faktörler .....	5
2.1.9. Patogenezi.....	6
2.1.10. Klinik Bulgular.....	7
2.1.11. Eklem Tutulumu .....	8
2.1.12. Eklem Dışı Tutulum .....	9
2.1.13. Laboratuvar Bulguları .....	12
2.1.14. Radyolojik Bulgular .....	14
2.1.15. Tanı .....	15
2.1.16. Tedavi .....	18
2.1.17. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi .....	23

2.2 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR .....	38

## TABLÖLAR

<b>Tablo 2.1: 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri.....</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 2.2: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri.....</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 2.3: Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesini Ölçmek İçin Kullanılan Testler....</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 2.4: 2011 ACR/EULAR Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri.....</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 4.1: Gruplara Göre Yaş, Cinsiyet ve DAS28-ESH, CRP, ESH Dağılımı.....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 4.2: Gruplar Arasında SII ve Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Karşılaştırılması.....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 4.3: Grupların Birbirleri Arasında SII ve Tam Kan Sayımı Parametreleri Bakımından Karşılaştırılmasına Ait p Değerleri .....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 4.4: Tam Kan Sayımı Elemanları, ESH, CRP, DAS28-ESH ve SII Arasındaki Korelasyon Analizi.....</b>	<b>33</b>

## ŞEKİLLER

Şekil 4.1: Gruplar Arasında SII Değerlerinin Dağılım Grafiği .....	32
--	----

## KISALTMALAR

AA	Amyloid A
ACPA	Anti Citrullinated Protein Antibody
ACR/EULAR	American College of Rheumatology/European Alliance of Associations For Rheumatology
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCL21	C-C Motif Chemokine Ligand 21
CCR6	C-C Motif Chemokine Receptor 6
CD40	Cluster of Differentiation 40
CDAI	Clinical Disease Activity Index
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reactive Protein
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FAB	Fragment Antigen-Binding
FC	Fragment Crystallizable
FCGR3A	Fc Gamma Receptor IIIa
HLA-DR	Human Leukocyte Antigens -DR
HPA	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
IGG	İmmünglobulin G

IGG1	İmmünglobulin G1
IGM	İmmünglobulin M
IL2RA	Interleukin 2 Receptor Subunit Alpha
IL2RB	Interleukin 2 Receptor Subunit Beta
IL-6	Interleukin 6
IL-6R	Interleukin 6 Receptor
IL6ST	Interleukin 6 Cytokine Family Signal Transducer
IL23R	Interleukin 23 Receptor
IRF5	Interferon Regulatory Factor 5
JAK	Janus Kinase
LYM	Lenfosit
MHC	Major Histocompatibility Complex
MKF	Metakarpofalangeal
MÖ	Milattan Önce
MTX	Methotrexate
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	Metatarsofalangeal
NEU	Nötrofil
NFKB	Nuclear Factor kappa B
NLR	Neutrophil Lymphocyte Ratio
NSAİİ	Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç

OKS	Oral Kontraseptif
PADI4	Peptidyl Arginine Deiminase 4
PİF	Proksimal İnterfalangeal
PLT	Platelet
PLR	Platelet Lymphocyte Ratio
PsA	Psöriyatik artrit
PTPN22	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22
RA	Romatoid Artrit
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RAPID3	Routine Assessment of Patient Index Data 3
RF	Romatoid Faktör
SDAI	Simple Disease Activity Index
SII	Systemic Immune Inflammation Index
SpA	Spondilartropati
STAT4	Signal Transducer and Activator of Transcription 4
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAF1	TNF Receptor Associated Factor 1
VAS	Visual Analog Scale

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) kronik, inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür [1]. Hastalar çoğunlukla el ve ayak eklemlerindeki şişlik şikayeti ile hastaneye başvururlar [2]. RA atak ve remisyonlarla seyrederek [3]. Hastalığın seyri sırasında çeşitli eklem dışı tutulumlar da görülebilir [4]. Erken RA hastalarına kısa sürede teşhis konulup tedavinin başlanması hastaların %90'ında eklem hasarının ilerlemesini engellemektedir [5]. Uygun tedavi edilmezse eklemlerde geri dönüşümsüz hasar görülür, hastalarda fiziksel ve psikolojik işlevsellik azalır [3].

Son zamanlarda çeşitli hastalıkların prognozunu tespit etmek için tam kan hücre elemanları kullanılmaktadır. Tam kan sayımı ucuz ve pratik bir laboratuvar testidir. Bu yüzden çeşitli kombinasyonlarla hesaplamalar yapılarak inflamatuvar durumların değerlendirilmesi önerilmektedir [6-8].

RA'da hastalık aktivitesini ölçmek için tek bir yöntem yoktur. Bu yüzden; klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri içeren indeksler bulunmuştur. Hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) bu geliştirilen indekslerden biridir. DAS28 ağırlı eklem sayısı, şiş eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve hastanın genel durumu bilgilerini içerir [9, 10].

Tam kan sayımının parametreleri olan lenfosit, nötrofil, trombosit sayıları sistemik inflamasyonun güçlü göstergeleridir ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) bu üç parametre ile hesaplanmaktadır. Sistemik immün inflamasyon indeksi onkolojik hastalıklar, romatizmal hastalıklar ve diğer bazı hastalıklarda prognozu ve hastalık aktivasyonunu göstermek için kullanılan indekslerden biri olmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda SII değerinin yüksek olduğu hastaların artmış inflamatuvar yanıtının olduğu ve prognozunun kötü olduğunu saptanmıştır [11-14].

Hastalık aktivite düzeyi ve remisyon süresi RA'nın prognozunu etkilemektedir [15]. Bu yüzden RA'da hastalık aktivitesinin belirlenmesi hastanın ileriki yaşamı için önem taşımaktadır. Günlük pratikte ESH ve CRP hastalık aktivitesini izlemek için kullanılsa da spesifite ve sensitiviteyi düşük olduğu için daha güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır. Bizim bu çalışmamızın amacı kolay ulaşılabilen, ucuz ve yeni bir hesaplama indeksi olan SII değerinin RA tanılı hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkisini incelemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Romatoid Artrit**

#### **2.1.1. Tanım**

Romatoid Artrit, eklemleri simetrik olarak tutan, etkilediği eklemlerde progresif kırıkdayk yıkımı ve kemik erozyonu yapan inflamasyonla karakterize, kronik otoimmün bir hastalıktır [16]. Eklemlerde simetrik olarak ağrı, şişlik ve sertlikle beraber çoğunlukla bir saatten uzun süren sabah tutukluğu olmaktadır. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar görülebilmektedir. Hastalık genellikle yavaş seyirlidir ve sinsi bir şekilde başlamaktadır [17]. RA remisyon ve alevlenmelerle seyredip hastaları fizyolojik ve psikolojik olarak etkilemektedir. Tedavi edilmediğinde eklemlerde geri dönüşümsüz hasara neden olup işlevselliği azaltmaktadır [3].

RA'da eklem tutulumu olmakla beraber kalp, akciğer, böbrek, göz, sindirim sistemi, deri ve sinir sistemi tutulumu gibi sistemik tutulum da görülebilmektedir [18, 19]. Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, erişkin başlangıçlı skleroderma, spondilartropati (SpA), psöriyatik artrit (PsA), polimiyozit gibi diğer otoimmün romatizmal hastalıklar ile ortak klinik ve laboratuvar özellikleri olup mevcut hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır [20]. RA'lı hastaların tanısı geciktiğinde eklem hasarı ilerlemektedir. Kısa sürede tanı konularak tedavi edilmesi hastanın yaşam kalitesi açısından önem arz etmektedir [5, 21].

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

RA ırk, etnik köken, cinsiyet, yaş fark etmeksizin tutulum yapabilen küresel bir hastalıktır [22]. RA dünya çapında yetişkinlerin %0,5 ila %1'ini etkiler. En sık 40-50 yaş aralığında görülür ancak her yaşta hastalık tanısı konulabilmektedir [1, 23]. RA'nın kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 2-3 kat artmıştır [23].

RA prevalansı yapılan çalışmalara göre çeşitli ülkelerde (Türkiye'de %0.57, İtalya %0.48, Fransa %0.29, Litvanya %0.50, Sırbistan %0.35, İsveç %0.41 ve ABD % 0.5-1) değişkenlik göstermektedir [24].

Bazı çalışmalar; çocukluk çağlarında kırsal alanlarda yaşamış ve geçmişte sosyoekonomik düzeyi düşük olan kişilerde yetişkinlikte RA gelişme ihtimalinin arttığını göstermiştir [25].

### **2.1.3. Tarihçesi**

RA'nın tarihinin MÖ 1500 yıllarında Ebers Papirüsü'nde RA kliniğinin ifade edilmesi ile başladığı düşünülmektedir [26]. Hipokrat, Aretaios, Efesli Soranos, Sydenham ve Musgrave'nin bazı eserlerinde RA ile uyumlu eklem hasarı yapan hastalıktan bahsedilmiştir [27-32].

RA'nın küçük eklemleri tuttuğu bilinmektedir. Arkeolojik çalışmalarda küçük eklemlerde eroziv değişikliklerin tespit edilememesi ve derecelerinin yorumlanmasında aksaklıkların olması muhtemeldir. Bu nedenle daha eski araştırmalardaki veriler yetersiz kalmaktadır [33].

Augustin Jacob Landre'-Beauvais 1800 yılındaki tezinde RA'dan bahsetmektedir. Ve modern tıp bunu RA'nın ilk tanımı olarak kabul etmektedir [34].

### **2.1.4. Etyoloji**

Yapılan çalışmalarda RA'nın etyolojisi net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin birleşimi ile otoimmün veya enfeksiyöz bir nedenin inflamasyonu başlattığı gösterilmiştir [17, 35]. Diğer otoimmün hastalıklarla benzer olarak; genetik yatkınlığı olan hastalarda B ve T otoreaktif hücrelerin ortaya çıkıp viral, bakteriyel ya da doku yaralanması gibi bir olayın ardından aktifleşen antijen sunan hücreler (APC) tarafından uyarılarak doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir [16].

Sigara içme, obezite, ultraviyole ışığına maruz kalma, seks hormonları, ilaçlar, bağırsak, ağız ve akciğer mikrobiyomlarındaki değişiklikler, periodontal hastalık (periodontitis) ve enfeksiyonlar RA için risk faktörü olarak kabul edilmektedir [1, 2, 16, 36-38].

### **2.1.5. Genetik**

Yapılan çalışmalarda RA'nın gelişiminde genetik %50 oranında risk faktörü olup önemli bir rol oynamaktadır [39, 40]. RA, dizigotik ikizlerde %5 oranında görülürken bu sayının monozigotik ikizlerde %15-30 gibi yüksek değerlere çıkması RA gelişiminde genetik etkinin olduğu düşüncelerini güçlendirmektedir [40].

RA ile ilişkili genlere bakıldığında ön planda MHC ve HLA-DR genlerinin olduğu görülmüştür. Duyarlılık epitopu, glutamin-lösin-arginin-alanin-alanin (QKRAA) veya QRRAA olan aminoasit dizisine verilen addır. Duyarlılık epitopu RA ile ilişkili DR genlerinde bulunmuştur. Duyarlılık epitopuna sahip olan hastalarda tutulum şiddetinin artabileceği, tutulan eklemlerde daha fazla hasar olabileceği ve eklem dışı tutulumların daha fazla görülebileceği saptanmıştır. Aynı zamanda homozigot genlerde bu riskler artmıştır [41].

HLA dışında da RA ile ilişkili gen bölgeleri olduğu bulunmuştur. Bunlara PTPN22, IL23R, TRAF1, CTLA4, IRF5, STAT4, FCGR3A, IL6ST, IL2RA, IL2RB, CCL21, CCR6 ve CD40 gibi lokuslar örnek verilebilir [42].

### **2.1.6. Enfeksiyöz Faktörler**

RA için genetik olarak duyarlı canlılarda enfeksiyöz ajanların RA'yı oluşturabileceği savunulmakla birlikte kanıtlanamamıştır [43, 44].

İmmünglobulin G'nin Fc kısmına karşı gelişen IgM tipi otoantikor olan romatoid faktör, RA'nın patogenezinde ana rolü oynamaktadır. Enfeksiyonlarla ortaya çıkan immunkomplekslerin de romatoid faktörü aktifleştirdiği düşünülmektedir. Periodontal hastalıklardan sorumlu ajan olan Porphyromonas gingivalis PADI4'ü eksprese ederek insanlardaki proteinlerin sitrülünlenmesine neden olur [45].

Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, proteus türleri ve Escherichia coli gibi enfeksiyöz ajanların RA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu enfeksiyöz ajanların kendilerinin olduğu gibi ısı şok protein benzeri ürünlerinin de RA gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir [46, 47].

### **2.1.7. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler**

RA'nın kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmesi hormonal faktörler ve üremenin etkisine bağlanmaktadır [48-50].

Seks hormonlarının androjen ve östrojen reseptörleri üzerinden immünomodülatör etki göstererek artrit gelişimini azalttığı hayvanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [51].

Gebelikte hastalığın remisyonda seyredip doğum sonrası alevlendiğini gösteren çalışmalar RA'nın etyolojisinde hormonal faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. Oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınlarda yapılan çalışmalarda OKS kullanımının RA gelişimini engellemediği ancak atak şiddetini azalttığı gösterilmiştir [43, 52, 53].

### **2.1.8. Çevresel faktörler**

RA gelişiminde genetik kadar çevresel faktörlerin de etkisi olduğu bilinmektedir [54]. Sigara içmenin RA gelişimini 2 kat artırdığı ve önemli bir çevresel risk faktörü olduğu bilinmektedir [55]. Bazı çalışmalarda sigara içmenin RF ya da ACPA pozitif RA'da negatif olanlardan daha fazla olmak üzere hastalık gelişimini tetiklediği gösterilmiş olup ACPA negatif RA üzerinde etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [56, 57]. Aynı zamanda çalışmalarda pasif içiciliğin RA'yı etkilemediği bildirilmiştir [58]. Bazı çalışmalarda sigara içmenin RA'nın ortaya çıkması bakımından kadınlardan ziyade erkeklerde daha yüksek risk faktörü olduğu gösterilmiştir [59, 60].

Vejetaryen beslenmenin, kırmızı etten kaçınarak meyve ve yağlı balık tüketmenin RA'nın ortaya çıkma riskini azalttığı gösterilmiştir [35, 61]. Alkol alımı, kahve içimi, D vitamini düzeyi, OKS kullanımı ve düşük sosyoekonomik düzey kanıtlanamamış olsa da diğer çevresel risk faktörleri olarak düşünülmektedir [62].

Alkolün bağışıklık yanıtını ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltarak ölçülü kullanıldığında RA gelişme riskine karşı koruduğuna dair çalışmalar mevcuttur [63, 64].

D vitamininin muhtemel antiinflamatuvar özelliği ve kemik sağlığındaki rolünden dolayı RA risk faktörleri arasında D vitamini eksikliğinin de olabileceği düşünülmüştür [65].

Silika ve silika tozuna maruziyet RA ile ilişkili bulunmuşken, asbest, cıva, vinil klorür ve iyot RA'da risk faktörü olarak kabul edilmemiş, diğer otoimmün hastalıkları tetikleyebileceği düşünülmüştür [66, 67]. Caplan sendromu olarak adlandırılan romatoid pnömokonyoz silikaya uzun süre maruz kalan RA'lı hastalarda görülebilir [68].

### **2.1.9. Patogenezi**

RA eklemlerdeki sinovyal membrana B lenfositler, T lenfositler ve monositlerin yerleşmesi ile karakterizedir. Bu süreçleri endotel hücrelerinin aktivasyonu önceler ve oluşan neovaskülarizasyon RA sinovyalinin ayırt edici bir özelliğidir [2].

Sinovyum görece aselüler bir yapıda olup RA'da CD4+ T lenfositler, B lenfositler ve makrofajlar sinovyuma sızarlar ve bazen lenfoid kümeler halinde organize olurlar [69]. Pannus olarak bilinen sinovyal membran genişlemesi, sinovyosit benzeri fibroblast ve makrofaj benzeri hücrelerin yayılması sonucu oluşur [2, 69]. Pannus periartiküler kemiğe yayılarak kemik erozyonu ve kırık hasarına neden olur [2]. Ayrıca inflame sinovyumda T hücre sayılarının arttığı ve deneysel hayvan modellerinde artrit gelişimi için T hücrelerinin gerekliliği gösterilmiştir [70].

RA patogenezi bakıldığında immünolojik sürecin çoğunda sitokinlerin görevli olduğu görülmüştür [71, 72]. Bu immün süreçte sitokinlerin otoimmüniteyi tetiklediği, kronik inflamasyona ve doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir [73].

Ağrı, şişlik ve eklem hasarına tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler yol açar. Bu proinflamatuvar sitokinler nükleer faktör kB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü, prostaglandinler ve matris metalloproteinaz gibi molekülleri uyararak etki gösterirler [74]. TNF ve IL-6 aracılığıyla uyarılan RANKL sinovyal membranda osteoklastları aktive ederek kemik hasarına yol açar [75].

T hücreleri, MHC sınıf II alelleri ve lenfoid-spesifik PTPN22 arasındaki genetik ilişki aracılığıyla RA patogeneziinde yer alır [70].

RA etyolojisi net olarak bulunamamış olmasına rağmen patogenezinin zamanla daha iyi anlaşılması yeni tedavi seçeneklerini ortaya sunmuştur [76].

### **2.1.10. Klinik Bulgular**

RA tipik olarak 30-50 yaşları arasında ortaya çıkar. Eklemlerde simetrik poliartrite neden olan kronik, sistemik, inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Eklemlerde bilateral, simetrik olarak ağrı, şişlik ve sertlik olur. Daha az sıklıkla oligoartiküler ve asimetric eklem tutulumu da görülebilir. Eklem bulguları haftalar aylar içinde kendini göstererek sinsi bir başlangıç gösterir. Halsizlik, yorgunluk veya iştahsızlık gibi belirtiler de sık görülür. Sabah tutukluğunun çoğunlukla bir saatten uzun sürdüğünü hastalar belirtmiştir. Bilekler, proksimal interfalangeal eklemler, metakarpofalangeal ve metatarsfalangeal eklemler sıklıkla tutulan eklemlerdir. Distal interfalangeal eklemler ve spinal eklemler çoğunlukla tutulum göstermez. Tek eklem tutulumu, ateş, kilo kaybı, lenfadenopati ve akciğer veya kalp gibi çoklu organ tutulumu gibi ciddi sistemik semptomlarla başvuran hastalar çok az da olsa görülmektedir [17].

RA'da perikardit, plörit, nöropati, sklerit, glomerülonefrit, sekonder Sjögren sendromu, Raynaud fenomeni, interstisyel akciğer hastalığı, vaskülit, anemi, lökositoz, trombositopeni, lenfadenopati ve splenomegali gibi neredeyse her organ sistemini etkileyen eklem dışı bulgular da görülür [77-79]. RA'da tedavi yetersizliğinde eklem dışı bulgular görülebilmektedir. Romatoid nodüller en sık görülen eklem dışı bulgusudur. Romatoid vaskülitler ise daha ciddi bir bulgusudur [2]. Kardiyovasküler hastalıklar RA'nın en sık ölüm nedenidir. RA'da kardiyovasküler hastalık gelişiminin, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden ziyade hastalık aktivitesi ile daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [80].

RA günlük yaşamın bütün aktivitelerini etkiler [81].

RA'nın prognozu RF'nin varlığı, HLA genotipi, erken eklem erozyonları, tutulan eklem sayısı, erken sakatlık, başlangıç yaşı ve eklem dışı bulgular gibi birçok etkene bağlı olarak değişir [77].

### 2.1.11. Eklem Tutulumu

Eklemlerde ağrı, şişlik, sertlik ve şekil bozukluğu RA'nın klasik belirtileridir. Eklemlerde hassasiyet, sinovyal kalınlaşma, efüzyon, eritem, hareket açıklığında azalma, ankiloz ve subluksasyon eklemlerdeki diğer bulgulardır [77].

RA'da görülen el tutulumu hastalığın tipik erken bir bulgusudur. Metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve bilek eklemlerini tutan sinovit, palpasyonla karakteristik bir şişlik şeklinde kendini gösterir ve eklemlerde hareket bozukluğu yapar. Radyolojik olarak kemik hasarı gösterilemeyebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde çeşitli şekil bozuklukları görülebilir. Kuğu boynu deformitesi ve Boutonniere deformitesi tanımları parmak eklemleri ve tendonlarının hasarı neticesinde oluşan özel görünümüleri ifade etmek için kullanılmıştır [82].

Parmak fleksör ve ekstansör tendon kılıflarının sinoviti RA'nın erken bulgularındandır. Tenosinovite bağlı genişlemiş tendon kılıfları nedeniyle karpal ve tarsal tünel sendromu gibi tuzak nöropatiler ortaya çıkabilir. Tendon rüptürü hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülebilir. İlerlemiş tendon hasarının en sık görülen komplikasyonu parmak ekstansör tendonlarının spontan rüptürüdür [82].

Dirsek RA'da göreceli olarak daha sık etkilenir. Fakat erken RA'da klinik çoğu zaman şiddetli seyretmez. Dirsek tutulumunun ilk bulgularından biri tam ekstansiyon kaybıdır. Supinasyon kaybı ise radius başı hasarına işaret eder [82].

Metotarsafalangeal eklemlerin sinoviti, RA'da erken eklem bulgusudur. Ayrıca erozyon ve kemik dekalsifikasyonu ile kendini gösteren belirgin radyografik değişikliklerin tespit edilebildiği ilk eklem alanlarından biridir. Metatarsofalangeal eklem tutulumu ağırlı ve hareketi engelleyicidir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pes planus ve valgus deformiteleri görülebilir [82].

RA tanılı hastalarda erken dönemde tutulum olmasa da ilerleyen dönemlerde %70-80 diz tutulumu görülür. Agresif sinovitin tipik geç belirtileri arasında kas atrofi, fleksiyon kontraktürleri, Baker kistleri, valgus instabilitesi ve yürüyememe sayılabilir. Popliteal kist rüptürünün tromboflebit benzeri bir sendroma sebep olabileceği gösterilmiştir [82].

RA'da kalça eklemine erken tutulum nadir görülmektedir. Fakat tutulum görülürse hastaların yaklaşık %50'sinde ciddi sakatlıklara yol açabilir. Periartiküler osteopeni ve

konsantrik eklem kıkırdağı daralması romatoid koksitte görülen radyolojik bulgulardır. Trokanterik, iliak veya iskial bursa gibi bursal tutulumlar nedeniyle hastaların kalça ağrısı şikayetleri olabilir [82].

Atlantoaksiyel eklem subluksasyonu spinal kord basısına sebebiyet verebilen önemli bir komplikasyondur. Parestezi, halsizlik, uyuşukluk, duyu bozukluğu, spastik felç, parapleji, tetrapleji, senkop, mesane kontrolünün kaybı, fekal inkontinans ve ani ölüm gibi klinik özellikler servikal omurga tutulumu sonucu görülebilir [82].

Temporomandibuler eklemler RA'da etkilenecek ağzı ağrılı açma, kulak, yüz, şakak ağrısına ve ele gelen krepitusa neden olabilir [82].

### **2.1.12. Eklem Dışı Tutulum**

**Cilt Tutulumu:** En sık görülen cilt tutulumu romatoid nodüllerdir. Eroziv hastalığı olan seropozitif hastalarda vücudun değişik alanlarında ortaya çıkmaktadır. Periungual inflamasyon, ülserasyonlar ve dijital gangren diğer cilt bulgularıdır [19].

Hastaların yaklaşık %25'inde klasik romatoid nodüller bulunur [78, 83]. Seropozitif hastaların yaklaşık %40'ında, seronegatif hastaların %6'sında nodül görülmüştür. Nodüler hastalığı olan kişilere bakıldığında ise %90'ında RF'nin pozitif olduğu görülmüştür [84].

Romatoid nodüllerin ortaya çıkmasında genetik de etkili gibi görünmektedir. HLA-DR4 haplotipi RA'da subkutan nodül riskini artırmaktadır [85].

Nodüller cilt renginde, tekli veya çoklu olabilir. Çapı milimetrik ölçülerden birkaç santimetreye kadar değişebilir. Derin subkutan dokunun altında bulunabilir ve alttaki periosteum, tendon veya bursaya yapışabilirler. Epidermiste bulunanlar serbestçe hareket ederler. Birçoğu sert ve ağrısızdır, genellikle hastalar tarafından fark edilmezler ama el ve ayak içlerinde bulunan nodüller rahatsızlık verebilir [84].

En sık ön kolun ekstansör yüzeyleri, parmaklar, oksiput, sırt ve topuk gibi sık travmaya maruz kalan bölgelerde görülür [86, 87]. Parmak eklemleri, aşil tendonu, kulak kepçesi, kafa derisi, iskial tüberoziteler ve sakrumda da görülebilir [87, 88].

Akciğerlerde, plevrada, perikardda, tendonlarda, sinovyumda, kemiklerde, ses tellerinde, peritonda, durada, sklerada, burunda, kulaklarda ve kalpte nodüller bulunabilir [89].

**Hematolojik Tutulum:** RA'da demir taşınımını engelleyen hepsidin stimülasyonuna bağlı anemi en sık görülen hemotolojik bozukluktur. RA'da hepsidin önemli bir prognostik belirteç olabilir [90]. Nötropeni, eozinofili, trombositopeni, trombositoz ve hematolojik maligniteler RA'da görülen diğer hematolojik bozukluklardır [91].

RA'nın eklem dışı tutulumlarından en sık görüleni anemidir. Hastalık aktivitesi, ilaçlar, beslenme, gastrointestinal kanama, kemik iliği baskılanması ve inefektif eritropoezis anemi nedenleri arasında gösterilmektedir [92].

RA'da kronik hastalık anemisi gözlenmiştir. Çoğunlukla hastalık aktivitesi ve özellikle eklem inflamasyonu evresi ile bağlantılı bulunmuştur. Normokrom ve normositer bir anemi görülür. Eozinofili ise hastalığın aktif olduğunu ya da ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı gösterir [93]. RA atağında trombositoz çok sık saptanmaktadır ve aktif iltihaplı eklemlerin sayısı ile bağlantılı bulunmuştur [94].

Felty sendromu RA, nötropeni ve splenomegali üçlüsünün birlikte olduğu durumdur. RA tanılı hastaların %1'inden daha azında görülür [95].

**Vasküler Tutulum:** Romatoid vaskülit sıklıkla deri ve vasa nervorumu, nadiren de diğer organlardaki küçük ve orta boy arterleri tutan nekrotizan bir inflamasyondur [2].

**Kardiyovasküler Tutulum:** Kardiyovasküler hastalıklar RA'nın en sık ölüm nedenidir. RA'da kardiyovasküler hastalıkların geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden ziyade hastalık aktivitesi ile daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [80]. Hastaların hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltır [96].

RA'da en sık rastlanan kardiyak bulgu perikardittir [97-100]. Ayrıca yapılan otopsi çalışmalarında romatoid nodüller ile birlikte miyokardit izlenmiştir. Miyokardiyal fibrozis ileti bozukluklarına neden olabilir. RA'da semptomatik konjestif kalp yetmezliğinin yanı sıra asemptomatik konjestif kalp yetmezliği hastalarının da olduğu düşünülmektedir [101].

Romatoid nodül oluşumu ile endokardit, aort veya mitral kapakların fonksiyon görmesinde problemler ortaya çıkarabilir. RA tanılı hastalarda kardiyovasküler komorbiditede arter sertliği önemli bir etken olarak sayılmaktadır [102-108].

**Göz Tutulumu:** Keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit, kornea değişiklikleri ve retinal vaskülit RA'nın göz tutulumlarıdır [109-111]. Keratokonjunktivitis sikka en sık görülen göz bulgusudur ve hastaların en az %10'unda saptanır. Sekonder Sjögren sendromunda ağız kuruluğu ile beraber izlenir [104].

**Pulmoner Tutulum:** Plevral efüzyonlar, obliteratif bronşiolit, interstisyel fibroz, pulmoner nodüller ve pulmoner arterit RA'nın pulmoner tutulumları arasında sayılabilir [82].

RA'da pulmoner tutulumu sık rastlanır ama her zaman klinik olarak saptanamaz. Plevral hastalık sık görülmekle birlikte çoğu asemptomatiktir. Otopsi çalışmalarında vakaların %50'sinde plevral tutulum saptanırken bunların sadece %10'unda klinik bulgular görülmüştür [112-116]. Plevral efüzyonlar proteinden zengin, polimorf nüveli lökosit hakimiyeti olan eksuda vasfındadır. Plevral efüzyonlu hastaların %50'sinden daha azında görülen çok çekirdekli dev hücreler yüksek spesifiteye sahiptir [117-120]. Parankimal pulmoner nodüller çoğu zaman semptom vermezler ve vücudun başka alanlarında nodülü olan RF pozitif hastalarda karşımıza çıkmaktadır [110, 121, 122].

İnterstisyel akciğer hastalığı RA'nın tutulumu olabileceği gibi metotreksat ve leflunomid gibi tedavilerin komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir [123].

**Böbrek Tutulumu:** RA'da böbrek tutulumuna az rastlanır. Mezengiyal glomerülonefrit en sık histolojik bulgudur. Vaskülit olmadığı zaman glomerülonefrit ve interstisyel böbrek hastalığına ender rastlanır [104]. Kontrolsüz sistemik inflamatuvar süreçte artan serum amiloid A nedeniyle gelişen AA tipi amiloidoz renal hasara sebep olan en sık sebeplerden biridir [124]. Renal bozuklukların nedeni çoğunlukla iyatrojeniktir [102, 103, 105].

**Nörolojik Tutulum:** Diffüz sensörimotor nöropati veya mononörit multipleks olarak karşımıza çıkan periferik nöropati RA tanılı hastaların az bir kısmında görülür. Sinirlerin vasa vasorumunun vaskülit ile gelişen iskemik nöropati ve demiyelinizasyon bunun nedeni olarak gösterilmiştir. Bu semptomlar romatoid vaskülit sendromunun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir. Şiddetli ve uzun süredir hastalığı olan RA'lılarda atlantoaksiyal

subluksasyon veya pannus oluşumunun neden olduğu servikal miyopati karşımıza çok sık çıkmaktadır [110, 125, 126].

### **2.1.13. Laboratuvar Bulguları**

RA'da laboratuvar testleri tanının doğrulanması, prognozun belirlenmesi, hastalık aktivitesinin saptanması, tedaviye yanıtın takibi ve yan etkilerinin monitorizasyonu amacıyla kullanılmaktadır [127].

ESH inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için kullanılır, ucuz ve basit bir laboratuvar testidir. ESH 'antikoagüle edilmiş standart bir tüp içerisindeki eritrositlerin milimetre üzerinden dibe doğru çökme hızı' olarak tanımlanır ve birimi mm/saat'dir. Yaşlandıkça ESH değerinde bir artış olmaktadır. Bu yüzden ESH normal değerini hesaplariken yaşa bağlı düzeltme yapılması önerilmektedir. 40 yaş üzerindeki hastalarda ESH değerinin normal üst sınırının tespiti için kadınlarda  $(yaş+10)/2$ , erkeklerde  $yaş/2$  formülü kullanılabilir [128, 129]. RA'ya bağlı akut faz yanıtında ESH düzeyi artabilir. ESH düzeyinin duyarlılığı yüksektir ama özgüllüğü çok düşüktür. RA hastalarının %10'unda ESH düzeyleri normal sınırlardadır [130].

CRP karaciğerden üretilmektedir. RA'da hastalık aktivitesini göstermesi açısından CRP, ESH'ye göre daha duyarlıdır. Aynı zamanda tedavi yanıtı ve radyolojik progresyon ile de daha iyi koreledir [131]. Birçok durumda değeri artan CRP, ESH gibi yüksek duyarlılığa ve düşük özgüllüğe sahiptir. RA ile osteoartrit ayrımında CRP düzeyine de bakılabilmektedir. Ama bazı osteoartritlerde de CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur [132].

Yeni çıkan RA sınıflandırma kriterleri ESH ve CRP'yi içermektedir [76].

RA klinik bir tanıdır ve bu zamana kadar belirtilmiş spesifik patognomonik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Yine de tanı konulması ve riskli hastaların belirlenmesi için serolojik testler önemli yer tutmaktadır. Anti sitriline protein antikorunun (ACPA) artmış düzeyi hastalığın şiddeti ile bağlantılı bulunmuştur ve akut faz reaktanları ile beraber 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) kriterlerinde yer almıştır [76].

RF, insan immünoglobulin G'nin Fc kısmına bağlanan pentamerik yapıda IgM antikorudur. RF, RA tanılı hastalarda %69 oranında pozitif bulunmuştur. Ve hastalığa %60-85 özgül olduğu belirtilmiştir [133, 134].

RF yerleşik RA'nın %60-80'inde, erken RA'nın %50-60'ında saptanmıştır. RA tanısında bu zamana kadar en sık kullanılan biyobelirteçlerden biridir [135]. RF diğer sistemik otoimmün hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve inflamatuvar durumlarda da pozitif saptanabilir ancak hastalık aktivasyonu ile RF düzeyi bağlantılı değildir. Yine de RA tanısında kullanılan görece iyi bir biyobelirteçtir [136].

RF, RA'nın bazı klinik bulguları hakkında prognostik bilgiler sağlayabilir. Yüksek RF değerleri agresif eklem tutulumunu, romatoid nodülleri ve ekstraartiküler tutulumu gösterebilir [137].

ACPA'nın RF ile duyarlılık düzeyi benzer olmakla beraber daha yüksek bir özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [134]. ACPA RA semptomları gelişmeden yıllar öncesinde pozitif saptanabilir. RA hastalarını ACPA pozitif ve negatif diye iki gruba ayırabiliriz. Hastalığın erken dönemlerinde iki grupta da benzer özellikler görülürken hastalığın ilerleyen dönemlerinde ACPA pozitif grupta daha fazla eroziv hastalık olur ve hastalık daha şiddetli seyreder [138-140]. Klinik bulgularla RA'dan şüphelenilen hastalar için ACPA testi yapılmalıdır. Pozitif çıkarsa bir daha tekrar edilmesine gerek yoktur. Düzeyi hastalık aktivitesini ile ilişkili değildir bu yüzden hastalığın takibinde kullanılmaz [141].

Otoimmün romatizmal hastalıklar, tüberküloz ve bazı kronik akciğer hastalıkları gibi farklı hastalıklarda da ACPA'nın pozitif bulunabileceği unutulmamalıdır [142-144].

RA'da hastalık aktivasyonu ile ilişkili kronik hastalık anemisi görülür. İnefektif eritropoez, demir kullanımında bozulma, eritropoietin seviyesinde azalma, kemik iliğinde eritropoietin duyarlılığında düşme, eritrosit yaşam sürelerinin kısalması buna sebep olabilir [145].

RA'da trombositoz sık görülür. Trombosit sayısı ile hastalık aktivasyonu arasından pozitif bir ilişki vardır. Yüksek trombosit düzeyleri ile pulmoner tutulum, periferik nöropati ve vaskülit gibi ekstraartiküler tutulum birlikteliği görülmüştür [146]. Trombositopeni ise tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği gibi Felty sendromunun bir parçası da olabilir [95].

RA hastalarında sinoviyal sıvı analizi hastalık için spesifik değildir. Buna rağmen inflamatuvar artrit varlığını doğrulamada, septik artrit ve kristal artropatiler ile ayırıcı tanı yapılmasında faydalıdır. İnflamatuvar olaylarda sinoviyal sıvı bulanık görünümde ve sarımsı beyaz renktedir. Sinoviyal sıvıda lökosit sayısı normalde 200/mm<sup>3</sup> den daha azdır. İnflamatuvar artritte ise lökosit sayısı 2000-50000/mm<sup>3</sup> arasında değişir ve bunların %50'den fazlası polimorfonükleer lökositlerdir. Sinoviyal sıvıdaki protein miktarı %3,5 g/dl'nin üzerindedir ve glukoz düzeyi genelde serumdakinden düşüktür [147, 148].

#### **2.1.14. Radyolojik Bulgular**

Eklemlerdeki geç değişiklikleri tespit etmek için daha kolay bulunabilir olması, düşük maliyetli olması ve daha fazla tıbbi kayıt olması nedeni ile röntgen tercih edilir. Fakat radyasyon içerdiği ve eklemlerdeki erken erozyonları saptamada düşük duyarlılığa sahip olduğu için kullanımını kısıtlanmıştır [149]. Simetrik anormallikler, periartiküler osteopeni, eklem boşluklarının daralması, marjinal erozyon, yumuşak dokunun şişmesi, sinoviyal kistler ve nodüller RA'nın radyografik bulguları arasında sayılabilir [150, 151].

Ultrasonografi küçük kemik ve kırıldak erozyonlarını göstermek için kullanılan bir yöntemdir. Doppler ultrasonografi aktif olmayan inflamatuvar dokuları gösterebilir [136].

Yapılan bir çalışmada, ultrasonografinin erken dönem RA'daki erozyonları tespit etmede röntgene üstün olduğu gösterilmiştir [152].

Erken dönem RA'nın tespit edilmesi için en doğru radyolojik teknik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) olarak gösterilmiştir. Kontrastlı MRG eklem efüzyonu ve sinovit arasındaki farkı ortaya çıkarabilir, erken erozyon ve hipertrofileri tespit edebilir. Ayrıca MRG kemik iliği ödemi tespit etmek için altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir [153].

Bilgisayarlı Tomografi (BT) eklem aralığı genişlemesini MRG'ye nispeten daha iyi tespit eder. Bunun haricinde RA tanılı hastalarda erken değişiklikleri tespit etmek için en uygun görüntüleme MRG'dir. Eklemlerdeki geç değişiklikleri tespit etmek için yukarıda bahsedilen tüm görüntüleme yöntemleri kullanılabilir [151].

### 2.1.15. Tanı

RA hastaları eklemlerde ağrı, şişlik, sabah tutukluğu, halsizlik, yorgunluk ve iştahsızlık gibi şikayetler ile karşımıza gelir. Yapılan laboratuvar testlerinde bozukluklar saptanabilir [16].

RA hastalarında erken tanı koymak ve tedavi etmek, hastalığın ilerlemesini engellemek, geri dönüşümsüz eklem hasarından korumak ve sakatlıktan korumak veya geciktirmek için önemlidir [2].

Hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, risk faktörleri, aile öyküsü, ultrasonografi, RA'ya spesifik otoantikolar ve yüksek ESH, CRP düzeyleri gibi laboratuvar sonuçlarının hep birlikte incelenmesi ile RA tanısı konulabilir [2, 154].

RA'yı tanımlamak için uygun yöntem sınıflandırma kriterlerinin kullanılmasıdır. Sınıflandırma kriterleri RA hastası ya da RA değil diyerek ortak bir tanımlama yapar ve klinik araştırmalar ve çalışmalar için isimlendirmeyi standart hale getirir. RA'yı tanımlamak için 1987 ACR (American Collage of Rheumatology) kriterleri oluşturulmuştur [155].

Modern tedaviler ile 1987 ACR kriterlerinde belirtilen hastalığın kronik ve eroziv hastalık aşamasına geçmeden korunması hedeflenmektedir. Hastalığın erken evresindeki kişileri tanımlamak için yeni bir 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur [76].

**Tablo 2.1: 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri**

<b>Kriter</b>	<b>Tanımlama</b>
<b>1. Sabah Tutukluğu</b>	Eklem ve çevresinde en az bir saat süren sabah sertliği

**Tablo 2.1 (Devam): 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri**

<b>2. Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit</b>	Doktor tarafından gözlenen en az üç eklem bölgesinde (14 muhtelif alan içinde; sağ ve sol PİF, MKF, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF eklemleri) yumuşak doku şişliği veya sıvı
<b>3. El ekleminde artrit</b>	El bilekleri, MKF veya PİF eklemlerinden en az birinde şişlik
<b>4. Simetrik artrit</b>	Vücudun iki yanında aynı eklem bölgelerinin eş zamanlı tutulması (PİF, MKF, MTF eklemlerin tutulumu simetri olmaksızın kabul edilebilir)
<b>5. Romatoid nodüller</b>	Doktor tarafından belirlenen kemik veya ekstansör yüzeyler veya jukstaartiküler bölgelerde subkutan nodüller
<b>6. Serum romatoid faktör pozitifliği</b>	Herhangi bir metodla gösterilen anormal miktarda serum romatoid faktörü. Normal kişilerin %5'inden azında pozitif olabilir.
<b>7. Radyolojik değişiklikler</b>	Posterior anterior el ve el bilek grafilerinde, tutulan eklem içinde veya yakın bölgelerinde, RA için tipik değişiklik olarak kabul edilen, erozyon veya eşit olmayan dekalsifikasyon bulguları (tek başına osteoartritik değişiklikler kabul edilmez)
<p>Bu kriterlere göre, RA tanısı koyabilmek için 7 kriterden en az dördü bulunmalıdır ve ilk 4 kriter en az 6 haftadır olmalıdır.</p> <p>MKF: Metakarpofalangeal, MTF: Metatarsofalangeal, PİF: Proksimal interfalangeal, RA: Romatoid Artrit</p>	

**Tablo 2.2: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri**

<b>Eklem Tutulum</b>	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem	2
	4-10 küçük eklem	3
	≥10 eklem	5
<b>Seroloji</b>	Negatif RF ve ACPA	0
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
<b>Akut Faz Reaktanları</b>	Normal CRP ve ESH	0
	Anormal CRP ve ESH	1
<b>Semptomların Süresi</b>	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

Büyük eklemler omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleridir.

Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PİF eklemler, MTF eklemleridir.

Düşük pozitif değer, normalin üst sınırından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir.

Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat ve daha fazla olan değerlerdir.

Skor ≥6 romatoid artrit sınıflandırılması için anlamlıdır.

RA tanısı için en az bir eklemden sinoviyit varlığı, alternatif tanılarının ekarte edilmesi ve yukarıdaki kriterlerden 10 puan üzerinden en az 6 puan alınması gerekmektedir [76].

### **2.1.16. Tedavi**

RA tedavisi ile eklem inflamasyonunu ve ağrısını azaltmak, eklem fonksiyonunu en üst düzeye çıkarmak, eklem yıkımını ve deformitelerini engellemek amaçlanmaktadır. Farmakolojik ajanlar, ağırlık taşıma egzersizleri, istirahat ve hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi RA tedavisini oluşturur. Tedavi hastanın sağlık durumu ve ihtiyaçlarına göre düzenlenir [156].

### **Non-Farmakolojik Tedavi**

Farmakolojik olmayan tedavilerin amaçları arasında anksiyete ve depresyonu azaltmak, ağrıyı azaltmak ve hareketliliği artırmak sayılabilir [157]. Masaj, pozisyon verme, sıcak ve soğuk terapi, akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu ve progresif kas gevşemesi gibi tedavilerin ağrı tedavisinde faydalı olduğu saptanmıştır [9].

### **Farmakolojik Tedavi**

#### **Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar**

Aspirin, diklofenak veya ibuprofen gibi NSAİİ'ler eklemlerde ağrı ve şişliği azaltır, eklemlerin fonksiyonunu iyileştirir ama eklem hasarını engelleyemedikleri gösterilmiştir [16]. NSAİİ'ler siklooksijenazı (COX), özellikle de inflamasyon sırasında artan COX-2'yi inhibe ederler. Protektif prostaglandinlerin azalması kanama, gastrointestinal ülserasyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, baş dönmesi, döküntü, konfüzyon, nöbet gibi yan etkilere neden olabilir. COX-2 selektif NSAİİ'ler (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib) tercih edilerek bu komplikasyonlar azaltılabilir [158, 159].

#### **Kortikosteroidler**

Glukokortikoidlerin hastalığı tedavi etmek veya eklem yıkımını durdurmak gibi bir özelliği yoktur. Şikayetleri geçici olarak rahatlatırlar [160].

Glukokortikoidler antiinflamatuvar ve immünosupresif etkileri nedeniyle NSAİİ'lere göre daha güçlü ve etkili bulunmuştur. Ama NSAİİ'ler daha güvenlidir [161]. Glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı kilo alımı, ödem , miyopati, diyabet, osteoporoz gibi komplikasyonlara neden olabildiği için kısa süreli kullanımları önerilmektedir. Oral, intravenöz, intraartiküler ve intramusküler şekilde kullanılabilirler [162].

RA tedavisinde glukokortikoidler “hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların” (DMARD) etkisi ortaya çıkana kadar köprü görevi görmesi ve DMARD kullanılmasına rağmen hastalık aktivasyonda ise ek tedavi olması amacıyla kullanılırlar. Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın pulsatilitisini bozmamak için kortikosteroid tedavisi tedricen kesilmelidir [161].

## **DMARD**

DMARD'lar otoimmüniteyi baskılar ve eklemlerdeki dejenerasyonu engeller veya oluşmasını geciktirir. Hastalığın remisyonda kalmasına katkı sağlar. DMARD'ların etkisinin başlaması için altı hafta ile altı ay arasında bir süreye ihtiyaç vardır. Yavaş etkili ilaçlar olduğu için tedaviye erken başlamak önemlidir. Geleneksel sentetik DMARD'lar (csDMARD), hedeflenen sentetik DMARD'lar (tsDMARD) ve biyolojik DMARD'lar (bDMARD) olmak üzere üç gruba ayrılır [163].

Yeni tanı almış RA hastaları için başlangıç tedavisi olarak csDMARD'lar tercih edilir. Başlangıç tedavisi yetersiz gelirse ya da yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlanırsa bDMARD ve tsDMARD kullanılabilir. Janus kinaz inhibitörleri'nin (JAKi) içinde olduğu tsDMARD'ların oral yoldan kullanılabilmesi önemli bir avantaj sağlar [164].

## **Geleneksel Sentetik DMARD'lar**

**1. Metotreksat (MTX):** Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden folik asit analogudur. DNA sentezini bozar, inflamatuvar yanıtı ve lenfosit proliferasyonunu azaltır [165].

2021 ACR kılavuzu metotreksatın etkinliği, güvenlik profili ve düşük maliyetli olması nedeniyle birinci basamak tedavisi olarak tek başına ya da kombine bir şekilde kullanılmasını önermiştir [166].

Metotreksata çoğunlukla 15 mg/hafta dozunda başlanıp aşamalı olarak 25 mg/hafta'ya kadar dozu artırılır ve glukokortikoidler ile birlikte kullanılması tavsiye edilir [167]. Tedavi başladıktan 12 hafta sonra istenen cevap alınamamışsa veya 24 hafta sonra ideal dozlarla hastalık remisyonu sağlanamamışsa tedavi tekrar düzenlenmelidir [168].

Metotreksatın yan etkileri uygulama yöntemi, tedavi süresi ve dozuna göre değişir. Düşük doz metotreksat kullanımı ile hematolojik bozukluklar (trombositopeni ve lökopeni), stomatit, gastrointestinal sorunlar (iştahsızlık, ishal, bulantı ve gastrit), karaciğer enzimlerinde yükselme, yorgunluk veya baş ağrısı gibi merkezi sinir sistemi semptomları ortaya çıkabilir [169].

**2. Leflunomid:** Pirimidin sentez inhibitörü olarak görev yapar. 20 mg/gün dozunda kullanılır ama bu doz hasta tarafından tolere edilemezse 10 mg/gün şeklinde doz azaltımı yapılır. Etkisini birinci ayda gösterir [170].

**3. Sülfosalazin:** Sülfosalazin bir ön ilaçtır, bağırsak bakterileri tarafından sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit olmak üzere iki aktif bileşene metabolize edilir [171]. Sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asidin antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antibiyotik özellikleri olduğu gösterilmiştir ama etki mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır [172, 173]. Genellikle günde iki doz 500 mg şeklinde başlanıp birer hafta ara ile 500 mg artırılarak ilaç dozu günde 2-3 gr yapılır. Oral olarak kullanılır [170].

**4. Hidroksiklorokin:** Sıtma ilacı olarak da kullanılan hidroksiklorokin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri vardır [174]. Oral olarak 200-400 mg/gün dozunda kullanılır. İlacın etkisini görmek için 6 ay beklemek gerekmektedir. İmmüno-supresif etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riskini artırmazlar ve toksik etkisinin az olması, maliyetinin düşük olması ve hamilelikte güvenle kullanılabilmesi bu ilacı avantajlı hale getirmektedir [170].

### **Biyolojik DMARD'lar**

Biyolojik DMARD'lar; TNF-alfa veya TNF reseptörünün nötralizasyonu, direk IL-6 nötralizasyonu veya IL6R'nün ve bu reseptör ilişkili inflamatuvar sinyalizasyonun blokajı, APC'ler tarafından yapılan T hücre ko-stimülasyonunun inhibisyonu ve B hücrelerinin azaltılması olmak üzere dört çeşit etki mekanizmasına sahiptir [175].

**Etanersept:** İki p75 TNF reseptörünü IgG'nin Fc kısmına bağlayan dimerik bir füzyon proteindir. Subkutan yolla haftada bir kez 50 mg dozunda kullanılır [176].

**İnfliksimab:** Kimerik yapıda anti-TNF-alfa monoklonal antikordur. İntravenöz yolla uygulanır. 0, 2 ve 6. haftalarda yükleme yapıldıktan sonra 8 haftada bir 3 mg/kg idame dozunda verilmesi önerilmektedir [177].

**Adalimumab:** Rekombinant insan IgG1 monoklonal antikordur. Subkutan yolla ve 2 haftada bir kullanılır [178].

**Sertolizumab:** Polietilen glikol ile birleştirilmiş TNF antikorunun rekombinant Fab fragmanıdır. Diğer TNF inhibitörleri gibi bir Fc bölgesi yoktur. Subkutan yolla uygulanır. 6 hafta süresince 2 haftada bir 400 mg yükleme yapıldıktan sonra 2 haftada bir 200 mg dozunda idameye geçilir [179].

**Golimumab:** TNF-alfa'ya spesifik bir insan IgG1 monoklonal antikordur. Subkutan yolla ve ayda 50 mg dozunda kullanılır [180].

**Rituksimab:** B lenfositlerin üzerindeki CD20 antijenini hedef alan monoklonal antikordur. RA tedavisinde eklem hasarını ve hastalığın semptomlarını azalttığı saptanmıştır [181]. 6 ayda bir 2 hafta arayla 500 mg veya 1000 mg intravenöz olarak verilir [182, 183].

**Abatacept:** T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etki gösterir [184]. 2 hafta arayla 3 defa yükleme dozu yapıldıktan sonra 4 haftada bir <60 kg için 500 mg, 60-100 kg için 750 mg, >100 kg için 1000 mg dozunda idame tedavisi intravenöz olarak uygulanır [185].

**Tocilizumab:** Çözünür IL-6R'ne ve transmembran IL-6R'ne bağlanarak, IL-6'nın reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder ve IL-6 sinyalinin iletilmesini engeller [186]. 4 haftada bir 8 mg/kg dozunda intravenöz şekilde verilmesi önerilir [187].

### **Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar**

**Tofacitinib:** Janus kinaz 1 ve 3'ü inhibe eden güçlü, seçici bir JAK inhibitörüdür. Oral yoldan günde 2 defa 5 mg dozunda kullanılır [188].

**Barisitinib:** Spesifik bir JAK 1/2 inhibitörüdür [189].

## 2019 EULAR Önerileri

RA tanılı hastalarda DMARD'ların tedavide kullanılmasına yönelik önerileri içeren EULAR kılavuzu 2019'da güncellenmiştir. Öneriler aşağıda belirtilmiştir [190].

1. RA tanısı konulur konulmaz DMARD tedavisine başlanmalıdır.
2. Tedavi her hastada sürekli remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşmayı amaçlamalıdır.
3. Aktif hastalığı olan hastalar sık izlenmelidir (1-3 ayda bir), tedaviye başladıktan sonra en fazla 3 ay içinde düzelme olmazsa veya 6 ayda hedefe ulaşılamamışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.
4. MTX ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.
5. MTX kontrendikasyonu veya erken intoleransı olan hastalarda, leflunomid veya sulfasalazin birinci basamak tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmelidir.
6. csDMARD tedavisi başlarken ya da tedavi değiştirirken farklı doz ve uygulama şekillerinde glukokortikoidlerin eklenmesi düşünülmelidir; ancak klinik olarak mümkün olan en kısa sürede azaltılarak kesilmelidir.
7. Kötü prognostik faktörlerin yokluğunda; ilk csDMARD stratejisi ile tedavi hedefine ulaşılamıyorsa, diğer csDMARD'lar düşünülmelidir.
8. Kötü prognostik faktörlerin varlığında; ilk csDMARD stratejisi ile tedavi hedefine ulaşılamıyorsa tedaviye bir bDMARD veya tsDMARD eklenmelidir.
9. bDMARD'lar veya tsDMARD'lar bir csDMARD ile kombine edilmelidir; csDMARD'ları kontrendikasyon sebebi ile kullanamayan hastalarda IL-6 inhibitörleri ve tsDMARD'ların diğer biyolojik DMARD'lara göre bazı avantajları olabilir.
10. Bir bDMARD veya tsDMARD tedavisi başarısız olursa başka bir biyolojik veya hedefe yönelik DMARD ile tedavi düşünülmelidir. TNF inhibitörü ile yanıtızlık durumunda başka bir TNF inhibitörü ya da farklı bir etki mekanizmasına sahip ajan kullanılabilir.

11. Bir hasta, glukokortikoid dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyondaysa özellikle de beraberinde csDMARD kullanıyorsa, bDMARD veya tsDMARD dozlarının azaltılması düşünülebilir.

12. Bir hasta kalıcı remisyondaysa, csDMARD'ın azaltılması düşünülebilir.

### **2.1.17. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Hastaların takibi ve tedavi planı açısından hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için çeşitli ölçekler ortaya konulmuştur [191].

ACR 2019 yılında bu hastalık aktivite ölçeklerini güncellemiş ve klinikte kullanılmasını önermiştir. 28 eklem için hastalık aktivite skoru (DAS28), basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI), klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI), hasta indeks verilerinin rutin değerlendirilmesi 3 (RAPID3) ve hasta aktivite ölçeği II (PAS II) bunlar arasında yer almaktadır [192].

DAS28 daha kolay ve pratik olduğu için klinikte ön planda bu ölçek kullanılmaktadır. DAS28, 28 eklemdeki şiş ve hassas eklem sayısı, ESH veya CRP ve hastanın global değerlendirmesi kullanılarak hesaplanmaktadır. Proksimal interfalangeal eklemler, metakarpofalangeal eklemler, el bileği, dirsek, omuz ve diz eklemleri bu 28 eklemi oluşturmaktadır. DAS28 >5,1 olması yüksek hastalık aktivitesi, 3,2-5,1 arası orta derecede hastalık aktivitesi, 2,6-3,2 arası düşük hastalık aktivitesi, <2,6 olması ise remisyonunda hastalık olarak kabul edilmektedir [191].

**Tablo 2.3: Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesini Ölçmek İçin Kullanılan Testler**

	Skor Aralığı	Remisyon	Düşük Aktivite	Orta aktivite	Yüksek Aktivite
<b>DAS28-ESH</b>	0-9,4	<2,6	2,6≤ ve <3,2	3,2≤ ve ≤ 5,1	>5,1
<b>SDAI</b>	0,1-86,0	≤3,3	3,3< ve ≤11	11< ve ≤26	>26
<b>CDAI</b>	0-76,0	≤2,8	2,8< ve ≤10	10< ve ≤22	>22
<b>PAS ya da PASII</b>	0-10	0-0,25	0,26≤ ve ≤3,7	3,70< ve <8	≥8
<b>RAPID</b>	0-30	0-1	1< ve ≤2	2< ve ≤4	>4

2011’de ACR/EULAR tarafından RA remisyon kriterleri oluşturulmuştur. Boolean ve indeks temelli olmak üzere iki tanımlamadan oluşmaktadır. Kriterler Tablo 2.4’te belirtilmiştir [193].

**Tablo 2.4: 2011 ACR/EULAR Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri**

<b>Boolean Tanımlaması</b> ( Herhangi bir zamanda hasta tüm koşulları karşılamalıdır.)
Hassas eklem sayısı (28 eklem ve ayaklar ve ayak bilekleri de dahil) ≤1
Şiş eklem sayısı (28 eklem ve ayaklar ve ayak bilekleri de dahil) ≤1
CRP ≤ 1 mg/dl
Hastanın genel değerlendirmesi ≤ 1 (0-10 skalasında)
<b>İndeks Temelli Tanımlama</b>
SDAI ≤ 3

## 2.2 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Romatizmal hastalıkların aktivitesini takip etmek için kullanılan ESH ve CRP düzeyleri inflamatuvar biyobelirteçlerdir. Fakat sensitivite ve spesifiteleri düşüktür [194]. Bu yüzden hastalık aktivitesini daha iyi gösteren yeni parametrelere ihtiyaç vardır [195].

Son dönemlerde romatizmal ve romatizmal olmayan hastalıklarda sistemik inflamasyonu değerlendirmek için tam kan hücrelerinin bileşenleri kullanılmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler nötrofillerin aktivasyonunu, hayatta kalmalarını sağlar, nötrofil sayısında ve fonksiyonunda artışa neden olur [195, 196]. Lenfopeninin nedeni ise proinflamatuvar sitokinlerin lenfositleri apoptozise sürüklemeleridir [195]. Trombositler hemostaz ve koagülasyonda rol almaktadır. Aynı zamanda inflamatuvar sitokin kaynağıdır ve immün sistem hücrelerini düzenleyerek inflamasyonda aktif görev almaktadır [197].

Nötrofil, lenfosit ve plateletleri, nötrofil lenfosit oranı (NLR) veya platelet lenfosit oranı (PLR) şeklinde değerlendirmek yerine üçünü de içeren daha iyi bir hesaplama yöntemi ile vücudun inflamasyon ve bağışıklık durumu değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bunun için SII geliştirilmiştir. SII periferik kandaki platelet ve nötrofil değerlerinin çarpılıp lenfosit değerine oranlanması ile hesaplanmaktadır. İnflamasyonun trombositoz, lenfositopeni ve nötrofil yapması SII'nin yükselmesini açıklar. SII vücuttaki çeşitli inflamatuvar ve immün yolaklarla ilişkilidir [11].

Basit, kolay elde edilen, ucuz ve non-invaziv bir belirteç olan SII, ilk kez hepatoselüler kanserde Hu ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Preoperatif dönemde SII'nin dolaşımdaki tümör hücreleri ile ilişkili olabileceği ve hepatoselüler karsinomlu bir hastada iyi bir prognostik gösterge olabileceği düşünülmüştür [11].

Hepatoselüler karsinom, gastrointestinal sistem kanserleri, üriner sistem kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri ve akral melanomun da olduğu farklı kanserlerde artmış inflamasyon ile azalmış sağkalımı arasında kayda değer bir ilişki saptanmıştır [198].

Ayrıca Behçet, Psöriatik artrit, Ankilozan Spondilit gibi romatizmal hastalıklarla yapılan çalışmalarda SII ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki gösterilmiştir [195, 199, 200].

Literatürde RA tanılı hastalarda SII'nin hastalık aktivitesi ile NLR'ye göre daha güçlü ilişkisinin gösterildiği bir çalışma vardır. DAS28-ESH ile SII arasında anlamlı korelasyon görülmektedir [201].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18 Kasım 2022 tarih ve 2022/4050 sayılı etik kurul izni alındı.

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniğine başvuran 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerini karşılayan 18-75 yaş arası, ek hastalığı olmayan 30 RA atak ve 30 RA remisyona hastası dahil edildi. Hastalık aktivasyonunu belirlemek amacıyla DAS28-ESH değeri hesaplandı. Skoru hesaplamak için şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, VAS değeri, ESH değerleri kullanıldı.  $DAS28; (0.56 \times \text{hassas eklem sayısı } 1/2) + (0.28 \times \text{şiş eklem sayısı } 1/2) + (0.7 \times \text{ESH}) + (0.014 \times \text{VAS})$  formülü ile hazır hesaplama makinaları aracılığı ile hesaplandı.  $DAS28-ESH < 2,6$  olanlar remisyona,  $\geq 2,6$  olanlar atak grubuna dahil edildi. Hastaların demografik verileri, tam kan sayımı elemanlarından platelet, nötrofil, lenfosit sayıları, CRP ve ESH değerleri kaydedildi. Platelet ve nötrofil düzeylerinin çarpımının lenfosit değerine bölünmesi ile SII hesaplandı. RA atak ve remisyona dönemlerindeki hastaların SII'leri karşılaştırıldı. Ayrıca kontrol grubu olarak İç Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş 18-75 yaş arası, 30 sağlıklı birey alındı. Bu sağlıklı kontrol grubunun da tam kan sayımı elemanlarından platelet, nötrofil, lenfosit sayıları, CRP ve ESH değerleri kaydedilerek SII'leri hesaplandı ve RA atak ve remisyondaki hasta grupları ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan kişilere bilgi verildikten sonra her birinden gönüllü onam formu alındı.

Bilinen ek sistemik hastalığı olanlar, 18 yaşından küçük veya 75 yaşından büyük olanlar, aktif malignitesi veya malignite öyküsü olanlar, akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, gebeler, emzirenler, nutrisyonel anemisi olanlar ve kortikosteroid kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22 paket programı ile analiz edildi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi.  $P < 0.05$  değeri olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların

normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır ve grupların normal dağılmadığı görülmüştür. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz için Kruskal-Wallis ve ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen grupların demografik verileri karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grupların yaş, cinsiyet ve DAS28-ESH bakımından karşılaştırılmasına ait değerler Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1: Gruplara Göre Yaş, Cinsiyet ve DAS28-ESH, CRP, ESH Dağılımı**

Değişken	RA atak	RA remisyon	Sağlıklı kontrol	p değeri
Yaş	50,43±10,44	53,30±11,30	48,50±5,66	0,155
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	21 (%70)	18 (%60)	20 (%66,6)	0,709
<b>Erkek</b>	9 (%30)	12 (%40)	10 (%33,3)	
<b>DAS28-ESH</b>	5,06±0,97	2,01±0,44	-	-
<b>CRP</b>	32,04±25,71	5,57±6,85	2,03±1,36	-
<b>ESH</b>	20,06±10,84	13,16±8,76	9,53±6,79	-
DAS28-ESH: Eritrosit sedimentasyon hızına göre hesaplanmış hastalık aktivite skoru CRP: C-reaktif protein (mg/l) ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)				

Gruplar arasında bakıldığında SII, PLT, NEU değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken, LYM değerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grupların SII, PLT, NEU, LYM değerlerine ait veriler Tablo 4.2’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.2: Gruplar Arasında SII ve Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Değişken	RA atak	RA remisyon	Sağlıklı kontrol	p
<b>SII</b>	1280,52±853,14	682,86±365,90	508,59±171,85	0.000
<b>PLT</b>	353,53±104,55	316,20±91,15	263,13±57,58	0.001
<b>NEU</b>	6,54±2,25	4,85±1,65	4,29±1,06	0.000
<b>LYM</b>	2,09±0,69	2,41±0,78	2,27±0,48	0.138
SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi PLT: Platelet NEU: Nötrofil LYM: Lenfosit				

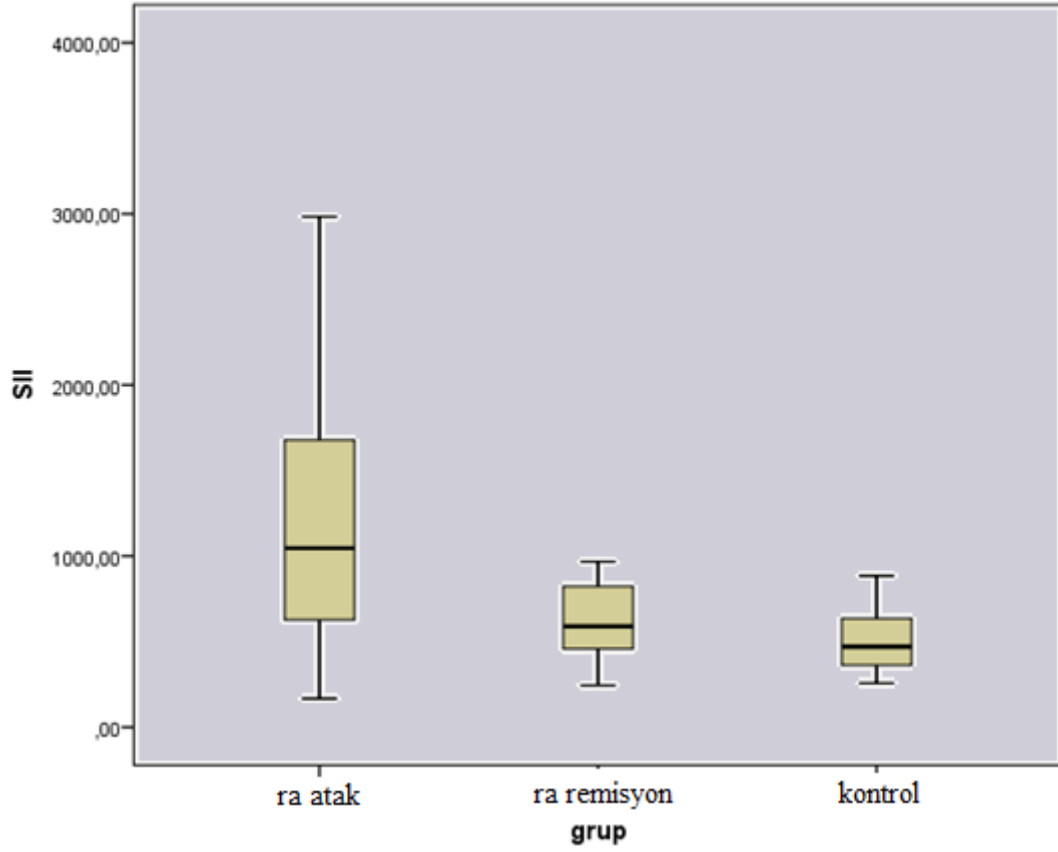
RA atak grubunda RA remisyon grubuna kıyasla SII, NEU değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik varken PLT ve LYM değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. RA atak grubu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise SII, NEU, PLT değerlerinde atak grubunda bulunan yükseklikler istatistiksel olarak anlamlıyken, LYM değerindeki fark anlamlı değildi. RA remisyon grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ,SII ve PLT değeri anlamlı yüksekken, NEU ve LYM arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu karşılaştırmalara ait p değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3: Grupların Birbirleri Arasında SII ve Tam Kan Sayımı Parametreleri Bakımından Karşılaştırılmasına Ait p Değerleri**

<b>Değişken</b>	<b>SII</b>	<b>PLT</b>	<b>NEU</b>	<b>LYM</b>
<b>RA atak- RA remisyon</b>	0.000	0.191	0.003	0.109
<b>RA atak- sağlıklı kontrol</b>	0.000	0.000	0.000	0.069
<b>RA remisyon- sağlıklı kontrol</b>	0.041	0.025	0.246	0.723

SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi  
PLT: Platelet  
NEU: Nötrofil  
LYM: Lenfosit

Grupların SII değerlerine ait dağılım grafiği Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1: Gruplar Arasında SII Değerlerinin Dağılım Grafiği**

SII ve DAS28-ESH arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. Bu değerlerin birbiri ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisine ait korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4: Tam Kan Sayımı Elemanları, ESH, CRP, DAS28-ESH ve SII Arasındaki Korelasyon Analizi**

		1	2	3	4	5	6	7
1	NEU	-						
2	LYM	0,118	-					
3	PLT	0,372**	0,032	-				
4	ESH	0,212*	0,278**	0,315**	-			
5	CRP	0,475**	0,252*	0,432**	0,411*	-		
6	DAS28-ESH	0,375**	0,226	0,121	0,468**	0,639**	-	
7	SII	0,730**	0,355**	0,715**	0,383**	0,609**	0,409**	-

NEU:Nötrofil

LYM:Lenfosit

PLT:Platelet

ESH:Eritrosit sedimantasyon hızı

CRP:C-reaktif protein

DAS28-ESH: Eritrosit sedimantasyon hızına göre hesaplanmış hastalık aktivite skoru

SII:Sistemik immün inflamasyon indeksi

\*p<0,05

\*\*p<0,01

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda RA tanılı hastalarda hastalık aktivitesi ile SII değeri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. SII değeri aktif hastalık grubunda, remisyon grubuna ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda SII hastalık aktivasyon skoru olan DAS28-ESH ile korele bulunmuştur.

Yang ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada SII'nin kanser hastalarında prognostik önemini araştırmışlardır. Yayınladıkları metaanalizde 22 çalışma ve 7657 hasta incelenmiştir. Yüksek SII değerlerinin daha kötü ortalama sağkalım, daha erken hastalık tekrarlama süresi, daha kötü progresyonsuz sağkalım, daha kötü kanser spesifik sağkalım ve daha kötü hastaliksız genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. [202]. SII, Hu ve arkadaşları tarafından Hepatoselüler kanser hastalarında yararlı prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır. İnflamatuar immün yanıtın neden olduğu trombositoz, nötrofil sayısının artması ve lenfositopeniden dolayı SII değerinin arttığını göstermişlerdir [11]. Cerrahi stres, sistemik inflamasyon ve sepsise yanıt olarak lökosit değişimlerini inceleyen bir çalışmada, klinik seyrin şiddeti ile nötrofili ve lenfositopeni derecesi arasında ilişki saptanmıştır [203]. 2020 yılında Tanacan ve arkadaşları SII değerini Behçet hastalarında retrospektif olarak incelemiştir. Çalışmaya 103 aktif ve 63 inaktif Behçet hastası dahil edilmiştir. SII ölçümlerinde eğri altında kalan alan AUC:0.843; kesim noktası  $>552.12$  ( $10^3/\text{mm}^3$ ) (%81 sensitivite, %82 spesifite) olarak bulunmuştur. Aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek SII değerleri bulunmuştur [200]. Dinçer ve arkadaşları 2021 yılında psöriazis hastalarında SII değerini inceleyen retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya 71 psöriazisli hasta, 70 inflamatuvar olmayan dermatolojik hastalıkları olan kontrol grubu dahil edilmiştir. Psöriazisli hastalar PASI $<4.5$  ve PASI $\geq 4.5$  olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. SII'nin psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu yine PASI $\geq 4.5$  olan grupta PASI $<4.5$  olan gruba göre SII'nin anlamlı yüksek olduğunu, tırnak ve genital tutulumu olanlarda SII'nin daha yüksek olduğunu bulmuşlar, psöriazis aktivasyonu için kesim noktasını %66,7 duyarlılık ve %66 özgüllük ile 575,8 olarak hesaplamışlardır [204]. Literatüre bakıldığında hem sistemik inflamasyonla hem de romatolojik hastalıkların aktivasyonu ile SII'in korele olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ataktaki RA hastaları ile remisyondaki RA hastaları SII açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak atakta olan grupta yüksek çıkmıştır. Aynı zamanda RA hastalarına bakıldığında SII ile DAS-28

arasında korelasyon görülmektedir. Bulduğumuz sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarını desteklemektedir.

Yoshikawa ve arkadaşları 2019 yılında RA tanılı hastalarda SII ve NLR değerlerini incelemiştir. 574 RA tanılı hasta remisyonda olan, düşük hastalık aktivitesi olan ve yüksek hastalık aktivitesi olan grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastalık aktivitesi arttıkça SII anlamlı olarak yükselmiş, SII'nin RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir gelişmekte olan inflamatuvar bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir [201]. Satış ve arkadaşları 2021 yılında RA hastalarında SII'yi inflamasyon belirteci olarak incelemiştir. Çalışmaya 109 RA hastası 31 sağlıklı kontrol grup alınmıştır. RA hastaları remisyonda ( $DAS28 < 2.6$ ) ve aktif hasta ( $DAS28 > 2.6$ ) grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. SII oranı RA hastalarında daha yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunmuştur. [205]. Bizim çalışmamızda da her iki çalışma ile uyumlu olarak RA atak hastalarının SII değeri remisyondaki hastalara göre anlamlı olarak yüksektir ( $p:0.000$ ). Yine çalışmamızda RA atak grubunda SII değeri sağlıklı kontrol grubuna göre Satış ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p:0.000$ ). Yine aynı şekilde RA remiyon grup ile sağlıklı kontrol grup arasında SII değeri arasında daha az anlamlı olmakla beraber anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p:0.041$ ).

Romatoid artrit hastalarında bakıldığında aktif hastalarda ve remisyonda SII yüksek çıkmış ve hastalık aktivasyonu ile korele bulunmuştur. Hastalığın aktif döneminde özellikle nötrofil sayısının artmasına bağlı olarak beklenen bir sonuç olmasına rağmen aynı zamanda remisyondaki hastalarda da yüksek saptanmıştır. Bu durum hastalık remisyonda olsa da kronik inflamatuvar olayların subklinik devam etmesi olarak düşünülebilir. Literatürde RA SII üzerine yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. RA'ya bakıldığında genellikle ileri yaş hastalığı olup bu hasta grubunda kardiyovasküler risk malignite riski genel popülasyona göre daha yüksek seyretmektedir. Bu durumlara bir etken olarak bazalde sürekli devam eden kronik inflamatuvar olaylar olabilir. Literatürle yapılan çalışmalarla beraber SII'nin RA'da hem biyobelirteç hemde aktivasyon kriteri olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda RA hastaları açısından herhangi bir cut-off değeri belirlenmemekle beraber aktif- remiyon ve kontrol grubuyla anlamlı ve korele farklılık bulunmuştur. İleride yapılacak çalışmalarla SII belki de RA hastalarında klinik olarak aktivasyon ve remiyon hatta kardiyovasküler risk değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir bir parametre olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, hasta ve kontrol grubu sayısının az olmasıydı. Çalışmamızın üstün yönü ise hastalarda nötrofil, lenfosit ve trombosit seviyelerini değiştirebilmesi nedeniyle kortikosteroid alan hastaların çalışmadan dışlanmış olmasıdır.

Çalışmamızda SII RA aktif hasta grubu, RA remisyon grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur. Bu da bu belirtecin yapılmış olan diğer çalışmalarla beraber hem RA tanısında biyobelirteç, aktivasyon ve remisyon kriteri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Fakat bunun için daha yüksek sayılı ile uygun cut-off değeri belirlenmiş ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ

1. SII değeri RA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksektir.
2. SII değeri RA atak hastalarında remisyon grubuna göre daha yüksektir.
3. SII değeri RA remisyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksektir.
- 4.SII değerinin RA remisyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olması, remisyondaki hastalarda kronik inflamatuvar durumun devam ettiğini gösterir.
5. SII değeri RA hastalık aktivasyon skoru olan DAS28-ESH ile korele bulunmuştur.
6. SII değeri RA'da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Myasoedova, E., et al., *Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(6): p. 1576-1582.
2. Aletaha, D. and J.S. Smolen, *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review*. Jama, 2018. **320**(13): p. 1360-1372.
3. Chaurasia, N., et al., *Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis*. Journal of Family Medicine and Primary Care, 2020. **9**(5): p. 2219.
4. Prete, M., et al., *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update*. Autoimmunity reviews, 2011. **11**(2): p. 123-131.
5. Goekoop-Ruiterman, Y.d., et al., *Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial*. Arthritis & Rheumatism, 2005. **52**(11): p. 3381-3390.
6. Hornik, C.P., et al., *Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis*. The Pediatric infectious disease journal, 2012. **31**(8): p. 799-802.
7. Speights, V., et al., *Complete blood count indices in colorectal carcinoma*. Archives of pathology & laboratory medicine, 1992. **116**(3): p. 258-260.
8. Örgül, G., et al., *First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia*. Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019. **16**(2): p. 112.
9. Martin, A., R. Chopra, and P.M. Nicassio, *Nonpharmacologic pain management in inflammatory arthritis*. Rheumatic Disease Clinics, 2021. **47**(2): p. 277-295.
10. Van Riel, P., *The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28)*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(5 Suppl 85): p. S65-74.
11. Hu, B., et al., *Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2014. **20**(23): p. 6212-6222.
12. Sun, Y., et al., *Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients*. Cancer management and research, 2019. **11**: p. 3153.
13. Ustundag, Y., et al., *Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation*. Int J Med Biochem, 2018. **1**(1): p. 24-8.
14. Lagunas-Alvarado, M., et al., *Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis*. Medicina interna de México, 2017. **33**(3): p. 303-309.
15. Aletaha, D., et al., *Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment*. Arthritis & Rheumatism, 2009. **60**(5): p. 1242-1249.
16. Smolen, J.S., D. Aletaha, and I.B. McInnes, *Rheumatoid arthritis*. Lancet, 2016. **388**(10055): p. 2023-2038.
17. ED., H., *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7 ed. 2005, Philadelphia: W.B. Saunders.
18. Conforti, A., et al., *Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis*. Autoimmunity Reviews, 2021. **20**(2): p. 102735.
19. Cojocar, M., et al., *Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis*. Maedica, 2010. **5**(4): p. 286.
20. Joseph, A., et al., *Immunologic rheumatic disorders*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **125**(2): p. S204-S215.
21. Emery, P., et al., *Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide*. Annals of the rheumatic diseases, 2002. **61**(4): p. 290-297.

22. Safiri, S., et al., *Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2019. **78**(11): p. 1463-1471.
23. Moez, S., P. John, and A. Bhatti, *Anti-citrullinated protein antibodies: role in pathogenesis of RA and potential as a diagnostic tool*. *Rheumatology international*, 2013. **33**: p. 1669-1673.
24. Ağce, Z.B., E. Özkan, and B. Köse, *Arthritis/Rheumatoid Arthritis*, in *Occupational Therapy-Occupation Focused Holistic Practice in Rehabilitation*. 2017, IntechOpen.
25. Parks, C.G., et al., *Childhood socioeconomic factors and perinatal characteristics influence development of rheumatoid arthritis in adulthood*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013. **72**(3): p. 350-356.
26. Kourilovitch, M., C. Galarza-Maldonado, and E. Ortiz-Prado, *Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis*. *Journal of autoimmunity*, 2014. **48**: p. 26-30.
27. Copeman, W., *A short history of gout*. Berkeley. 1964, University of California Press.
28. Short, C.L., *The antiquity of rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1974. **17**(3): p. 193-205.
29. Sturrock, R., J. Sharma, and W. Buchanan, *Evidence of rheumatoid arthritis in ancient India*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1977. **20**(1): p. 42-44.
30. Calin, A. and W. In Kelly, *Textbook of rheumatology*. 1989, WB Saunders co., Philadelphia.
31. Ledgångsreumatism, L.I., *gikt—en historisk återblick*. Sydsv Medhist Sällskap Årsskrift, 1981. **18**: p. 65-97.
32. Fraser, K.J., *Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1982. **41**(4): p. 335-343.
33. Aho, K., et al. *Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
34. Landré-Beauvais, A.J., *The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800*. *Joint Bone Spine*, 2001. **68**(2): p. 130-143.
35. Pattison, D.J., R.A. Harrison, and D.P. Symmons, *The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review*. *The Journal of rheumatology*, 2004. **31**(7): p. 1310-1319.
36. Littlejohn, E.A. and S.U. Monrad, *Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis*. *Prim Care*, 2018. **45**(2): p. 237-255.
37. McGraw, W.T., et al., *Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase*. *Infection and immunity*, 1999. **67**(7): p. 3248-3256.
38. Tan, E.M. and J.S. Smolen, *Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor*. *Journal of experimental medicine*, 2016. **213**(10): p. 1937-1950.
39. Petrovská, N., et al., *The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: from risk factors to prevention of arthritis*. *Autoimmunity Reviews*, 2021. **20**(5): p. 102797.
40. MacGregor, A.J., et al., *Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2000. **43**(1): p. 30-37.
41. Weyand, C.M., et al., *The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis*. *Annals of internal medicine*, 1992. **117**(10): p. 801-806.
42. Song, X. and Q. Lin, *Genomics, transcriptomics and proteomics to elucidate the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *Rheumatology international*, 2017. **37**: p. 1257-1265.
43. Silman, A.J. and M.C. Hochberg, *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2001: Oxford University Press.
44. MacGregor AJ, S.A., *Rheumatology*, ed. S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. 2004, London: Mosby. 2282.

45. Wegner, N., et al., *Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(9): p. 2662-2672.
46. Auger, I. and J. Roudier, *A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK. Implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4*. The Journal of clinical investigation, 1997. **99**(8): p. 1818-1822.
47. Kamphuis, S., et al., *Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis*. The Lancet, 2005. **366**(9479): p. 50-56.
48. Spector, T.D., E. Roman, and A.J. Silman, *The pill, parity, and rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1990. **33**(6): p. 782-789.
49. Kay, A. and F. Bach, *Subfertility before and after the development of rheumatoid arthritis in women*. Annals of the Rheumatic Diseases, 1965. **24**(2): p. 169.
50. Brennan, P. and A. Silman, *Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1994. **37**(6): p. 808-813.
51. Pikwer, M., et al., *Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(4): p. 526-530.
52. MacGregor, A. and A. Silman, *Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology*. Rheumatology, 2003. **1**: p. 757-64.
53. Buyon, J.P., *The effects of pregnancy on autoimmune diseases*. Journal of Leukocyte Biology, 1998. **63**(3): p. 281-287.
54. Deane, K.D., et al., *Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis*. Best practice & research Clinical rheumatology, 2017. **31**(1): p. 3-18.
55. Carlens, C., et al., *Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2010. **181**(11): p. 1217-1222.
56. Ishikawa, Y. and C. Terao, *The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: a narrative review*. Cells, 2020. **9**(2): p. 475.
57. Linn-Rasker, S.P., et al., *Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(3): p. 366-371.
58. Hedström, A.K., L. Klareskog, and L. Alfredsson, *Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study*. Annals of the rheumatic diseases, 2018. **77**(7): p. 970-972.
59. Kochi, Y., et al., *PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(3): p. 512-515.
60. Stolt, P., et al., *Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(9): p. 835-841.
61. Jin, J., et al., *Red meat intake is associated with early onset of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study*. Scientific reports, 2021. **11**(1): p. 5681.
62. Liao, K.P., L. Alfredsson, and E.W. Karlson, *Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis*. Current opinion in rheumatology, 2009. **21**(3): p. 279.
63. Källberg, H., et al., *Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(2): p. 222-227.
64. Waldschmidt, T.J., R.T. Cook, and E.J. Kovacs, *Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2005 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting*. Alcohol, 2006. **38**(2): p. 121-125.

65. Patel, S., et al., *Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007. **56**(7): p. 2143-2149.
66. Brown, J.M., et al., *Silica, apoptosis, and autoimmunity*. *Journal of immunotoxicology*, 2005. **1**(3-4): p. 177-187.
67. Noonan, C.W., et al., *Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population*. *Environmental health perspectives*, 2006. **114**(8): p. 1243-1247.
68. Alaya, Z., et al., *A case of Caplan syndrome in a recently diagnosed patient with silicosis: A case report*. *Radiology case reports*, 2018. **13**(3): p. 663-666.
69. Firestein, G.S., *Evolving concepts of rheumatoid arthritis*. *Nature*, 2003. **423**(6937): p. 356-361.
70. Panayi, G.S., *Even though T-cell-directed trials have been of limited success, is there reason for optimism?* *Nature clinical practice Rheumatology*, 2006. **2**(2): p. 58-59.
71. Maini, R. and P. Taylor, *Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis*. *Annual review of medicine*, 2000. **51**(1): p. 207-229.
72. McInnes, I.B. and F.Y. Liew, *Cytokine networks—towards new therapies for rheumatoid arthritis*. *Nature clinical practice Rheumatology*, 2005. **1**(1): p. 31-39.
73. McInnes, I.B. and G. Schett, *Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *Nature Reviews Immunology*, 2007. **7**(6): p. 429-442.
74. Wallach, D. *The cybernetics of TNF: Old views and newer ones*. in *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2016. Elsevier.
75. Redlich, K. and J.S. Smolen, *Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention*. *Nature reviews Drug discovery*, 2012. **11**(3): p. 234-250.
76. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis & rheumatism*, 2010. **62**(9): p. 2569-2581.
77. Dm, L. and M. Weinblatt, *Rheumatoid arthritis*. *Lancet*, 2001. **15**: p. 903-911.
78. Gordon, D.A., J.L. Stein, and I. Broder, *The extra-articular features of rheumatoid arthritis: a systematic analysis of 127 cases*. *The American journal of medicine*, 1973. **54**(4): p. 445-452.
79. Turesson, C., L. Jacobsson, and U. Bergström, *Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality*. *Rheumatology (Oxford, England)*, 1999. **38**(7): p. 668-674.
80. Crowson, C.S., et al., *Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2018. **77**(1): p. 48-54.
81. Radner, H., J.S. Smolen, and D. Aletaha, *Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis*. *Rheumatology*, 2011. **50**(2): p. 381-388.
82. Grassi, W., et al., *The clinical features of rheumatoid arthritis*. *European journal of radiology*, 1998. **27**: p. S18-S24.
83. Ziff, M., *The rheumatoid nodule*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1990. **33**(6): p. 761-767.
84. Kaye, B.R., R.L. Kaye, and A. Bobrove, *Rheumatoid nodules: review of the spectrum of associated conditions and proposal of a new classification, with a report of four seronegative cases*. *The American journal of medicine*, 1984. **76**(2): p. 279-292.
85. Ahmed, S.S., et al., *The HLA-DRB1\* 0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 Caucasian patients with rheumatoid arthritis*. *Medicine*, 2001. **80**(4): p. 271-278.
86. Rothermich, N.O. and R.L. Whisler, *Rheumatoid arthritis*. 1985: Saunders.
87. Lems, W.F. and B.A. Dijkmans, *Rheumatoid arthritis: clinical aspects and its variants*. *Rheumatoid arthritis: new frontiers in pathogenesis and treatment*. New York: Oxford University Press. p, 2000: p. 213-25.
88. Utsinger, P.D., N.J. Zvaifler, and G.E. Ehrlich, *Rheumatoid arthritis: etiology, diagnosis, management*. 1985: Lippincott Williams & Wilkins.

89. Bernhard, G., *Extra-articular rheumatoid arthritis: Clinical features and treatment overview*. Rheumatoid arthritis: etiology, diagnosis, management. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1985: p. 331-50.
90. Chen, Y., et al., *Serum levels of hepcidin in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and anemia: a meta-analysis*. Immunological investigations, 2021. **50**(2-3): p. 243-258.
91. Bowman, S., *Hematological manifestations of rheumatoid arthritis*. Scandinavian journal of rheumatology, 2002. **31**(5): p. 251-259.
92. Agrawal, S., R. Misra, and A. Aggarwal, *Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients*. Rheumatology international, 2006. **26**: p. 1091-1095.
93. Wilson, A., et al., *Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature*. The American journal of medicine, 2004. **116**(7): p. 50-57.
94. Ustun, C., et al., *Rheumatoid arthritis and immune thrombocytopenia: a report of two cases*. Clinical rheumatology, 2002. **21**(6).
95. Balint, G.P. and P.V. Balint, *Felty's syndrome*. Best practice & research clinical rheumatology, 2004. **18**(5): p. 631-645.
96. Low, A.S., et al., *Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(4): p. 654-660.
97. Turesson, C., et al., *Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2007. **66**(1): p. 70-75.
98. Turesson, C., A. Jarenros, and L. Jacobsson, *Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study*. Annals of the rheumatic diseases, 2004. **63**(8): p. 952-955.
99. McEntegart, A., et al., *Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 2001. **40**(6): p. 640-644.
100. Roman, M.J., et al., *Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis*. Annals of internal medicine, 2006. **144**(4): p. 249-256.
101. Ortega-Hernandez, O.-D., et al., *Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis*. Clinical rheumatology, 2009. **28**: p. 767-775.
102. Turesson, C. and E.L. Matteson, *Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis*. Current opinion in rheumatology, 2004. **16**(3): p. 206-211.
103. Mielants, H. and F. Van den Bosch, *Extra-articular manifestations*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2009. **27**(4): p. S56.
104. Cronstein, B.N., *Interleukin-6*. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases, 2007. **65**(1): p. 11-5.
105. Bongartz, T., et al., *Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 2007. **46**(1): p. 70-75.
106. Liang, K.P., et al., *Autoantibodies and the risk of cardiovascular events*. The Journal of rheumatology, 2009. **36**(11): p. 2462-2469.
107. Wislowska, M., et al., *Diastolic heart function in RA patients*. Rheumatology international, 2008. **28**: p. 513-519.
108. Liang, K.P., et al., *Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2006. **54**(2): p. 642-648.
109. Lilleby, V. and J. Gran, *Systemic rheumatoid arthritis*. Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke, 1997. **117**(29): p. 4223-4225.
110. Cimmino, M., et al., *Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology international, 2000. **19**: p. 213-217.

111. Kanski, J., *The eye in systemic disease*. 1986, London.
112. Sahatçiu-Meka, V., et al., *Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis*. Bosnian journal of basic medical sciences, 2010. **10**(1): p. 26.
113. Provenzano, G., *Asymptomatic pulmonary involvement in RA*. Thorax, 2002. **57**(2): p. 187-188.
114. Gabbay, E., et al., *Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1997. **156**(2): p. 528-535.
115. Chanin, K., et al., *Clinical Review Article: Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis*. Hospital Physician, 2001. **37**(7): p. 23-28.
116. Bharadwaj, A. and N. Haroon, *Interstitial lung disease and neuropathy as predominant extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2005. **11**(10): p. CR498-502.
117. Young, A. and G. Koduri, *Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis*. Best practice & research Clinical rheumatology, 2007. **21**(5): p. 907-927.
118. Balbir-Gurman, A., et al. *Rheumatoid pleural effusion*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006. Elsevier.
119. Dawson, J., et al., *Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests*. Thorax, 2001. **56**(8): p. 622-627.
120. Kim, E.J., H.R. Collard, and T.E. King Jr, *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1397-1405.
121. Gossec, L., et al., *Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 2005. **32**(8): p. 1448-1451.
122. Wells, A. and N. Hirani, *Interstitial lung disease guideline*. Thorax, 2008. **63**(Suppl 5): p. v1-v58.
123. Bongartz, T., et al., *Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(6): p. 1583-1591.
124. Kochi, M., et al., *Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis*. Journal of cardiology, 2018. **71**(3): p. 277-283.
125. Laiho, K., K. Kaarela, and M. Kauppi, *Cervical spine disorders in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis*. Clinical rheumatology, 2002. **21**: p. 227-230.
126. Nadkar, M., et al., *Neuropathy in rheumatoid arthritis*. The Journal of the Association of Physicians of India, 2001. **49**: p. 217-220.
127. Birtane, M.A., Cansu, *Romatoloji*. 2019, Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği: <http://www.trasdromatolojiekita.org/editorler.php>.
128. Saadeh, C., *The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications*. SOUTHERN MEDICAL JOURNAL-BIRMINGHAM ALABAMA-, 1998. **91**: p. 219-226.
129. Sox Jr, H.C. and M.H. Liang, *The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use*. Annals of internal medicine, 1986. **104**(4): p. 515-523.
130. Amos, R., et al., *Rheumatoid arthritis: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate during initial treatment*. British Medical Journal, 1978. **1**(6124): p. 1396.
131. Rosa Neto, N.S., J.F. De Carvalho, and Y. Shoenfeld, *Screening tests for inflammatory activity: applications in rheumatology*. Modern rheumatology, 2009. **19**(5): p. 469-477.
132. Matsui, T., et al., *Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan*. Annals of the rheumatic diseases, 2007. **66**(9): p. 1221-1226.
133. Scher, J.U., *B-cell therapies for rheumatoid arthritis*. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases, 2012. **70**(3): p. 200-200.

134. Nishimura, K., et al., *Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis*. *Annals of internal medicine*, 2007. **146**(11): p. 797-808.
135. Nielsen, S.F., et al., *Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study*. *Bmj*, 2012. **345**.
136. Šenolt, L., W. Grassi, and P. Szodoray, *Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis?* *BMC medicine*, 2014. **12**(1): p. 1-6.
137. Vittecoq, O., et al., *Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients*. *Rheumatology*, 2003. **42**(8): p. 939-946.
138. Nielen, M.M., et al., *Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2004. **50**(2): p. 380-386.
139. van der Helm-van Mil, A.H. and T.W. Huizinga, *Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets*. *Arthritis research & therapy*, 2008. **10**: p. 1-8.
140. Bos, W.H., et al., *Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(3): p. 490-494.
141. Aggarwal, A., *Role of autoantibody testing*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2014. **28**(6): p. 907-920.
142. Fabien, N., et al., *Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study*. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2008. **34**: p. 40-44.
143. Elkayam, O., et al., *Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(8): p. 1110-1112.
144. Wood, A., et al., *Smoke exposure as a determinant of autoantibody titre in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and COPD*. *European Respiratory Journal*, 2011. **37**(1): p. 32-38.
145. Quinn, M.A. and P. Emery, *Are early arthritis clinics necessary?* *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2005. **19**(1): p. 1-17.
146. Farr, M., et al., *Thrombocytosis of active rheumatoid disease*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1983. **42**(5): p. 545-549.
147. Jr, S.H., *Synovial Fluid Analysis and Synovial Biopsy*. 6 ed. Kelley's Textbook of Rheumatology, ed. S.H. Ruddy, ED; Sledge, CB. 2001, Philadelphia: WB Saunders. 605-19.
148. McCarty, D., *Synovial fluid*. 14 ed. *Arthritis and allied conditions*, ed. W. Koopman. 2001, Baltimore: Williams & Wilkins.
149. Døhn, U.M., et al., *Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography*. *Arthritis research & therapy*, 2008. **10**(1): p. 1-8.
150. Salaffi, F., M. Gutierrez, and M. Carotti, *Ultrasound versus conventional radiography in the assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2014. **32**(1 Suppl 80): p. S85-S90.
151. Vyas, S., et al., *Rheumatoid arthritis revisited—Advanced imaging review*. *Polish journal of radiology*, 2016. **81**: p. 629.
152. Wakefield, R.J., et al., *The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography*. *Arthritis & Rheumatism*, 2000. **43**(12): p. 2762-2770.
153. Wouters, F., et al., *Do magnetic resonance imaging-detected erosions predict progression to rheumatoid arthritis in patients presenting with clinically suspect arthralgia? A longitudinal study*. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2020. **49**(6): p. 461-467.
154. Burmester, G.R. and J.E. Pope, *Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis*. *The Lancet*, 2017. **389**(10086): p. 2338-2348.

155. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1988. **31**(3): p. 315-324.
156. Staheli, L.T., et al., *Arthrogyrosis: a text atlas*. 1998: Cambridge university press.
157. Larrieu, T. and S. Layé, *Food for mood: relevance of nutritional omega-3 fatty acids for depression and anxiety*. Frontiers in physiology, 2018. **9**: p. 1047.
158. Moura, M.D.G., et al., *Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol*. Medicine, 2018. **97**(41).
159. Crofford, L.J., *Use of NSAIDs in treating patients with arthritis*. Arthritis research & therapy, 2013. **15**: p. 1-10.
160. Cuomo, F., M.J. Greller, and J.D. Zuckerman, *The rheumatoid shoulder*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1998. **24**(1): p. 67-82.
161. Bullock, J., et al., *Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment*. Medical Principles and Practice, 2019. **27**(6): p. 501-507.
162. Hua, C., F. Buttgerit, and B. Combe, *Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies*. RMD open, 2020. **6**(1): p. e000536.
163. Monti, S., et al., *Factors influencing the choice of first-and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry*. Clinical Rheumatology, 2017. **36**: p. 753-761.
164. Bywall, K.S., et al., *Patient preferences on rheumatoid arthritis second-line treatment: a discrete choice experiment of Swedish patients*. Arthritis Research & Therapy, 2020. **22**(1): p. 1-10.
165. Braun, J. and R. Rau, *An update on methotrexate*. Current opinion in rheumatology, 2009. **21**(3): p. 216-223.
166. Fraenkel, L., et al., *2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatology, 2021. **73**(7): p. 1108-1123.
167. Smolen, J.S., et al., *Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force*. Annals of the rheumatic diseases, 2016. **75**(1): p. 3-15.
168. Fiehn, C., et al., *S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2018. **77**: p. 35-53.
169. Kremer, J.M. *Major Side Effects of Low-Dose Methotrexate*. 2019.
170. DEMİREL, A. and M. KIRNAP, *ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE GELENEKSEL VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR*. Sağlık Bilimleri Dergisi, 2010. **19**(1): p. 74-84.
171. Sousa, T., et al., *On the colonic bacterial metabolism of azo-bonded prodrugsof 5-aminosalicylic acid*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. **103**(10): p. 3171-3175.
172. Situnayake, R. and B. McConkey, *Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis?* British Medical Journal (Clinical research ed.), 1985. **291**(6488): p. 138.
173. Kumar, P. and S. Banik, *Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis*. Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders, 2013. **6**: p. CMAMD. S5558.
174. Rainsford, K., et al., *Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases*. Inflammopharmacology, 2015. **23**: p. 231-269.
175. Rein, P. and R.B. Mueller, *Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: an overview*. Rheumatology and therapy, 2017. **4**(2): p. 247-261.
176. Dörner, T. and J. Kay, *Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt*. Nature Reviews Rheumatology, 2015. **11**(12): p. 713-724.
177. Güzel, R., *Romatoid Artrit ve Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar*. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi, 2008. **54**(2).
178. Agarwal, S.K., *Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals*. Journal of Managed Care Pharmacy, 2011. **17**(9 Supp B): p. S14-S18.

179. Mariette, X., et al., *Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2018. **77**(2): p. 228-233.
180. Smolen, J.S., et al., *Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial*. *The Lancet*, 2009. **374**(9685): p. 210-221.
181. Edwards, J. and G. Cambridge, *Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes*. *Rheumatology*, 2001. **40**(2): p. 205-211.
182. van Vollenhoven, R.F., *More or less rituximab? Biology and clinic, regulators and researchers*. *Arthritis and rheumatism*, 2011. **63**(3): p. 594-596.
183. Vital, E.M., et al., *Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion*. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**(3): p. 603-608.
184. Emery, P., et al., *Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. **74**(1): p. 19-26.
185. Genovese, M.C., et al., *Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate*. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**(10): p. 2854-2864.
186. Mihara, M., et al., *Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family*. *International immunopharmacology*, 2005. **5**(12): p. 1731-1740.
187. Scott, L.J., *Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis*. *Drugs*, 2017. **77**: p. 1865-1879.
188. Fleischmann, R., et al., *Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med*, 2012. **367**: p. 495-507.
189. Damsky, W. and B.A. King, *JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017. **76**(4): p. 736-744.
190. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020. **79**(6): p. 685-699.
191. Anderson, J.K., et al., *Measures of rheumatoid arthritis disease activity: patient (PtGA) and provider (PrGA) global assessment of disease activity, disease activity score (DAS) and disease activity score with 28-joint counts (DAS28), simplified disease activity index (SDAI), clinical disease activity index (CDAI), patient activity score (PAS) and patient activity score-II (PASII), routine assessment of patient index data (RAPID), rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) and rheumatoid arthritis disease activity index-5 (RADAI-5), chronic arthritis systemic index (CASI), patient-based disease activity score with ESR (PDAS1) and patient-based disease activity score without ESR (PDAS2), and mean overall index for rheumatoid arthritis (MOI-RA)*. *Arthritis care & research*, 2011. **63**(S11): p. S14-S36.
192. England, B.R., et al., *2019 update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures*. *Arthritis care & research*, 2019. **71**(12): p. 1540-1555.
193. Felson, D.T., et al., *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials*. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**(3): p. 573-586.
194. Poddubnyy, D., et al., *Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(8): p. 1369-1374.
195. Wu, J., L. Yan, and K. Chai, *Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis*. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2021. **35**: p. e23964.

196. Kim, Y., et al., *Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. *Nephrology*, 2019. **24**(7): p. 711-717.
197. Uslu, A.U., et al., *Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio*. *International journal of rheumatic diseases*, 2015. **18**(7): p. 731-735.
198. Aggarwal, B.B., R. Vijayalekshmi, and B. Sung, *Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe*. *Clinical cancer research*, 2009. **15**(2): p. 425-430.
199. Dincer, A.K. and S. Sezer, *Systemic immune inflammation index as a reliable disease activity marker in psoriatic arthritis*. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022. **32**(6): p. 773-778.
200. Tanacan, E., et al., *A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease*. *Clinical and experimental dermatology*, 2021. **46**(2): p. 286-291.
201. Yoshikawa, T., et al., *THU0106 SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: RELATION TO DISEASE ACTIVITY*. 2019, BMJ Publishing Group Ltd.
202. Yang, R., et al., *Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis*. *Journal of Cancer*, 2018. **9**(18): p. 3295.
203. Zahorec, R., *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill*. *Bratislavske lekarske listy*, 2001. **102**(1): p. 5-14.
204. Dincer Rota, D. and E. Tanacan, *The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis*. *International Journal of Clinical Practice*, 2021. **75**(6): p. e14101.
205. Satis, S., *New inflammatory marker associated with disease activity in rheumatoid arthritis: the systemic immune-inflammation index*. *Current Health Sciences Journal*, 2021. **47**(4): p. 553.