



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT’TE FCGAMARESEPTÖR IIIA
V/158/F GEN POLİMORFİZMİNİN SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI VE HASTA KLİNİK VE LABORATUAR
BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ali Murat SEDEF

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Eren ERKEN

ADANA - 2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Eren ERKEN'e, uzmanlık eğitimim boyunca değerli katkı ve desteklerini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Hikmet AKKIZ ve Prof. Dr. Murat SERT'e, yetişmemde büyük katkıları olan diğer öğretim görevlisi hocalarıma, laboratuvar çalışmalarının yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen uzman biyolog Suzan DİNKÇİ'ye, istatistiksel analizinin yapılmasında yardımcı olan Biyoistatistik uzmanı Çağla SARITÜRK'e, kanların alınmasında yardımcı olan intern ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki tüm yorgunluk ve mutlulukları benimle paylaşan eşim Nesibe Neşe SEDEF'e, doğmasını dört gözle beklediğim minik kızıma ve anneme, babama, kardeşlerime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Ali Murat SEDEF

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	VII
ABSTRACT and KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Genetik	3
2.1.3. Etiyolojik Faktörler.....	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Klinik Özellikler	7
2.1.5.1. Eklem Bulguları.....	7
2.1.5.2. Eklem Dışı Bulgular	9
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.7. Radyolojik Bulgular	14
2.1.8. Tanı.....	14
2.1.9. Ayırıcı Tanı	16
2.1.10. Klinik Seyir ve Prognoz	17
2.1.11. Romatoid Artrit’te Hastalık Aktivitesinin Saptanması.....	19
2.1.12. Tedavi	21
2.1.12.1. Farmakolojik Tedavi	21
2.1.12.2. Cerrahi Tedavi	26
2.2. FC Gama Reseptörleri	26
2.2.1. Fc Gama Reseptörlerinin Fizyolojik Rolü.....	27
2.2.2. Fc gama Reseptörlerinin Kimyasal Yapısı ve Sınıflandırılması	28
2.2.3. Klinik Anlamlılığı	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	33
3.2. Hastalık Aktivitesinin Saptanması	33
3.3. Örnek Toplama	34
3.4. DNA İzolasyonu	34
3.5. Real Time PCR Çalışması	35
3.6. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	59

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ARA Tarafından 1987 Yılında Revize Edilmiş RA Tanı Kriterleri	15
Tablo 2. 2010 EULAR Kriterleri	16
Tablo 3. İmmün Efektör Hücrelerin Fc Reseptörü Aracılı Fonksiyonları	28
Tablo 4. Fc Gama Reseptörlerin Dağılımı	29
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları	37
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımları	38
Tablo 7. Hastaların Hastalık Sürelerinin Ortalaması	38
Tablo 8. Hastaların Fonksiyonel Evrelemelerine Göre Dağılımları	38
Tablo 9. Hastaların Sabah Tutukluklarına Göre Dağılımları	38
Tablo 10. Hastaların ESH ve CRP Ortalamaları	39
Tablo 11. Hastaların RF Dağılımları	39
Tablo 12. Hastaların ANA Dağılımları	39
Tablo 13. Hastaların Sigara Kullanımları, Akciğer ve Göz Tutulumları	40
Tablo 14. Hastaların DAS28'e (ESR) Göre Dağılımları	40
Tablo 15. Hastaların DAS28'e (CRP) Göre Dağılımları	40
Tablo 16. DAS28 ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların Korelasyonu	40
Tablo 17. Hasta ve Kontrol Gruplarının Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	41
Tablo 18. Hasta ve Kontrol Gruplarının Fcγ R III A Gen Polimorfizmleri Fark Karşılaştırması... 41	
Tablo 19. Hastaların Cinsiyete Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	41
Tablo 20. Hastaların Tanı Yaşlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	41
Tablo 21. Hastaların Sabah Tutukluğuna Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	42
Tablo 22. Hastaların Fonksiyonel Evrelerine Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	43
Tablo 23. Hastaların Sigara Kullanımlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	43
Tablo 24. Hastaların Akciğer ve Göz Tutulumları ile Romatoid Nodül Varlığına Göre Polimorfizm Dağılımları	43
Tablo 25. Hastaların ANA Sonuçlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	43
Tablo 26. Hastaların RF Sonuçlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	44
Tablo 27. Hastaların Anti-CCP Sonuçlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları	44
Tablo 28. Hastaların Tanı Yaşı ve Laboratuvar Bulguları ile Fcγ R III A Gen Polimorfizm Korelasyonları	44
Tablo 29. Hastaların Anti-CCP Sonuçları ile Sigara Kullanımlarının Korelasyonu	44

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Antikor bağlayan (Fab) ve kristalize (Fc) alanları içeren bir antikor. Fc reseptörleri kristaliz alana bağlanır	27
Şekil 2. Fc reseptör yapısı. Bu şematik gösterimde FcR'lerin polipeptid zicirleri Yunan harfleri ile genleri ise Latin harfleri ile ifade edilmiştir.	30
Şekil 3. Fc gama reseptör IIIA 158 VF (heterozigot form)	31
Şekil 4. Fc gama reseptör IIIA 158 FF (homozigot mutant form)	32
Şekil 5. Fc gama reseptör IIIA 158 VV (homozigot wild tip)	32
Şekil 6. Hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş dağılımları	37
Şekil 7. Hastaların tanı yaşları ve Fc γ R gen polimorfizmi dağılımı	42

KISALTMA LİSTESİ

AIMS	: Arthritis Impact Measurement Scale
ANA	: Antinükleer antikor
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar
Anti-CCP	: Anti siklik sitrünile peptid
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ARA	: American Rheumatism Association(Amerikan Romatizma Birliği)
AST	: Aspartat aminotransferaz
COX	: Siklooksijenaz
CPPD	: Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı
CRP	: C- Reaktif Protein
CSSRD	: Cooperative Systemic Studies of Rheumatic Diseases
DAS-28	: Hastalık aktivite indeksi
DMARD	: Disease modifying anti rheumatismal drug (Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar)
EBV	: Epstein Barr Virüs
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
Fc	: Fragment,crystallizable
FcRIIIA	: Fc gama reseptör 3 A
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
HAQ	: Health Assesment Questionare
HES	: Hassas eklem sayısı
HLA	: Human Lökosit Antigen
IFN- γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmünglobulin
IL 1	: İnterlökin
IŞP	: Isı şok proteini
ITP	: İmmün trombositopenik purpura

KS	: Kortikosteroid
LDH	: Laktik dehidrogenaz
MACTAR:	Mc Master-Toronto arthritis patients preference disability questionnaire
MKF	: Metokarpofalengiyal
MTF	: Metatarsofalengiyal
MTF	: Metatarsofalengial
MTX	: Metotrexat
NK	: Natural Killer
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar
OR	: Odds Ratio
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincirleme tepkimesi)
PIF	: Proksimal interfalengial
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSZ	: Sülfasalazin
ŞES	: Şiş eklem sayısı
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
VAS	: Vizüel analog skala

ÖZET

Romatoid Artrit'te FcGama Reseptör IIIA V158F gen polimorfizminin sıklığının araştırılması ve hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşılaştırılması

Giriş: Romatoid Artrit (RA); nedeni bilinmeyen, esas olarak periferik eklemleri progresif olarak tutan kronik multisistemik bir hastalıktır. Hümorale ve hücresele immün yanıtları arasında bir bağ olan, IgG' nin Fc reseptörleri otoimmün hastalıkların etyolojisi ve patogeneziinde oldukça ilgi çekmektedir. Geniş genetik varyasyon sergileyen bu bölge Romatoid artrit de dahil olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklara yatkınlık ile ilişkilidir. Bu çalışmasında Romatoid Artrit' te FcγRIIIA V158F gen polimorfizminin sıklığının araştırılması ve hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD polikliniğine Nisan 2010–Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran ve Amerikan Romatizma Derneği' nin tanı kriterlerine göre RA tanısı almış 105 RA'lı hasta ve 110 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrollerden öyküsünde diyabet, tiroide fonksiyon bozuklukları, geçirilmiş veya mevcut kalp hastalıkları, malignite, nörolojik hastalıklar ile kronik inflamatuvar hastalıklardan bir ya da daha fazlası olanlar çalışma dışı bırakıldı. RA' lı hastaların hastalıkla ilgili semptomları, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, hastalık süreleri ve aile öyküsü sorgulandı. Tüm olgulara genel fizik muayene ve romatolojik muayeneleri yapıldı ve rutin laboratuvar tetkikleri ile CRP, RF, ESR, ANA, Anti-DNA düzeyleri istendi. Hasta grubu ARA'nın fonksiyonel sınıflandırması kullanılarak evrelere ayrıldı. Alınan kan örneklerinde real time PCR yöntemi ile FcγRIIIA V158F gen polimorfizmleri araştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun Fc γ RIIIA gen polimorfizm dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,106). Hastaların tanı aldıkları yaş dağılımları ile gen polimorfizmi arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,919). Hastaların cinsiyet dağılımlarına göre de gen polimorfizmi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,552). Hastalığın klinik bulgularından olan akciğer ve göz tutulumları, romatoid nodül varlığı ile gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. RF ve ANA sonuçları ile gen polimorfizmi arasında da anlamlı fark saptanmadı (p=0,625, p=0,716). Hastaların anti-CCP sonuçları ile gen polimorfizmi arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,136).

Sonuç: Çalışmamızda RA patogenezi ile Fc γ RIIIA 158 gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, FcγRIIIA gen polimorfizmi.

ABSTRACT

To Investigate the Frequency of Fc Gamma Receptor IIIA V/158/F Gene Polymorphism and Comparison of Clinical and Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis (RA)

Introduction: Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic multisystemic disease with unknown etiology, mainly involving the peripheral joints progressively. As a link between humoral and cellular immune responses, receptors recognizing the Fc region of immunoglobulin G (FcR) have attracted much interest concerning the aetiology and pathogenesis of autoimmune diseases. This region displays extensive genetic variation, which has been associated with susceptibility to various chronic inflammatory disorders including rheumatoid arthritis. This study aimed to investigate the frequency of FcγRIIIA V158F gene polymorphism and comparison of clinical and laboratory findings in rheumatoid arthritis (RA).

Materyal and Methods: 105 Patients admitted to the Cukurova University Faculty of Medicine, Rheumatology BD outpatient clinic between April 2010-June 2011 who had been diagnosed with RA according to American Rheumatism Association diagnostic criteria and 110 healthy controls were included in this study. Patients and controls who has diabetes, thyroid disorders, previous or current cardiac disease, malignancy, neurological diseases and chronic inflammatory diseases and those with one or more were excluded from the study. In patients with RA disease-related symptoms, the presence of systemic disease, medication use, disease duration and family history were recorded. General physical examination and rheumatologic examination was performed in all cases and routine laboratory tests and CRP, RF, ESH, ANA, anti-DNA levels were asked. Patient groups were divided into stages using the ARA functional classification. FcγRIIIA V158F gene polymorphism of the patients were investigated in blood samples taken by real-time PCR method.

Results: There was no significant differences in distributions of the polymorphism of the FcγRIIIA between patients and controls ($p=0.106$). There was no significant difference between the distributions of age at diagnosis of the patients with the gene polymorphism ($p=0.919$). Distribution of patients according to gender, there was also no significant difference in gene polymorphism ($p=0.552$). No association was found between gene polymorphism with the clinical signs of disease that such as and eye involvement and the presence of rheumatoid nodules. There was also no significant association between the gene polymorphism with the results of RF and ANA ($p=0.625$, $p=0.716$). There was no significant difference between the gene polymorphism with the results of anti-CCP ($p=0.136$).

Conclusion: In our study, no significant relationship was found between FcγRIIIA V158F gene polymorphism and the pathogenesis of RA.

Keywords: Rheumatoid arthritis, FcγRIIIA V158F gene polymorphism

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA); nedeni bilinmeyen, esas olarak periferik eklemleri progresif olarak tutan kronik multisistemik bir hastalıktır.¹

RA tüm dünyada en sık görülen iltihabi romatizmal hastalıkların başında gelir. Hafiften ağıra kadar çeşitli derecelerde fonksiyon bozukluklarına neden olması ve ömür boyu sürebilmesi nedeniyle önemli sosyal, psikolojik ve ekonomik sorunlara yol açar.¹

RA'ya ait prehistorik örnekler bulunmuşsa da hastalığın diğer kronik artropatilerden ayırt edilebilmesi ancak 19. yüzyılın başında mümkün olabilmıştır. Bu hastalığa RA adı 1959 yılında Garrod tarafından verilmiştir. 1940 yılında Waaler ve 1948 yılında Rose ve arkadaşlarının romatoid faktörü bulmaları ve daha sonraki bulgular RA'da otoimmün mekanizmaların rolünü ortaya koymuştur. Bugün RA kollajen hastalıklar ve otoimmün hastalıklar içinde yer almaktadır.²

Hümmoral ve hücrel immün yanıtları arasında bir bağ olan, IgG'nin Fc reseptörleri otoimmün hastalıkların etyoloji ve patogenezinde oldukça ilgi çekmektedir.^{3,4} Fc reseptörleri NK, makrofajlar, nötrofiller ve mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan doğal bağışıklık sisteminin koruyucu işlevlerine katkıda bulunan proteinlerdir.⁵ FcγRIIIA, dolaşan immün komplekslerin temizlenmesinde rol alarak otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alır. Fc gama reseptörleri 1. kromozomun uzun kolunda kodlanmışlardır. Geniş genetik varyasyon sergileyen bu bölge çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklara yatkınlık ile ilişkilidir.^{6,7}

Özellikle FcγRIIA (R131H), FcγRIIB (I123T), FcγRIIIA (V158F) ve FcγRIIIB (NA1/NA2) deki tek nükleotid polimorfizmleri, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit ve İdyopatik Trombositopenik Purpura ile ilişkili olarak bildirilmiştir.^{8,9}

Bu tez çalışmasında Romatoid Artrit'te FcγRIIIA V158F gen polimorfizminin sıklığının araştırılması ve hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit primer olarak sinovyal dokuları hedef alan etyolojisi bilinmeyen kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünyada tüm erişkinler arasında yaklaşık % 0,5-1’lik bir prevalansla nispeten yaygındır.^{10,11} RA yaşam beklentisini kısaltır ve etkilenen hastaların çoğunda yaşam kalitesini anlamlı olarak bozar. Aslında tüm hastalarda yorgunluk, hafif derecede ateş, anemi ve akut faz reaktanlarının yükselmesi (ESR veya CRP) gibi sistemik özellikler görülür. Sistemik özelliklerin yanı sıra RA’nın primer hedefi sinovyumdur ve hastalığın değişken özelliklerinin çoğundan bu sorumludur. Sinovyal dokuları etkileyerek ve etrafındaki kemik, tendon ve bağlarda erozyona neden olarak kontrolsüz bir şekilde büyür.¹²

Hastalık kısa sürede destriktif hale geldiği için erkenden tedavi uygulanmalıdır. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte RA tedavisinde amaç normal, fonksiyonel, bağımsız bir yaşamın sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu da eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması ve ağrının azaltılmasıyla mümkün olur.¹³

Son on yılda RA tedavisinde dramatik değişiklikler olmuştur. Özellikle erken tanı ve uygun hastalığı modifiye edici ilaç (DMARD) tedavileri ile günümüzde hastaların çoğu için belirgin klinik yarar sağlamaktadır.

RA, belli popülasyon gruplarındaki farklılıklarla birlikte, tüm dünyada dikkat çekici bir uyumla erişkinler arasında yaklaşık % 0,5-1’lik bir sıklıkta görülür. Tam olarak bilinmeyen nedenlerle kadınlarda prevalans erkeklere oranla 2-3 kat daha fazladır.^{10,11} RA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak erkeklerde 45 yaş öncesi başlaması nadirdir. Nispeten az sayıda olan iyi yapılmış başlangıç kohortlarda RA için yıllık insidans kadınlarda yaklaşık 40/100.000, erkekler için de yaklaşık olarak bu değer yarısıdır. Bu oranlar grubun yaşına göre anlamlı olarak değişebilir. Eldeki en iyi veriler kadınlarda RA insidansının 45 yaşlarına kadar yaşla birlikte arttığını ve sonra plato çizdiğini göstermektedir. Genç erkeklerde insidans oranı daha düşüktür ve kadınların yaklaşık olarak üçte biri kadardır. Ancak bu oran yaşla birlikte yavaşça artar ve 65 yaş üzeri grupta kadınlarla aynı orana erişir.^{14,15}

RA önemli genetik komponente sahiptir; bu nedenle bazı popülasyonlarda diğer popülasyonlardan daha sık bildirilmesi şaşırtıcı değildir. Dikkate değer bir şekilde, Nijerya'nın kırsal kesimlerinde hiçbir RA vakasının izlenmediği kohortlar bildirilirken; aksine Chippewa, Yakima ve Inuit yerli Amerikan kabilelerinde yapılan bazı çalışmalarda % 5'lik bir RA prevalansı bulunmuştur.

2.1.2. Genetik

Genetik hem RA gelişim riski hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İkizlerde yapılan çalışmalar, monozigot ikizlerde ortalama % 15-20, dizigot ikizlerde yaklaşık % 5'lik bir uyum göstermiştir. Monozigotik ikizlerdeki bu veriler hem genetik faktörlerin önemini göstermekte hem de genetiğin tek önemli faktör olmadığını vurgulamaktadır.^{16,17}

Belli insan lökosit antijenlerinin (HLA), özellikle de HLA-DR4, artmış RA gelişme riski ve daha şiddetli hastalık tablosu ile ilişkisi uzun süredir bilinmektedir.¹⁸ Artık bu ilişkinin DRB1 zincirindeki üçüncü çok değişken bölgede yer alan özel bir aminoasit sekansınca olduğu bilinmektedir. DR molekülleri antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunur ve T hücrelerinin DR aracılığıyla antijeni tanımasını sağlarlar. RA ile ilişkili olan aminoasit sekansı “ortak epitop” veya “risk altındaki allel” olarak adlandırılır. Birçok araştırmacı tarafından ‘ortak epitop’ taşıyan bireylerin taşımayanlara oranla daha ciddi RA bulguları ve daha fazla eklem dışı bulgulara sahip oldukları gösterilmiştir. Üstelik özellikle HLA-DR4 ile ilişkili olarak ‘ortak epitop’un iki kopyası olan bireyler ciddi ve destrüktif RA gelişimi açısından daha fazla riske sahiptirler. Özel bir antijen tanıma bölgesi ile ilgili bu ilişki, RA’yı tetiklemede önemli olan antijen veya antijenleri anlamada yardımcı olabilir. Son zamanlarda ‘ortak epitop’ tarafından büyük bir bağla kısıtlanan, arjininin sitriline çevrildiği proteinler gösterildi. Aksine diğer otörler belki de hastalarda ‘ortak epitop’ belli artrojenik antijenleri tanımalarını engellediği için RA geliştiğini öne sürmüşlerdir. RA’da belli DRB1 tiplerinin önemli olması, T hücrelerinin patogeneizde tamamen yer aldıkları görüşünü desteklemektedir.^{19,20}

Popülasyon temelli çalışmalar RA’daki genetik riskin sadece üçte birinin HLA bölgesindeki genlerle açıklanabileceğini göstermektedir. RA ile ilgili olarak kardeşlerde yapılan büyük çalışmalar RA’nın gelişiminde önemli olan birçok genin

tanımlanabileceğini göstermektedir. Hücre içi protein trozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22)'yi kodlayan genin fonksiyonel bir polimorfizminin RA ve Tip 1 diyabet, Sistemik Lupus Eritematozus, Graves Hastalığı ve Hashimoto Troiditi gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi daha yeni ortaya çıkarılmıştır.²¹

‘Ortak epitop’ beyaz popülasyonun yaklaşık % 25’inde vardır. Fakat bu geni taşıyan bireylerin sadece yirmi beşte birinde RA gelişmektedir. Bu nedenle bu testin, klinik yararlılığı çok düşüktür veya yoktur. Genetiğe ek olarak, östrojen kullanımı, sigara içimi, silika maruziyeti ve kahve tüketimi gibi başka faktörler de RA’nın insidansı ve bazı vakalarda şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.3. Etiyolojik Faktörler

Oral kontraseptiflerin kullanımı RA insidansında düşüşle ilişkilendirilmiştir; bu etki yüksek östrojen içeriğine sahip oral kontraseptiflerle daha güçlü gözüktüğü için östrojeni koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür. Postmenopozal östrojen kullanımı ve RA üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{22,23}

Sigara kullanımı RA gelişiminde anlamlı risk artışı ile ilişkilendirilmiştir.²⁴ Bu ilişki özellikle romatoid faktör pozitifliği ve anti-siklik citrullinated peptit (anti-CCP) pozitifliği olan erkek hastalarda güçlüdür.²⁵ Yakın zamanda Avrupa’daki araştırmacılar RA gelişiminde kahve tüketiminin bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir; Kuzey Amerika’daki araştırmacılar ise dekafeine kahve ile sınırlı olabileceğini belirtmişlerdir.

RA en sonunda vücuttaki sinovyal dokuları etkileyen, genetik ve çevre faktörlerinin immün sistemle karmaşık bir etkileşimi gibi görünmektedir. RA açıkça anlamlı bir genetik bileşene sahiptir, ancak ‘ortak epitop’ taşıyan 25 beyazdan sadece birinde RA gelişmektedir. Üstelik eğer monozigotik ikizlerden birinde RA varsa, diğerinde aynı hastalığın gelişme olasılığı yaklaşık olarak sadece altıda birdir. Açıkça, RA’da genetiğe ek olarak hastalığın başlamasında tetiği çeken veya hastalığa yatkınlığı artıran başka etkili faktörler vardır. RA’yı tetikleyen faktörler belirlemek uzun zamandır çalışmaların amacı olmuştur. Bakteriler (Mikobakteria, stertokokkus, mikoplazma, escherichia coli, helikobakter pylori), virüsler (rubella, epstein-Barr virüs, parvovirüs), süperantijenler ve pek çok diğer tetikleyici faktör üzerinde durulmuştur.^{26,27,28}

Bugüne kadar RA etiyojisinde rol oynadığına inanılan bir mikroorganizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak insanlarda birçok bakteri, virus ya da spiroketler

poliartrit oluşturabilirler. Bazı hastalarda sinovyal dokularda difteroid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir, ancak benzer mikroorganizmalar nonromatoid dokuda da saptanmıştır. Mikoplazmaların, piyojenik bakterilerin ve mikobakterilerin etiyolojik rolleri üzerinde durulmuş ancak yeterli kanıtlar elde edilememiştir. Mikobakteriyum tüberkülozisin kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür.^{22,30}

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen virüsler arasında ise; HTLV Tip I, diğer retrovirüsler, Epstein Barr Virüs (EBV), Hepatit B virüsü, Rubella virüsü, Parvovirüs B19 sayılabilir. Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu virüslerin RA etiyopatogenezindeki rolleri kesin olarak aydınlatılamamıştır.^{22,29,30}

RA'lı hastalarda EBV ile enfekte B hücre sayılarında artış ve anti-EBV antikorlarının daha yüksek seviyeleri gösterilmiştir. EBV'yi düşündüren ilave veriler; HLA-DR4 ile EBV'ye ait glikoprotein 110 arasındaki moleküler benzerlik olmasıdır. RA'lı hastalarda EBV'ye karşı immün reglatuvar bir defektin tetikleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir.^{22,29,31}

Isı Şok Proteinleri (İŞP) hücreler tarafından strese yanıt olarak sentez edilirler. Görevleri arasında, proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırma ve sonuç olarak da ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korumaları vardır. İnsan İŞP ile bakteri İŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilir. İnflamatuvar artritlerde sinovyal hücrelerin İŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreleri ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir.³²

2.1.4. Patogenez

Sinovyal dokular RA'daki otoimmün inflamatuvar sürecin primer hedefidir, ancak bunun neden böyle olduğu bilinmemektedir. RA başladığında vücuttaki tüm sinovyal dokular T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve sinovyal hücrelerin karmaşık bir etkileşim alanı haline gelmektedir. Sonuçta açığa çıkan sinovyal doku proliferasyonu (sinovit) aşırı miktarda sinovyal sıvı üretimine ve pannusun komşu kemiğe ve kıkırdığa infiltrasyonuna neden olur. Sinovit kıkırdak ve kemiğin yıkımına, tendon ve bağların gerilmesine ve eklem kapsülünün yırtılmasına neden olur. Hastalarda bu etkiler

deformiteler ve fonksiyon bozukluğu olarak kendini gösterir ve RA'nın klinik resmini ortaya koyar.^{33,34}

Hücrel immün sisteme karşı hümorale immün sistemin, RA'nın başlamasında ve devamındaki göreceli rolleri çok tartışmalıdır; her ikisi de önemli gözükmektedir. Büyük olasılıkla, hastalığın başlangıç dönemindeki mekanizmalar kronik hastalığın devamındaki mekanizmalardan farklıdır.

T hücreleri, özellikle de aktive TH1 tipinin sinovyal dokularda daha baskın olduğu gözükmektedir. Olasılıkla DR molekülü içeren makrofajlar, B hücreleri veya sinovisitlerce sunulan henüz bilinmeyen bazı antijenlerce aktive olan bu T hücreleri sinovyal proliferasyonu daha da artıran sitokinler salgılamaktadır.³⁵ Çoğunlukla, RA'nın başlangıçta eksojen bir antijenle tetiklenmesine rağmen, sürecin otoantijenlerle devam ettirildiğine inanılmaktadır. Makrofaj kaynaklı sitokinler, özellikle de interlekin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) devam eden bu inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde merkezi rolü oynamaktadırlar. Açık bir kanıt olarak, bu sitokinlere karşı oluşturulan biyolojik ürünler RA'nın tedavisinde önemli etkinlik göstermiştir.^{36,37}

Hümorale immün sistem de patogeneizde rol oynamaktadır. Romatoid sinovit T hücrelerinin toplanmasının yanı sıra değişken sayıda B hücrelerinin ve antikor oluşturan plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. İlerlemiş hastalıkta, sinovyumda ikincil lenfoid organların germinal merkezlerinde benzer yapılar gözlenebilir. İmmün komplekslerin lokal olarak oluşmasına yol açan hem poliklonal immünoglobulin hem de romatoid faktör antikor, sinovyal doku içinde üretilir. RF, RA'nın uzun süredir bilinen serolojik belirteçidir, kemik erozyonları ve eklem dışı tutulumlar dahil daha ciddi hastalık ile korele olduğu iyi bilinmektedir. RF'nin neden çok yükseldiği ve oynadığı rol bilinmemektedir. RF üretimi kompleman aktivasyonunu artırabilir ve lizozomal enzimlerin, kininlerin ve serbest oksijen radikallerinin salınımına neden olabilir.³⁸

RA için anti-CCP antikorlarının sensitivitesinin mevcut ölçüm yöntemleri ile sadece % 70 olmasına rağmen spesifitenin yüksek (% 93-98) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hem RF hem de anti-CCP antikorlarının RA'nın klinik bulgularından yıllar önce hastaların serumlarında bulunduğu ve bunun da daha agresif eroziv hastalık ile korele olduğu gösterilmiştir.^{39,40}

2.1.5. Klinik Özellikler

2.1.5.1. Eklem Bulguları

RA sinovyal (diartrodial) eklemlerin herhangi birini tutabilir. Eklem enflamasyonunun erken ve en önemli bulgusu eklem hassasiyeti ve şişliğidir. Eklemde ısı artışı olabilir ancak eritem yoktur. Çoğunlukla, hastalık MKP, PIP ve MTP'lerde başlar ve takiben el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve omuzları tutar. Erken tedavi tutulan eklem sayısının azalmasına yardımcı olur. Daha az sıklıkla ve genellikle geç dönemlerde, RA temporomandibular, krikoaritenoid ve sternoklaviküler eklemleri tutabilir. RA servikal omurganın üst kısmını ve özellikle de C1-C2 eklemlerini tutabilir, ancak spondiloartropatilerin aksine omurganın geri kalan kısmını tutmaz. RA hastaları artmış osteoporoz riski ile karşı karşıyadır, bu risk daima göz önünde bulundurulmalı ve erken tedavi edilmelidir.^{41,42}

Eller: Eller asıl tutulum bölgesidir ve RA'nın neden olduğu sakatlıkların önemli bir oranı ellerdeki hasara ve fonksiyon kaybına bağlıdır. Tipik olarak hastalık PIF ve MKF eklemlerde şişlik ile başlar. DIF eklemler nadiren olaya katılır; DIF eklemlerde ciddi tutulum olası diğer tanıları düşündürmelidir. MCP'lerin hiperekstansiyonu ile düğme deformitesi de (boutanniere) ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak hastalık aktif olmaya devam ederse el fonksiyonu zamanla bozulacaktır. Tendon rüptürleri ile ani parmak fonksiyon kaybı oluşabilir, bu durum tamir için iyi bir el cerrahisinin yaklaşımını gerektirir.^{43,44}

Ayaklar: Ayaklar, özellikle de MTP'ler hemen tüm RA'lı hastalarda erken döneminde tutulmaktadır. Radyografik erozyonlar ayaklarda da ellerde olduğu kadar erken başlamaktadır. Ayak parmaklarının subluksasyonları sıktır ve bu hem parmakların üstünde ciltte ülserler oluşmasına hem de genellikle MTP'lerin başını korumakta olan yastık kısmın kaybı sonucu hareket sırasında ağırlara yol açarlar.^{45,46}

El bilekleri: El bilek eklemleri RA'lı hastaların çoğunda tutulur; radyal deviyasyon kuraldır ve ciddi tutulum olan hastalarda volar subluksasyon gelişebilir. Hastalığın erken döneminde bile el bileklerinde ve çevresindeki sinovyal proliferasyon median sinire bası yaparak karpal tünel sendromuna neden olabilir. Sonrasında bu sinovyal proliferasyon tendonları tutabilir ve tendon kopmalarına neden olabilir.^{42,47}

Büyük eklemler: Dizlerin, ayak bileklerinin, dirseklerin, kalçaların ve omuzların tutulumu sıktır. Karakteristik olarak tüm eklem yüzeyi simetrik bir tarzda

etkilenir. Bu nedenle, RA sadece vücudun bir tarafından diğer tarafına simetrik olmakla kalmayıp aynı zamanda tek bir eklem yüzeyinde de simetrisite sergiler. Diz tutulumu olan vakalarda hem medial hem de lateral komponentlerinin her ikisinde de ciddi daralma olur. Tersine osteoartritli hastalarda dizin sadece tek bir tek komponenti tutulabilir. Herhangi bir eklem etrafında sinovyal kistler oluşabilir ve bazen bunlar yumuşak fluktuasyon veren kitleler şeklinde palpe edilerek tanısall güçlölere neden olabilirler. Diz etrafındaki sinovyal kistler beklide bu durumun en iyi örnekleridir. Diz aşırı sinovyal sıvı ürettiğinde bu popliteal boşlukta birikebilir (popliteal veya baker kisti). Bu kistler popliteal sinir, arter veya venlere bası yaparak problemlere neden olabilirler; baldır bölgesi dokuları içine disseke (genellikle posteriora doğru) veya rüptüre olabilirler. Disseksiyonlar sadece dolgunluk hissi gibi minör semptomlara, kistin rüptüre olması ise inflamatuvar bileşenlerin açığa çıkması ile şiddetli ağrı ve şişmeye neden olur. Bu durum tromboflebitle karıştırılabilmekte ve pseudotromboflebit olarak da adlandırılmaktadır. Popliteal fossa ve baldır bölgesinin USG'si tanıyı kesinleştirmek ve popliteal kistle karışabilecek olan tromboflebiti ekarte etmek için yararlıdır. Popliteal kistlerin tedavisi dizdeki inflamatuvar sürecin intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu ile baskılanması yoluyla yapılmaktadır.⁴⁸

Boyun: RA'daki aksiyel iskeletin çoğu korunsa da servikal omurga ve özellikle C1-C2 eklemi sıkılıkla tutulmaktadır. Bu bölgede kemik erozyonları ve ligament hasarı oluşabilmekte ve bu da subluksasyona neden olabilmektedir. Çoğunlukla C1-C2 subluksasyonu hafiftir; sadece hastalar ve bakıcıların dikkatli olmaları ve boynu fleksiyon pozisyonuna zorlamaktan kaçınmaları gerekmektedir. Bazen tutulum ciddi olabilir ve servikal korda basıya ve bazı durumlarda ölüme neden olabilir.^{42,48}

Diğer eklemler: Sinovyal dokunun olduğu her yerde RA problemlere neden olabilir. Temporomandibüler, krikaritenoid ve sternoklaviküler eklemler RA'nın etkileyebileceği diğer eklemlere örnek olarak verilebilir. Krikaritenoid eklem vokal kordların adduksiyonu ve abduksiyonundan sorumludur. Bu eklem tutulması boğazda doluluk hissine, ses kısıklığına ve nadiren de kordların birbirine iyice yaklaşması ile aralığın daralması sonucu stridorlu veya stridorsuz akut distress sendromuna neden olabilir. Bu sonuncu durumda acil trakeotomi hayat kurtarıcı olabilmektedir.^{42,48}

2.1.5.2. Eklem Dışı Bulgular

RA da yorgunluk, kilo kaybı ve hafif ateş gibi sistemik yakınmalar sıklıkla olur.⁴⁹

Cilt: Subkutan nodüller neredeyse sadece romatoid faktör pozitif hastalarda bulunur, bu hastaların yaklaşık dörtte birinde görülür. RF negatif olan nodüllü hastalar kronik tofuslu gut gibi ayırıcı tanı açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Nodüller hemen her yerde ortaya çıkabilir, ancak çoğunlukla ekstansör yüzeylerde (özellikle ön kolda), eklemler üzerinde veya basınç noktalarında izlenir. Fizik muayenede serttirler, genellikle hassas değildirler, karakteristik bir histolojik yapıları vardır ve küçük damar vaskülitinin tetiklediği düşünülmektedir. Hastalığın iyi kontrol edilmesine rağmen metotreksat tedavisine bağlı artmış nodülozis sendromu da tanımlanmıştır.^{48,50}

RA da dijital infarktlar veya lökositoklastik vaskülit olarak klinik bulgu veren küçük damar vaskülitleri olabilir ve hemen daha agresif bir DMARD tedavisinin gerekli olduğunu gösterir. Son olarak, pyoderma gangrenosum RA ile ilişkili olarak daha sık görülmektedir.⁵¹

Kardiyak Tutulum: Doğrudan RA ilişkili kardiyak tutulum nadirdir. Fakat RA'lı hastalarda koroner arter hastalığına bağlı olarak önemli bir morbidite ve mortalite artışı vardır. Bunun nedenleri açık değildir, ancak kronik inflamasyon, kullanılan bazı ilaçlar ve sedanter hayat şeklinin hepsi anlamlı risk faktörü olabilir. Perikardiyal efüzyon sıktır (ekokardiyografi ile hastaların % 50 sinde), ancak genellikle asemptomatiktir. Nadiren, uzun süren perikardiyal hastalık fibrinöz perikardite neden olabilir ve hastalar kliniğe konstriktif perikarditle başvurabilirler. Yine nadir olarak romatoid nodüller iletim sistemi üzerinde ortaya çıkabilir ve kalp bloğuna neden olabilirler.^{49,52,53}

Akciğer Tutulumu: RA'nın akciğer tutulumu plevral efüzyonları, romatoid nodülleri ve parenkimal akciğer hastalığını içerir. Plevral efüzyonlar erkeklerde daha fazla oluşur ve genellikle küçük ve asemptomatiktir. İlginç olarak RA'daki plevral efüzyon düşük glukoz düzeyi ve düşük pH ile karakterizedir ve bu nedenle bazen ampiyemle karıştırılabilir. Akciğerlerde özellikle erkeklerde romatoid nodüller oluşabilir; genellikle solidtirler ancak kalsifiye olabilirler, kavite oluşturabilirler veya enfekte olabilirler. Nadiren nodüller, rüptüre olarak pnömotoraks oluşturabilirler. RA hastaları kömür tozuna maruz kalırlarsa, yaygın nodüler dansiteler oluşabilir (Kaplan

sendromu). Özellikle soliter olduklarında romatoid nodülleri akciğer kanserinden ayırt etmek güç olabilir; bu nedenle varlıkları agresif bir tanısal çalışmayı gerektirir.^{48,49}

RA'da yaygın interstisyel fibrozis oluşabilir ve ilerleyici nefes darlığı ile radyografilerde bal peteği görünümüne ilerleyebilir. Nadiren organize pnömoni ile birlikte veya bağımsız olarak bronşiolitis obliterans oluşabilir. Bronşiolitis obliteransın prognozu kötüdür ve D-penisilamin veya altın tedavisi ile ilişkili olarak daha sık izlenebilir.^{48,54}

Göz Bulguları: RA'nın gözdeki en sık bulgusu sekonder sjögren sendromuna bağlı keratokonjonktivitis sikkadır (kuru gözler). Hastalarda bununla ilişkili olarak kserostomi (ağız kuruluğu), parotis bezi şişmesi veya bazen lenfadenopatiler olabilir. Sklerit ortaya çıkabilir ve skleranın incilmesiyle (derindeki pigment fizik muayene ile görülür) ağrı oluşabilir. Sklerit gözün perforasyonuna kadar ilerleyebilir (skleromalzia perforans). Nadiren, süperior oblik kasların tendiniti çift görmeye neden olabilir (Brown sendromu).^{55,56}

Nörolojik Bulgular: Tarsal tünel sendromu (ayak bileğinde anterior tibial sinir) ve özellikle karpal tünel sendromu (el bileğinde median sinir) gibi periferik sinir tuzak sendromları RA'da sıktır. Vaskülitler, mononöritis multipleks ve bir seri nörolojik probleme neden olabilir. C1-C2'de oluşan subluksasyonlar myelopati oluşturabilir. Santral sinir sisteminde romatoid nodüller bildirilmiştir ancak nadirdir ve genellikle asemptomatiktir.^{48,49}

Hematopoetik Sistem: RA'da görülen aneminin pek çok sebebi vardır. Serum demiri düşüktür, ancak demir eksikliği olmadığından, patoloji demir kullanım bozukluğuna bağlı olduğundan demir bağlama kapasitesi azalmıştır. RA'da anemi şiddeti, hastalık şiddeti ile özellikle periferik artritle doğru orantılıdır. Anemi tipi çoğunlukla normokrom normositerdir. Trombositoz sık görülen bir bulgudur. Bazen ilaç kullanımı ve Felty sendromundaki hipersplenizme bağlı trombositopeni görülebilir.^{57,58}

Felty Sendromu: Felty sendromu RA, splenomegali ve nötropeni triadından oluşur. Bu komplikasyon şiddetli hastalığı olan RF pozitif hastalarda görülür ve hepatomegali, trombositopeni, lenfadenopati ve ateş eşlik edebilir. Felty sendromu olan hastaların çoğu özel bir tedavi gerektirmez, bunun yerine tedavi ağır seyretmekte olan RA üzerinde yoğunlaştırılmalıdır. Eğer ağır nötropeni oluşur (<500 hücre/ μ L) ve buna

tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar veya kronik iyileşmeyen bacak ülserleri eşlik ederse splenektomi endike olabilir.^{59,60}

Daha önce Felty Sendromu olduğu düşünülen bazı RA hastalarının lökositlerinin çoğunun büyük granüler lenfosit olduğu ve nötrofillerin neredeyse hiç olmadığı görülmüştür. Bu durum “büyük granüler lenfosit sendromu” olarak bilinir ve T hücreli löseminin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. RA’da görüldüğünde bu hastaların prognozu iyidir ve nötropeni sıklıkla metotreksat tedavisine dramatik yanıt verir.⁶¹

Gastrointestinal Sistem: RA’ya özgü bir anormallik yoktur. Vaskülitte bağlı iskemik komplikasyonlar görülebilir. Kullanılan NSAİI’lara bağlı gastrik ve peptik ülser görülebilir.⁴⁸

Karaciğer Tutulumu: Aktif RA karaciğer enzimlerinin, özellikle AST ve ALP’nin yükselmesine neden olabilir. Romatoid inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla enzim yükseklikleri normale döner. Histolojik olarak nonspesifik periportal mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Yine NSAİI’ların kullanımına bağlı gelişebilen enzim yüksekliği ilaç kesilince normale döner, nadiren ciddi karaciğer bozukluğuna neden olurlar.⁴⁹

Kaslar: RA’da kas zayıflığı genellikle eklem inflamasyonuna sekonder kas atrofisine bağlıdır. İzometrik, izokinetik ve aerobik kapasitelerinde belirgin azalma saptanmıştır. D-penisilamin kullanımına bağlı diffüz polimyozit, hidroksiklorokin kullanımına bağlı nöromyopati ve kronik kortikosteroid kullanımına bağlı kas atrofisi RA’da sekonder kas tutulumunun diğer formlarıdır.^{48,49}

Kemikler: Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak fokal osteolizise neden olur. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur. İnflamasyonlu ekleme komşu kemikte osteopeni vardır. İnflamasyonlu eklemlere uzak kemikte sitokinlerin etkisiyle aksiyal ve apendiküler osteopeni görülür.⁵²

Renal Sistem: RA’da renal tutulum seyrek olmakla birlikte düşük derece membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit ve amiloidoz görülebilir. Ayrıca RA’da kullanılan altın tuzları, D-penisilamin ve NSAİI’lar gibi ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar sık olarak gelişmektedir.^{48,62,63}

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

RA'nın laboratuvar bulguları hastalığın süresi ve klinik seyrine göre değişir. Başlangıç döneminde ve kronik hastalığın alevli dönemlerinde akut faz yanıtı inflamasyonun şiddeti ile pozitif bir uyum içerisinde yüksektir. Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) yüksekliği ve özellikle C-Reaktif protein (CRP) düzeyleri hastalık aktivitesini, tedaviye yanıtı gösteren en duyarlı testlerdir. ESH'nin yaş ve cinsiyetinde aralarında bulunduğu birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle CRP daha duyarlı bir testtir.^{41,63}

IgG'nin Fc kısmı ile reaksiyona giren otoantikörler olan romatoid faktörler, hastalığı olan erişkinlerin üçte ikisinden fazlasında bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan testlerle büyük oranda IgM romatoid faktörleri saptanmaktadır. RF'nin varlığı, RA için spesifik değildir. RF sağlıklı kişilerin % 5'inde bulunur. Genel popülasyonda RF'nin sıklığı yaş ile artar ve 65 yaş üzerindeki kişilerin % 10 ile 20'sinde test pozitifdir. Ek olarak, RA'nın dışında bazı durumlar RF varlığı ile ilişkilidir. Bunlar; Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu, Kronik Karaciğer Hastalığı, Sarkoidoz, İnterstisyel Pulmoner Fibrozis, İnfeksiyöz Mononükleoz, Hepatit B, Tüberküloz, Lepa, Sifiliz, Subakut Bakteriyel Endokardit, Visseral Leşmanyazis, Şistozomiyazis ve Sıtmadır. Ayrıca RF normal bireylerde aşılardan ya da transfüzyondan sonra görülebilir ve aynı zamanda RA'lı bireylerin akrabalarında da bulunabilir.⁶⁵

RF varlığının RA tanısını belirlemedeki prediktif değeri düşük olduğu için RF pozitifliği RA tanısını koydurmaz. RF testi pozitif olan özel olarak seçilmemiş hastaların üçte birinden daha azında RA olduğu bulunacaktır. Bu nedenle RF testi bir tarama işlemi olarak kullanışlı değildir. Ancak RF varlığı prognostik açıdan önemli olabilir. Çünkü daha yüksek titreleri olan kişilerde, eklem dışı bulguları olan daha şiddetli ve ilerleyici hastalık olma eğilimi vardır. RF, nodülleri ve vaskülit olan hastalarda değişmez bir bulgudur. Özet olarak klinik olarak şüphelenilen olgularda tanıyı doğrulamak için RF varlığını araştırmaya yönelik test yapılabilir ve eğer yüksek titrelerde bulunursa, şiddetli sistemik hastalık riski altına olan hastaları belirleme de yardımcı olabilir.

ANA pozitifliği RA'lı olguların % 20-30 kadarında saptanabilir.⁶⁸ ANCA vaskülitin eklendiği klinik durumların tanısı ve tedavinin takibi için önemlidir.⁴¹

Anti-CCP antikorları RA'lı hastaların yaklaşık olarak % 70'inde bulunur ve yüksek sensitiviteye sahiptir (% 93-98), sıklıkla klinik hastalık tanısından önce saptanır ve agresif eroziv hastalıkla ilişkilidir. RA, antinükleer antikorlar (hastaların yaklaşık % 30 unda) ve özellikle perinükleer tip olmak üzere antinötrofil sitoplazmik antikorlar (hastaların yaklaşık % 30 unda) gibi çeşitli diğer otoantikorlarla da ilişkilidir.⁶⁶

RA'lı hastalarda, filaggrin, sitrüllin, kalpastatin, spliceosome komponentlerine ve bilinmeyen bir antijen olan Sa'ya karşı antikorlar gibi diğer otoantikorlar bulunabilir. Bunlardan bazıları hastalık sürecinde RF'den önce erken dönemde ortaya çıktıkları için ya da agresif hastalıkla ilişkili oldukları için tanıda yararlı olabilir.

Hematolojik bulgulardan anemi, hastalığın ileri evresinde beklenen bir bulgudur. Fakat çoğu hastada hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin altında değildir. Kemik iliği demir dopaları normal veya azalmış olabilir.⁶⁴ Serum demiri düşüktür, ancak genel olarak demir bağlama kapasitesinde belirgin yükselme yoktur. Çoğunlukla normositer normokromik anemi vardır. Eritroprotein düzeyi artmıştır ve kemik iliğinin eritroproteine verdiği cevap azalmıştır. Buna rağmen eritroprotein tedavisi ile başarılı sonuçlar aldığı bildirilmiştir. Lökosit sayısı normaldir ancak, aktif RA'lı hastalarda sıklıkla lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Felty sendromu veya ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Eozinofili, RF titreleri yüksek veya şiddetli hastalarda görülebilir.^{49,64}

Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyonları ve idrarın mikroskopik incelemesi hastalığın kendi etkisinin dışında ilaçların olası yan etkileri ve komplikasyon açısından değerlendirilmelidir. Aynı nedenlerle solunum sistemi her vizitte değerlendirilir. Akciğer grafisi bu konuda tarama testi olarak yer alır.⁶⁴

Sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit varlığını doğrular, ancak bulgulardan hiçbiri spesifik değildir. Sinovyal sıvının vizkositesi sıklıkla azalır, protein içeriği artar, glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır ve sıvı bulanık görünümündedir. Beyaz küre sayısı 5 ve 50.000/ μ L arasında değişir; polimorfonükleer lökositler baskındır. Sinovyal sıvıda % 75'den fazlası polimorfonükleer lökositler olmak üzere > 2000/ μ L beyaz küre sayımı inflamatuvar artrit için yüksek derecede karakteristiktir, ancak RA için tanı koydurucu değildir. Sinovyal sıvıda total hemolitik kompleman C3 ve C4 klasik kompleman yolunun lokal olarak üretilen immün komplekslerle aktivasyonu sonucu total protein konsantrasyonuna göre belirgin şekilde azalmıştır.^{48,67}

Serum kolesterol düzeyi tipik olarak azalmıştır. Özellikle HDL ve LDL kolesterol düzeyinde azalma vardır. Trigliserid düzeyi de azalmıştır. Yağ asiti düzeyi normaldir. Albumin düzeyi tipik olarak azalmıştır ve bu akut faz yanıtının bir bulgusu olarak azalmış üretimi yansıtır. Serum karaciğer enzimlerinin yüksekliği genellikle ılımlıdır ve karaciğerde bozukluğu yansıtmayabilir. Yükselmiş serum LDH düzeyi olasılıkla nötrofil orijinlidir. 5-Nükleotidaz ise sinovyumdan kaynaklanabilir. Bir istisna olarak hastaların üçte birinde ALP yüksekliği rapor edilmiştir. Biluribin, AST ve ALT düzeyleri başka bir hepatik hastalık olmadıkça normaldir.⁶⁴

2.1.7. Radyolojik Bulgular

RA'nın radyolojik olarak değerlendirilmesinde ilk bulgu eklem çevresinde dekalsifikasyon ve birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. Başlangıçta eklem aralığında genişleme vardır. İlerleyen inflamasyon ile geç dönemde eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve eroziv değişiklikler, subluksasyon, eklemde ankiloz izlenmektedir.⁶⁷

Hastalığın erken dönemlerinde, tutulan eklem grafipleri tanı koymada genellikle yardımcı değildir. Aslında grafipler yumuşak doku şişliği ve eklem efüzyonu olmak üzere yalnızca fizik muayenede belirgin olan bulguları gösterirler. Hastalık ilerledikçe, anormallikler daha belirgin hale gelir ama radyografik bululardan hiçbiri RA için tanı koydurucu değildir. Ancak tanı, simetrik tutulumu da içeren tipik bozukluk bulguları ile desteklenir. Jukstaartiküler osteopeni, hastalığın başlangıcından sonraki haftalar içinde belirgin hale gelebilir. Eklem kırırdağı kaybı ve kemik erozyonları, aylar süren devamlı aktiviteden sonra gelişir. Radyolojinin asıl önemi, özellikle temel ilaç tedavisi veya cerrahi girişimin etkilerini takip sırasında, hastalığın oluşturduğu kırırdağ yıkımı ve kemik erozyonu düzeyini saptamasıdır. 99 m Tc bifosfanat kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer kemik ve eklem görüntüleme teknikleri, standart radyoloji ile belirgin olmayan erken inflamatuvar değişiklikleri belirleyebilir ama RA'lı hastaların rutin değerlendirmesinde nadiren gereklidir.^{66,69,70}

2.1.8. Tanı

Hastalığın başlangıcından tanıya kadar olan gecikme süresi ortalama 9 aydır. Bu sıklıkla başlangıç semptomlarının nonspesifik olması ile ilişkilidir. RA tanısı, hastalığı

tipik biçimde oluşmuş bireylerde kolaylıkla konmaktadır. Hastalık, hastaların büyük çoğunluğunda karakteristik klinik özelliklerini başlangıçtan sonraki 1 ile 2 yıl içinde kazanır. Hem alt hem de üst ekstremitelerde küçük ve büyük eklemleri tutan ve servikal omurga dışında omurgayı tutmayan tipik bilateral simetrik inflamatuvar poliartrit tanıda yardımcıdır. Hastalığın inflamatuvar doğasını yansıtan sabah sertliği gibi yapısal özellikler tanıyı destekler. Deri altı nodülünün görülmesi yararlı bir tanısal özelliktir. Ek olarak, romatoid faktör, sinovyal sıvıda polimorfonükleer lökosit artışı, radyolojik olarak jukstaartiküler kemik demineralizasyonu ve tutulan eklemlerde erozyonların saptanması tanıyı doğrulamada yardımcıdır.⁷¹

Tanı konulması, hastalığın erken dönemlerinde yalnızca yapısal belirtiler veya intermitant artraljiler olduğu ya da artritinin asimetrik dağılım gösterdiği durumlarda nispeten daha zordur. Tanı konmadan önce bir gözlem dönemi gerekebilir. Tam bir RA tanısı, esas olarak karakteristik klinik özelliklere ve diğer inflamatuvar bozuklukların dışlanmasına dayanır. Yalnızca RF pozitifliği ya da yüksek ESH, eklem ağrıları olan özelliklerle yaşlı bir kişide tek başına RA kanıtı olarak kullanılmamalıdır.⁷¹

1987 de “American College of Rheumatology” RA’nın sınıflandırılması için yeniden gözden geçirilmiş kriterleri yayınladı (Tablo-1). Bu kriterler, RA dışı bir romatizmal hastalığı olan kontrol bireyler ile karşılaştırıldığında RA için % 91-94’lük bir duyarlılık ve % 89’luk bir özgüllük göstermektedir. Bu kriterler, epidemiyolojik amaçlarla hastalığın sınıflandırılması için geliştirilmiş olsa da tanı koymak için yol gösterici olarak kullanılabilirler. Özellikle hastalığın erken evrelerinde bu kriterlerin tam karşılanmaması tanıyı dışlamaz. Ayrıca, erken artrit dönemindeki hastalarda kriterler daha sonra ısrarlı, sakatlığa yol açan ya da eroziv hastalık gelişecekler ile gelişmeyecekler arasında etkin olarak bir ayırım yapamaz.⁷²

Tablo 1. ARA Tarafından 1987 Yılında Revize Edilmiş RA Tanı Kriterleri

KRİTERLER	AÇIKLAMA
1. Sabah sertliği	Eklem çevresinde 1 saatten fazla süren sabah sertliği
2. En az 3 eklemde artrit	En az üç eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit
3. El eklemlerinde artrit	Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik
4. Simetrik artrit	Aynı eklem bölgesinde bilateral olarak artrit (PIF, MKF, MTF’de mutlak bilateral tutulum olmayabilir.)
5. Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller
6. RF pozitifliği	Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi
7. Radyolojik bulgular	Ön-arka el ve bilek grafilerinde RA’ya tipik erozyonların gösterilmesi

*** Bu bulgulardan en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 tanesi de en az 6 hafta süre ile devam etmelidir.⁷²**

2010 ACR ve EULAR kriterleri daha önce en son 1987’de revize edilen ACR kriterlerinden farklı olarak hastalığı erken dönemde belirleyebilecek özellikler üzerinde durmaya odaklanmıştır.^{73,75}

1987 ACR kriterleri bilinen RA’lar ile diğer tanımlanmış romatizmal hastalığı olan hastaları ayırt etmek için formüle edilmiştir. 2010 ACR ve EULAR’ın RA için düzenlediği kriterlerde ise undiferansiye sinovit ile başvuran yeni hastalar arasında hangilerinde ilerleyici, persistant bulguların ya da yapısal hasarın gelişeceği ve hastalığı modifiye edici ilaçlar ile tedaviye başlamak için dikkate alınması gereken faktörler belirlendi.^{73,74}

2010 ACR ve EULAR kriterleri (Tablo-2), sinoviti daha iyi açıklayan alternatif bir tanı yokluğunda, en az bir eklemden sinovit varlığı üzerine RA tanılı hastalar için kullanılır ve değerlendirilen 4 parametreden 10 üzerinden en azından 6 puan alanlar anlamlı kabul edilir.

Tablo 2. 2010 EULAR Kriterleri

1) Tutulan eklem sayısı ve yerleri
a) 2-10 arası büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bilekleri arasından)---1 puan
b) 1-3 arası küçük eklem (metakarpofalengial eklemler, proksimal interfalengial eklemler, beşinci metatarsfalengial eklemlerin ikinci kısmı, başparmak interfalengial eklemler ve bilekler arasında) ----2 puan
c) 4-10 arası küçük eklem---3 puan
d) 10 eklemden fazla tutulum (en azından bir küçük eklemi içeren)---5 puan
2) Serolojik anormallikler (RF ya da Anti-CCP)
a) Düşük pozitif (Normalin üst sınırının üzerinde) ---2 puan
b) Yüksek pozitif (Normalin üst sınırının 3 katından fazla)---3 puan
3) Yükselmiş akut faz cevabı (ESR ya da CRP) (Normalin üst sınırının üzerinde)---1 puan
4) Semptomların süresi (en azından 6 hafta)----1 puan

Yukarıdaki kriterlere ek olarak; RA’nın tipik eroziv hastalığı olan ve yukarıdaki kriterleri tam olarak yerine getirenler ve uzun süreli inaktif hastalığı olup geriye dönük bilgileri ile kriterleri karşılayan hastalar da bu klasifikasyon kriterleri ile RA olarak sınıflandırılırlar.

2.1.9. Ayırıcı Tanı

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının

nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dır. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

1- Bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE başta olmak üzere, skleroderma, polimiyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyaljiya romatika),

2- Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit),

3- Osteoartroz

4- Erişkin still hastalığı

5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)

6- Gut

7- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).

8-Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF, multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır.⁷⁶

2.1.10. Klinik Seyir ve Prognoz

RA'nın seyri oldukça değişkendir ve her bir hasta için tahmin yapmak güçtür. Pek çok hastada değişik derecelerde eklem bozuklukları ve fonksiyonel kısıtlılığın eşlik ettiği sürekli ama dalgalı seyirli hastalık aktivitesi görülmektedir. 10 ile 12 yıl sonra hastaların % 20'sinden azında hiç eklem bozukluğu ya da sakatlık bulgusu gözlenmez. 10 yıl içinde hastaların yaklaşık % 50'sinde iş görememe durumu olacaktır. Bazı özellikler daha fazla eklem bozukluğu ya da sakatlık gelişmesi olasılığına yol açmaktadır. Bunlar 20'den fazla eklemden inflamasyon olması, belirgin şekilde yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı, radyolojik kemik erozyonunun bulguları, romatoid nodüllerin varlığı, yüksek serum romatoid faktör düzeyleri, fonksiyonel kısıtlılık varlığı, sürekli inflamasyon, ileri yaşta başlangıç, komorbid durumların varlığı, düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyi, HLA-DR1*0401 ya da HLA-DR1*0404 varlığıdır.⁷⁷ Bunlardan birinin ya da daha fazlasının bulunması, büyük

olasılıkla ilerleyici eklem bozuklukları ve sakatlık ile birlikte daha agresif hastalığın varlığını göstermektedir. İş görme yetersizliğinin en iyi göstergeleri, eritrosit sedimentasyon hızının sürekli yüksekliği, sakatlık ve uzun süreli takiplerde ağrıdır. Bunların bulunmadığı hastalarda, eklem bozuklukları ve sakatlığa daha yavaş giden bir hastalık olur. Hastalığın başlangıç şeklinden sakatlık gelişimini tahmin etmek güçtür. RA'lı hastaların yaklaşık % 15'inde ciddi bir sakatlık olmadan iyileşen kısa süreli inflamatuvar bir süreç olmaktadır. Bu bireyler daha önce bahsedilen ve daha agresif hastalık ile ilişki olan özellikleri taşımama eğilimindedirler.^{78,79}

RA'lı hastalarda birkaç özelliğin prognostik önemi var gibi görünmektedir. Hastalık aktivitesindeki iyileşmelerin ilk yıl içinde olma olasılığı çok yüksektir. Beyaz kadınlarda erkeklere göre sinovit daha ısrarlı ve hastalık daha ilerleyici eroziv tarzda olma eğilimindedir. İlk değerlendirmede deri altı nodülleri ya da radyolojik kemik erozyonunun kanıtı olan bireylerin yanı sıra yüksek titrede RF, CRP ve haptoglobulin düzeyleri ile gelen hastalar daha kötü prognoza sahiptirler. Bir yıldan fazla süren uzamış hastalık aktivitesi kötü bir sonuç göstergesidir ve akut faz reaktanlarının sürekli yüksekliği radyolojik ilerleme ile güçlü olarak korelasyon göstermektedir. İnflamasyonlu eklemlerin büyük bir kısmı 2 yıl içinde erozyon belirtileri gösterirken erozyonların daha sonraki seyri büyük oranda değişkendir. Ancak genel olarak radyolojik hasar RA'lı hastalarda sabit bir hızda ilerlemektedir. Ayak eklemleri el eklemlerinden daha sık olarak etkilenirler. Zaman içinde ilerleyici eklem hasarı hızındaki azalmaya rağmen, en hızlı fonksiyonel kayıp hastalığın ilk iki yılı içinde olur. Ancak hastalığın erken dönemlerinde gelişen fonksiyonel kısıtlılık aynı hızla kötüleşmeye devam eder.^{78,79}

RA'lı hastaların ortalama yaşam beklentisi 3 ile 7 yıl kadar azalmıştır. Mortalite oranındaki 2,5 katlık artışa RA'nın kendisi % 15 ile 30 oranında katkıda bulunmaktadır. Artmış mortalite oranı, daha şiddetli eklem hastalığı olan bireylerle sınırlı gibi görünmektedir ve büyük oranda enfeksiyon ve gastrointestinal kanamaya bağlıdır. Bu bireylerde görülen artmış mortalite oranına ilaç tedavisi de katkıda bulunabilmektedir. Erken ölüm ile korelasyon gösteren faktörler sakatlık, hastalık süresi ve şiddeti, KS kullanımı, başlangıç yaşı ve düşük sosyoekonomik durum ya da eğitim durumudur.⁸⁰

2.1.11. Romatoid Artrit'te Hastalık Aktivitesinin Saptanması

RA'da hastalık aktivitesinin saptanması, hastayı takip ve ilaçlara cevabı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir.

Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması: Klinik olarak eklemlerin durumunu saptamak için çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir. Ritchie artiküler indekste 52 periferik eklem hareket sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelenir. 0: hassasiyet yok, 1: hassas, 2: hassas ve dokunmada yakınıyor, 3: hassas, dokunmada yakınıyor ve geri çekiyor şeklinde skorlanır.⁷⁰ Ayrıca 86 eklem incelenip hastalık aktivitesinin eklem büyüklüğüne göre değerlendirildiği Lansbury skalası, 68 eklem değerlendirildiği CSSRD tarafından önerilen skala; Ritchie, ARA ve Lansbury indekslerinin kombine edildiği Thompson skalası gibi indeksler de kullanılmaktadır.^{81,82,83} Fuchs ve arkadaşlarının tanımladığı skala ise EULAR tarafından RA hastalık aktivitesinin tayini ve sonuç ölçümü için standart olarak kabul edilmiştir.⁸⁴

RA'da aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum tespiti de kullanılabilir. Steinbrocker'ın 1949'da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon bugün bile kullanılmaktadır.⁸⁵ Bu klasifikasyon ARA tarafından 1981'de revize edilmiştir.⁸⁶

ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi:

Evre 1: Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (kendine bakım, mesleki, meslek dışı)

Evre 2: Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz.

Evre 3: Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz.

Evre 4: Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri gerçekleştiremez.

Hastaların genel sağlık durumunun tayininde ise HAQ (Health Assessment Questionnaire), AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale), MACTAR (Mc Master-Torontoarthritis patients preference disability questionnaire) kullanılabilir. Ancak bunlar eklem mekaniği ve diğer noninflamatuvar durumlardan etkilenirler.⁸⁷

Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması: Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi markerin aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. ESH özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir.^{88,89}

Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması: Hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Bunun nedeni eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olmasıdır ve oluşmuş bulgular gerilemez. Erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede önemi vardır. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır.⁹⁰ Sonradan Kellgren, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir.^{91,92}

Genel indeksler: Hastalık aktivitesini ölçebilecek basit ve tek bir metod olmadığından klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler arasında Lansbury⁹³ DAS (hastalık aktivite skoru) sayılabilir.⁹⁴ DAS; hassas ve şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın global olarak hastalığını 100 milimetrelik bir görsel analog skalada değerlendirmesiyle kullanılan bir bileşik skordur. DAS biyolojik tedavinin uygunluğunu ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır.

DAS28: $0,56 (\text{hassas eklem sayısı}) + 0,28 (\text{şiş eklem sayısı}) + 0,70 \ln(\text{ESR}) + 0,014 (\text{Global değerlendirme})$

Klinik çalışmalarda uniformite sağlamak için ARA tarafından hastalık aktivitesi tayin kriterleri önerilmiştir.^{95,96}

ARA RA hastalık aktivitesi kriterleri

1. Hassas eklem sayısı (HES): 68 eklem değerlendirilir (2 temporomandibüler, 2akromiyoklaviküler, 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bilek, 10 MKF, 2 başparmak IP, 8 PIF, 2 kalça, 2 diz, 2 ayak bilek, 8 ayak parmak PIF)

2. Şiş eklem sayısı (ŞES): Kalça eklemleri hariç

3. Hastanın ağrıyı değerlendirmesi: VAS ile

4. Hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesi: AIMS ve VAS ile

5. Doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirmesi: VAS ile

6. Hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirmesi: AIMS, HAQ, MACTAR

7. Akut faz reaktanı değeri: ESH veya CRP değeri

2.1.12. Tedavi

Hastalığın patogenezinin iyi anlaşılması yeni tedavi yaklaşımlarının gelişmesine ortam hazırlamıştır. İlk olarak erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi RA tedavisinde en önemli adım olarak kabul edilir. Eskinin tam tersine bugün tanı konulur konulmaz, hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD) başlanmalıdır. Çünkü, RA'nın seyrinde eklem hasarı erkenden gelişmektedir. Hastaların dörtte birinde tanı sırasında eklem erozyonlarına ait radyolojik bulgular vardır. İki yılda ise hastaların yarısından fazlasında erozyon gelişir. Kemik erozyonları ve deformiteler geri dönüşsüzdür. Bu nedenle RA tanısı konulur konulmaz DMARD tedavisi başlanmalıdır.^{97,98}

RA tedavisinin amacı eklemde ait semptom ve bulgularda iyileşme sağlamak, onları fonksiyonel hale getirmektir. Başlangıçtaki şiş ve hassas eklem sayısı, inflamasyonun serumdaki belirteçleri, hastanın fonksiyonel durumu ve eşlik eden hastalıklar göz önüne alınarak tedaviye karar verilir.⁹⁹

RA'lı hastalarda fonksiyonel olduğu kadar psikolojik bozukluklar da olduğundan, tedavide çeşitli sorunlarla başa çıkmaya yönelik, disiplinler arası yaklaşım gerekmektedir. RA'nın belirtilerini hafifletmede birçok fizik tedavi yöntemi yardımcı olabilmektedir. Eklem inflamasyonunu artırmadan kas kuvveti ve eklem hareketliliğini korumaya yönelik egzersizler de tedavi programının önemli bir parçasıdır. Çeşitli ortotik ve yardımcı cihazlar, deformiteli eklemleri destekleyerek ve düzelterek ağrıyı azaltma ve fonksiyonları iyileştirmeye katkıda bulunabilmektedir.

99,100,101

2.1.12.1. Farmakolojik Tedavi

RA'nın tıbbi tedavisi, beş genel yaklaşım içermektedir. Birincisi lokal inflamatuvar sürecin belirti ve bulgularını kontrol etmek için aspirin ve diğer non steroidal antiinflamatuvar (NSAID) ve basit analjeziklerin kullanımıdır. Bu ajanlar belirti ve bulguları hafifletmede hızlı etkilidir ama hastalığın ilerlemesi üzerinde çok az etki gösterirler. İkincisi düşük doz oral glukokortikoidlerin kullanımını kapsamaktadır.

Sistemik tıbbi tedavinin inflamasyonu azaltmayı başaramadığı durumlarda eklem içi glukokortikoidler sıklıkla geçici semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Üçüncü grupta, hastalığı değiştiren ya da yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar olarak sınıflandırılan çeşitli ajanlar yer almaktadır. Bu ajanlar uygulandıkları hastalarda yükselmiş akut faz reaktanı düzeyini azaltma yeteneğine sahiptir ve bu nedenle RA'nın inflamatuvar ögesini ve buna bağlı yıkıcı kapasitesini değiştirebildikleri düşünülmektedir. Dördüncü bir ajan grubu, RA'nın belirti ve bulguları üzerinde büyük etkisi olduğu gösterilmiş olan TNF- α 'yı nötralize eden ilaçlardır. Beşinci ilaç grubu, bazı hastalarda hastalık sürecini iyileştirdikleri gösterilmiş olan immünosüpresif ve sitotoksik ilaçlardır.

NSAID'ler: RA'yı tedavi etmek için aspirinin yanında pek çok NSAID'ler bulunmaktadır. Bu ilaçların COX enzimlerinin aktivitesini ve böylece prostoglandin, prostosiklin ve tromboksan üretimini önleme kapasitesinin sonucu olarak analjezik, anti inflamatuvar ve antipiretik özellikleri vardır. Bu ajanların hepsinin geniş bir toksik yan etki spektrumu bulunmaktadır. Gastrik irritasyon, azotemi, trombosit fonksiyon bozukluğu ve alerjik rinit ile astımın alevlenmesi gibi bazıları siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili iken; kızarıklık, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve kemik iliği baskılanması gibi çeşitli yan etkiler siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili olmayabilir. RA tedavisinde NSAID'lerin hiçbirinin aspirinden daha üstün olduğu gösterilememiştir. Ancak bu ilaçlar daha düşük bir gastrointestinal intoleransa sahiptirler. Yeni NSAID'lerin hiçbirisi var olan diğer ilaçların ötesinde önemli tedavi avantajına sahip gibi görünmemektedir.^{97,102}

COX-1 ve COX-2 araşidonik asidin çeşitli inflamatuvar araçlara başlangıç metabolizmasından sorumlu oldukları bilinmektedir. COX-1, mide ve trombositler gibi birçok hücre yada dokuda yapısal olarak bulunmaktayken COX-2 inflamasyon yapıcı uyarılar ile spesifik olarak tetiklenmektedir. COX-2'nin inhibisyonu NSAID'lerin antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu iken, COX-1 inhibisyonu mekanizma kökenli toksik etkilerin birçoğuna yol açmaktadır. CSİ'lerin RA'nın belirti ve bulgularını klasik COX spesifik olmayan NSAID'ler kadar etkin baskıladığı ama gastroduodenal ülserasyon riskinde önemli derecede azalmayla ilişkili oldukları bilinmektedir.^{103,104}

Glukokortikoidler: Sistemik glukokortikoid tedavi, RA'lı hastalarda etkin semptomatik tedavi sağlayabilmektedir. Düşük doz (<7,5 mg/gün) prednizolon semptomları kontrol etmede yararlı bir tedavi olarak kabul edilmektedir.¹⁰⁵ Ayrıca son

bulgular düşük doz glukokortikoid tedavisinin kemik erozyonlarının ilerlemesini geciktirebildiğini düşündürmektedir.¹⁰⁶ Aylık yüksek doz glukokortikoid uygulamaları bazı hastalarda yararlı olabilmekte ve bir DMARD ile tedavi başlatıldığında yanıtı hızlandırabilmektedir. Ancak onlarında doza bağımlı oldukça ciddi yan etkileri vardır. Deride incelme, katarakt, osteoporoz, hipertansiyon ve hiperlipidemi başlıca yan etkileridir.¹⁰⁶

Ayrıca triamsinolonhexacetonid gibi uzun etkili steroidlerin eklemdeki inflamasyonu baskılamak için intraartiküler enjeksiyon şeklinde de kullanılmaktadır. Bu tedavi yalnızca birkaç eklemde kullanıldığında özellikle faydalıdır.¹⁰⁷

DMARD: RA'nın seyrini değiştirme kapasitesine sahip bu gruptaki ilaçlar; metotreksat, altın bileşikler, D-Penisilamin, antimaleryaller ve sulfasalazinden oluşmaktadır. Bu ajanlar bir dizi ortak özelliğe sahiptir. Doğrudan non spesifik antiinflamatuvar ya da analjezik etkileri çok düşüktür ve bu nedenle gerçek remisyona yol açtıkları az sayıda vaka haricinde uygulamaları sırasında NSAID'lere devam edilmelidir. DMARD tedavisinin yararı genellikle haftalar ya da aylar sonra görülür. Gerçek remisyon oluşturmaları olağan dışı olsa da hastaların üçte iki kadarı bu ajanlardan herhangi biriyle tedavinin sonucu olarak bir miktar klinik iyileşme gösterir. Klinik iyileşmeye ek olarak hastalık aktivitesinin serolojik kanıtlarında sıklıkla bir iyileşme vardır ve RF, CRP titreleri ve ESH sıklıkla azalır. Buna ek olarak, DMARD'lar ile erken agresif tedavinin kemik erozyonlarının ortaya çıkmasını yavaşlatmada etkin olabileceğine yönelik kanılar mevcuttur.¹⁰⁸

Hangi DMARD'ın ilk tercih edilecek ilaç olduğu tartışmalıdır ve çalışmalar birinin diğerine belirgin bir üstünlüğü olduğunu gösterememiştir. Buna rağmen, metotreksat nispeten hızlı etki başlangıcı, tedavinin devamı ile sürekli bir düzelme sağlayıcı kapasitesinin olması ve hastaların tedaviye uyumunun yüksek düzeyde olması nedeniyle tercih edilen DMARD olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir DMARD'a yanıt olamaması ya da ona karşı toksisite gelişmesinin bir diğerine yanıtı engel olmadığı unutulmamalıdır. Bir DMARD'a yanıt vermemiş olan RA hastalarının oranı, ikinci temel ilaç olarak başka bir DMARD verildiğinde yanıt vereceklerin oranı ile benzerdir. Bir DMARD'a hangi özellikteki hastaların yanıt vereceği önceden bilinemez. Ayrıca bu ajanlarla tedaviye başlamanın endikasyonları iyi tanımlanamamıştır. Ancak son

zamanlarda eğilim DMARD tedavisine hastalığın erken dönemlerinde başlamak yönündedir.¹⁰⁹

Metotreksat: Bir folik asit antagonisti olan metotreksat, aralıklı düşük dozda verilmek suretiyle (haftada bir kez 7,5-30 mg), günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Etkisi diğer DMARD’lardan daha hızlı başlamakta ve hastaların daha iyi klinik yanıt ve daha az toksisite nedeniyle metotreksat ile tedaviyi diğer DMARD’lardan daha uzun sürdürdükleri bilinmektedir. Uzun dönemli çalışmalar metotreksatın remisyonu indüklediğini daha ziyade uygulama sırasında semptomları baskıladığını göstermiştir. Altı ay tedaviden sonra en yüksek düzeyde iyileşme görülmektedir, daha sonraki dönemde az miktarda ek iyileşme sağlanmaktadır. Belli başlı toksik etkiler, doz ile ilişkili ve geri dönebilir gibi görünen gastrointestinal rahatsızlık, oral ülserleri ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ile sinsi olabilen ve erken evrelerde saptanması için karaciğer biyopsisi gerektiren karaciğer fibrozisini içermektedir. İlaç tarafından tetiklenen pnömonitis de bildirilmiştir. Karaciğer biyopsisi, sürekli ya da tekrarlayan karaciğer fonksiyon bozuklukları olan hastalar için önerilmektedir. Folik asit ya da folinik asidin eş zamanlı uygulanması, ilacın etkinliğini azaltmadan bazı yan etkileri azaltabilmektedir.^{110,111}

Antimalaryaller: Klorokin fosfat ve hidroksiklorokin çok uzun yıllardır RA tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bu ilaçlar ile RA hastalarında diğer DMARD ilaçlarına göre hafif etkili olarak kabul edilmektedir. Bulantı, ishal, deride rash, depigmentasyon, kulak çınlaması, baş ağrısı, myopati ve görme alanı daralması başlıca yan etkileridir. Görme alanı daralması nedeniyle tedavi sırasında altı ayda bir görme alanı kontrolü yapılmalıdır.^{111,112}

Altın Tuzu: Nötrofil apoptozunu etkiler, B hücre aktivasyonunu inhibe eder, osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. DMARD’lar içinde en fazla yan etkiye sahip ilaçlardır. Hipersensitivite yan etkisine karşı ilaç test dozundan sonra yapılır, klinik yanıtı göre haftada bir 50 mg enjeksiyonlar ile tedavi sürdürülür. Dermatit en yaygın yan etkisidir. Oral ülser, ishal, kemik iliği süpresyonu diğer yan etkileridir. Bugün teminindeki güçlük, kullanımındaki zahmet ve yan etkilerinin yaygınlığı nedeniyle çok başvurulan bir tedavi seçeneği değildir.^{113,114}

D-Penisilamin: Çok güçlü bir metal bağlayıcı olan D-Penisilamin RA tedavisinde etkili bir ilaç olarak bilinir. Bulantı, kusma, trombositopeni ve nötropeni,

proteinüri ve hematüri, glomerülonefrit, ilaca bağlı lupus, myastenia gravis, myozit, bronşiolitis obliterans başlıca yan etkileridir.

Sulfasalazin: Nötrofillerde kemotaksisi, süperoksit yapımını ve degranülasyonu azaltır, doğal öldürücü hücreleri inhibe eder, monosit ve makrofajlarda IL-1, IL-6 ve TNF- α yapımını inhibe eder. T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve IL-2 yapımını baskılar, B hücrelerden antikor yapımını inhibe eder, fibroblast yapımını inhibe eder. RA tedavisinde yaygın bir şekilde tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır. Yan etki olarak bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni, kemik iliği baskılanması ve nadiren pnömoni, ilaca bağlı lupus sayılabilir.^{111,112}

TNF- α 'yı Bloke Edici Ajanlar: Anti TNF tedavi RA'nın patogenezinin daha iyi anlaşılmasının ardından bütün dünyada dirençli ve kötü prognoz özeline sahip hastalarda kullanılmaktadır. İnfliksimab, etanercept ve adalimumab RA tedavisi için FDA tarafından onay almış üç ilaçtır. Her üç ilaç da RA tedavisinde yeterince süre ve yeterli dozda MTX kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalar için kullanılması önerilir.¹¹⁵

Etkinlikleri konusunda tartışma olmayan bu ilaçların yan etkileri çok dikkatle izlenmelidir. Enfeksiyon, sitopeni, malignensi, demyelinizan hastalık, lupus like hastalık ve konjestif kalp yetmezliği başlıca yan etkileridir. Anti TNF ilaçlar ile üst solunum yolu enfeksiyon sıklığı artar. Tüberküloz, enfeksiyonlar arasında en önemli sorundur, bütün ilaçlar için bu risk mevcuttur. Bu ilaçları kullanacak hastalarda başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyon taraması şarttır. New York Heart Association sınıf 3-4 kalp yetmezliği olanlarda bu ilaçların kullanılması önerilmez. Anti TNF tedavi alan hastalarda anti-ds DNA antikorları pozitif olabilmektedir. İlacın kesilmesi ile antikorlar kaybolmaktadır.¹¹⁶

İnfliksimab intravenöz olarak 3 mg/kg dozunda 0., 2., 6. ve sonra her 8 haftada bir uygulanırken etanercept haftada 2 gün cilt altına 25 mg, Adalimumab ise 2 haftada bir 40 mg cilt altı enjeksiyon ile uygulanır.

İnterlökin-1 İnhibisyonu: Anakinra, rekombinan interlökin-1 reseptör antagonistidir. Birçok kontrollü çalışmada MTX ile kombine ya da yalnız başına kullanımının plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir. İnjeksiyon yerinde cilt irritasyonu, enfeksiyon riskinde artış ve lökopeni gibi yan etkileri vardır.¹⁰⁵

İmmünosüpresif Tedavi: Azotiopürin, leflunomid, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünosüpresif ilaçların RA tedavisinde etkili olduğu ve DMARD'lara benzer tedavi edici etkiler ortaya koydukları gösterilmiştir. Bu ilaçlar DMARD ile tedavisi net bir şekilde başarısız olmuş hastalar için saklanmaktadır. Bazen romatoid vaskülit gibi eklem dışı hastalıklarda sitotoksik immünosüpresif tedavi gerekebilir.

Siklosporin: Siklosporin, IL-2 ve diğer bazı sitokinlerin üretimini engelleyerek T lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterir. Nefrotoksisitesi nedeni ile problem oluşturmaktadır. Siklosporin tedavisi ile erozyonların radyografik progresyonu yavaşlatılmaktadır. Diğer bazı ilaçlar gibi MTX tedavisi ile kombine kullanılabilir.¹¹⁷

Leflunomid: Leflunomid RA tedavisinde kullanılan, pirimidinlerin de novo sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan dihidrooratat dehidrojenazı inhibe ederek antiproliferatif etki gösterir.^{108,109} Buna ilaveten dihidrooratat dehidrojenaz inhibitörleri malarya etkeni Plasmodium falsiparum, duodenal ülser ve mide kanseri etkenlerinden Helikobakter pilori gibi insan patojenlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır. RA tedavisinde diğer yeni ilaçlardan farkı oral olarak alınıp, biyoyararlılığının % 80 olmasıdır.¹⁰⁹ RA tedavisinde MTX ile kombine ya da onun yerine kullanılabilir. RA patogenezinde temel rolü oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler ve ayrıca antiinflamatuvar etkisinin de olduğu gösterilmiştir. RA aktivitesi ve radyolojik progresyonu azaltmada MTX ile benzer etki bulunmuştur.^{120,121}

2.1.12.2. Cerrahi Tedavi

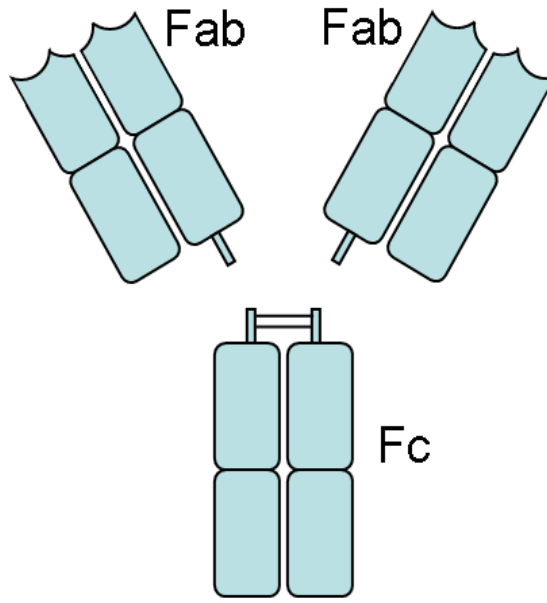
Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlayıcısıdır. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA'da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır.¹²²

2.2. FC Gama Reseptörleri

Ig moleküllerinin Fc (kristalize parça) kısmı ile ilişkili olan membran reseptörleri çok sayıda hematopoietik hücre için tanımlanmıştır. Ig ailesinin üyeleri için

farklı reseptör tipleri tanımlanmıştır. Bunlar; IgG için Fc gama reseptörü (FcγR), Ig E için Fc epsilon reseptörü (FcεR) ve Ig A içinse Fc alfa reseptörüdür (FcαR).^{123,124}

Lökosit hücre membranı üzerinde bu reseptörlerin çapraz bağlanmaları, inflamasyon ve immünite için önemli rol oynayan hücresel yanıtları aktive eder. Böylece, antikor reseptörleri immün sistemin hücresel ve humoral dalları arasında moleküler bir bağlantı kurar. Bu reseptörlerle ilgili en fazla sayıda ve en iyi çalışmalar IgG üzerinde yapılmıştır.



Şekil 1. Antikor bağlayan (Fab) ve kristalize (Fc) alanları içeren bir antikor. Fc reseptörleri kristaliz alana bağlanır

2.2.1. Fc Gama Reseptörlerinin Fizyolojik Rolü

Fc gama reseptörleri fagositoz, antikor bağımlı hücresel aracılı sitotoksiste, araşidonik asit metabolitleri, histamin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımı, lenfokin üretimi ve sekresyonu ile hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunun düzenlenmesinde fonksiyonları olan reseptörlerdir (Tablo 3).

Tablo 3. İmmün Efektör Hücrelerin Fc Reseptörü Aracılı Fonksiyonları

Hücre tipi	Fonksiyon
Nötrofil	Fagositoz
	Solunumsal patlama
	Granül sekresyonu
Makrofaj	Fagositoz
	Antikor bağımlı hücresele aracılı sitotoksisite
	İnflamatuvar mediatör salınımı
Mast hücresi	Degranülasyon
	Sitokin üretimi
NK hücresi	Antikor bağımlı hücresele aracılı sitotoksisite

Doğal immün sistemin birçok hücresi Fc reseptörü (FcR) taşır ve antikorla bağı antijenleri bağlayabilir. FcR'ler özellikle immünglobulinlerin sabit parçaları (Fc kısmı) ile ilişki kurar. FcR ailesinin tüm üyeleri bir ya da birkaç immünglobulin izotipi için özgülük gösterir. Antikoru izotipi verilen yanıtta hangi hücrenin aktive olacağına karar verir. İnhibitör FcR'lerin olmasına rağmen birçok FcR aktivasyon sinyalini tetikler. Nötrofil ve makrofaj gibi fagositik hücreler, özellikle IgG1 gibi IgG tipinde antikorlar ile aktive olan FcγR'leri ile donatılmıştır. FcγR'nin bağlanması antijen fagositozunu, solunumsal patlama ve sitotoksitenin ortaya çıkmasını tetikler. Eozinofillerde FcγR'ler genellikle granüllerden salınımı düzenler. NK hücrelerde FcγR'ler antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisteyi başlatır. Bu işlem sırasında NK hücreleri IgG1 ve IgG3 ile kaplı hedef hücrelerce tetiklenir. Mast hücresi, eozinofil ve bazofillerdeki FcR'leri IgE için özgüldür Diğer FcR'ler ise monomerik antikor moleküllerine çok yüksek affinite ile bağlanırlar. Hücre yüzeyinde IgE ile çapraz bağlanma sitoplazmik granüllerin salınmasını meydana getirir.

2.2.2. Fc gama Reseptörlerinin Kimyasal Yapısı ve Sınıflandırılması

Fcγ reseptörlerinin farklı IgG izotiplerine affiniteleri ve hücresele dağılımları değişebilir ve genel olarak üç sınıfa ayrılabilirler; **FcγRI** (CD 64) (izoformları FcγRIA, IB ve IC), **FcγRII** (CD32) (izoformları FcγRIIA, IIB ve IIC) ve **FcγRIII (CD 16)** (izoformları FcγRIIIA ve IIIB). Bunlardan FcγRI, FcγRIIA ve FcγRIIIA aktivatör reseptörler ve FcγRIIB inhibitör reseptörlerdir (125). Ayrıca, FcγR'leri arasında yüksek affiniteli reseptörler (FcγRI) ve düşük affiniteli reseptörler (FcγRII ve FcγRIII) olarak da ayırt edilebilirler.¹²⁵

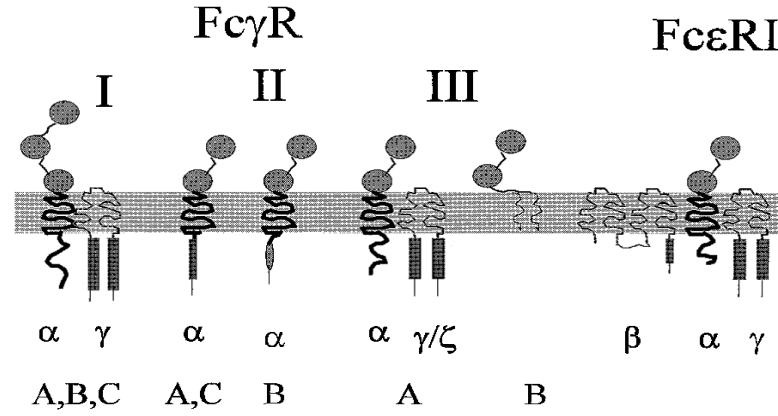
FcγRI (CD 64) 72 kDa ağırlığında bir siyaloglikoproteindir. Ekstrasellüler kısmında 3 immünglobulin etki alanı mevcuttur. Bu özelliğin IgG'ye bağlanma affinitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörler esas olarak monositler, makrofajlar ve IFN-γ ile uyarılmış nötrofillerde expresse edilmişlerdir.¹²⁶

FcγRII (CD32) 40 kDa ağırlığında bir siyaloglikoproteindir. Ekstrasellüler kısmında 2 immünglobulin etki alanı içerir. FcγRIIA esas olarak fagositik hücrelerde (nötrofil ve monosit) bulunurken FcγRIIB ise T ve B lenfositlerde expresse edilmişlerdir.¹²⁶

FcγRIII (CD 16) elektroforetik jellerde moleküler kütlesi 50 ile 70 kDa arasında değişmektedir. FcγRIIIA transmembran kısmı ve intrasitoplazmik kuyruğu olan bir reseptördür. Esas olarak NK hücreleri ve makrofajlarda expresse edilirler. FcγRIIIB ise glikozilfosfatidilinositol bağlı, sitoplazmik ve transmembranöz kısımları olan ve özellikle nötrofillerde expresse edilen reseptörlerdir.¹²⁷

Tablo 4. Fc Gama Reseptörlerin Dağılımı

RESEPTÖR	Temel Ligandı	Affinite	Hücresel Dağılımı	Etkileri
FcγRI (CD64)	IgG1 IgG3	Yüksek	Makrofaj Nötrofil Eozinofil Dentritik hücre	Fagositoz Solunumsal patlama
FcγRIIA (CD32)	IgG	Düşük	Makrofaj Nötrofil Eozinofil Trombositler Langerhans hücresi	Fagositoz Degranülasyon(eozino fil)
FcγRIIB1(CD32)		Düşük	B hücresi Mast hücresi	Hücre aktivite inhibisyonu
FcγRIIB2(CD32)	IgG	Düşük	Makrofaj Nötrofil Eozinofil	Hücre aktivite inhibisyonu Fagositoz
FcγRIIIA (CD16a)	IgG	Düşük	NK hücresi Makrofaj	Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste Sitokin salınımı
FcγRIIIB (CD16b)	IgG	Düşük	Makrofaj Nötrofil Eozinofil Mast hücresi Folüküler dentritik hücre	Fagositoz



Şekil 2. Fc reseptör yapısı. Bu şematik gösterimde FcR'lerin polipeptid zicirleri Yunan harfleri ile genleri ise Latin harfleri ile ifade edilmiştir.

Fc gama reseptörleri ' tirozin tabanlı aktivasyon motifi' olarak bilinen önemli bir aktivasyon motifi ile kendi hücreleri içinde sinyal üretirler.¹²⁸ Tirozin kinaz enzimi ile bu motifin tirozin rezidülerine fosfat grupları eklendiğinde, hücre içinde bir sinyal kaskadı oluşturulur. Bu fosforilasyon reaksiyonunu genellikle Fc reseptörü ile onun ligandının etkileşimi izler. Bu motif FcγRIIA'nın intasellüler kuyruğunda bulunur ve fosforilasyonu makrofajlarda fagositozisi tetikler. FcγRI and FcγRIIIA bu motife sahip değildirler. Ancak diğer proteinlerle etkileşerek fagositozisi tetikleyen sinyal üretebilirler.

FcγR gen kümeleri insan 1q 21-23 kromozomunda lokalizedir, bu bölgenin bağlantı analizleri RA ile ilişkili değildir.¹²⁹ Ancak çok sayıda tek nükleotid polimorfizmleri tespit edilmiştir ve bunların SLE, ITP, periodontitis ve RA'nın da dahil olduğu farklı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.^{130,131} 1997'de Wu ve arkadaşları Fcγ reseptörünün nükleotid 559'un 158 inci kodonunda fenilalanin ile valin yer değiştirdiği fonksiyonel bir polimorfizm açıkladılar.¹³²

2.2.3. Klinik Anlamlılığı

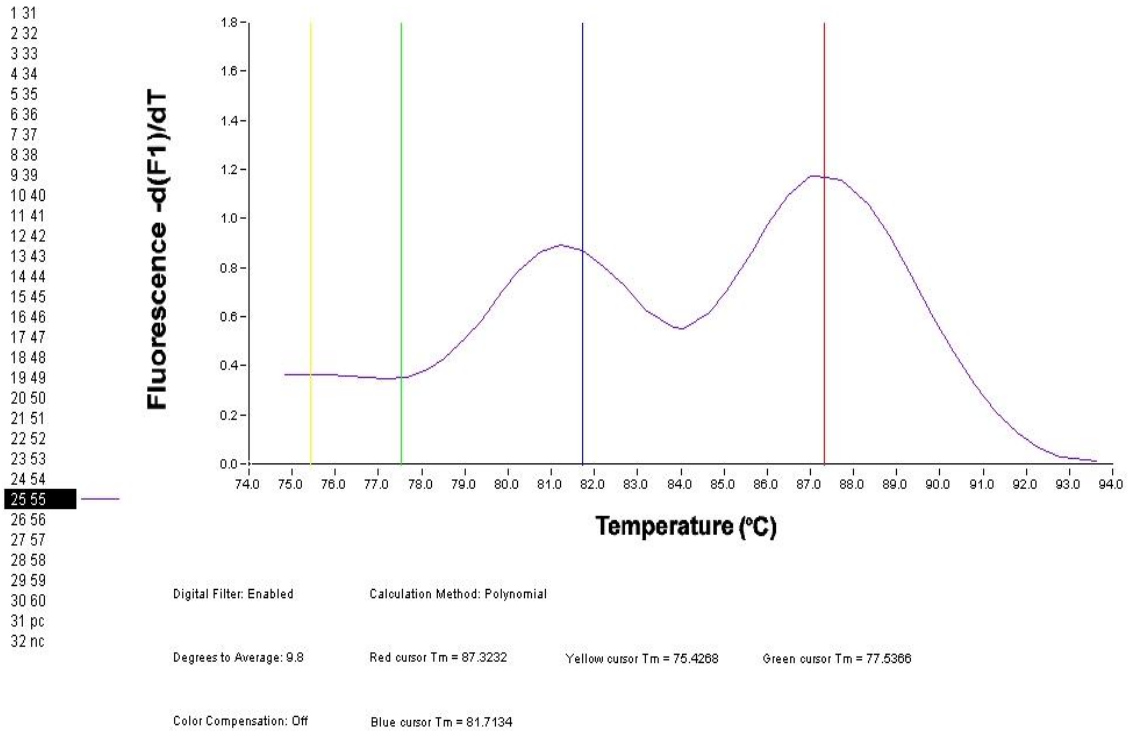
Hümmoral ve hüccresel immün yanıtları arasında bir bağ olan, IgG nin Fc reseptörleri otoimmün hastalıkların etyoloji ve patogeneğinde oldukça ilgi çekmektedir.^{3,4} Geniş genetik varyasyon sergileyen bu bölge çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklara yatkınlık ile ilişkilidir.^{6,7}

Özellikle FcγRIIA (R131H), FcγRIIB (I123T), FcγRIIIA (V158F) ve FcγRIIIB (NA1/NA2)'nin tek nükleotid polimorfizmleri, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit ve İdyopatik Trombositopenik Purpura ile ilişkili olarak bildirilmiştir.^{8,9}

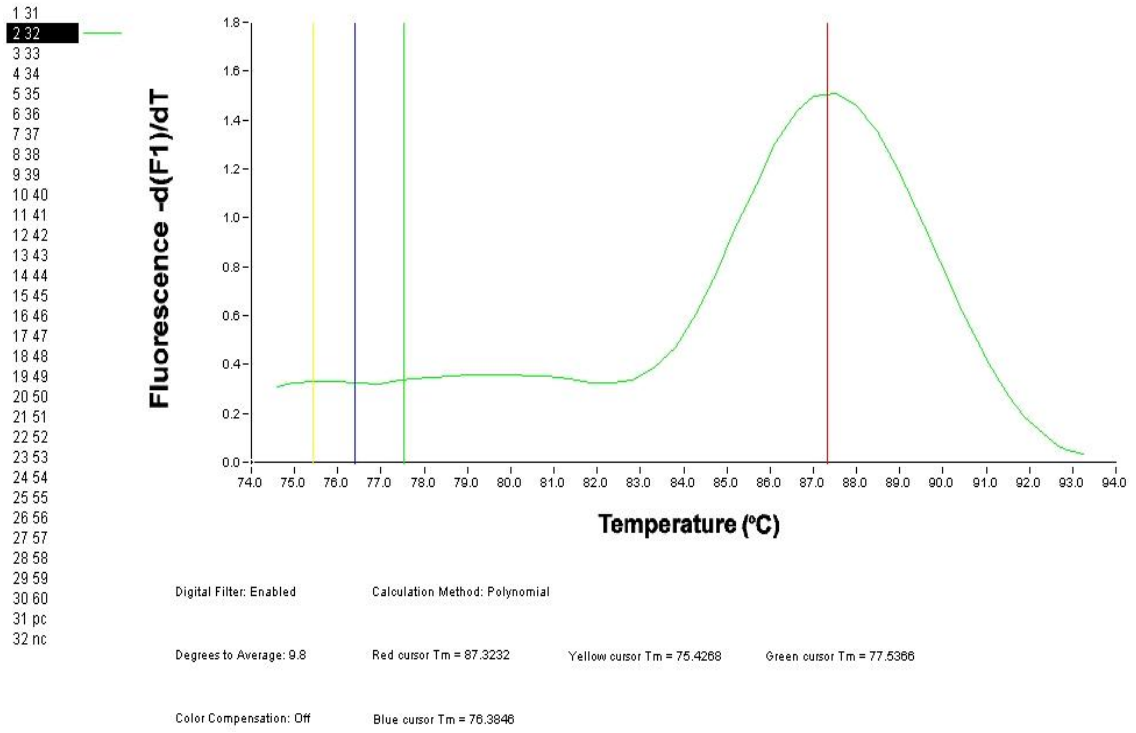
Fc gama reseptörlerinin otoimmün hastalıklar ile ilişkili çeşitli genetik polimorfizmleri rapor edilmiştir.^{133,134} RA hastalarında FcγRIIIA-158V/F polimorfizmleri İngiliz beyaz ırkında, Kuzey Hindistan ve Paktsan halkında daha sık olmasına^{135,136} rağmen İspanyol, Fransız ve Japonlarda ise sık olmadığı rapor edilmiştir.^{137,138} Otoantikor ilişkili RA formları ve özellikle FcγRIIIA ile direkt etkileşimde olan patojenik otoantikorlara sahip RA'lı hastaların bu hasta popülasyonlarında yaygın olabileceği mümkün olmasına rağmen bu popülasyonlar arasındaki farklılığın nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalar, sonuçların Fc γ RIII A'nın fonksiyonel polimorfizmlerinin RA'da önemli etkileri olduğunu göstermektedir.

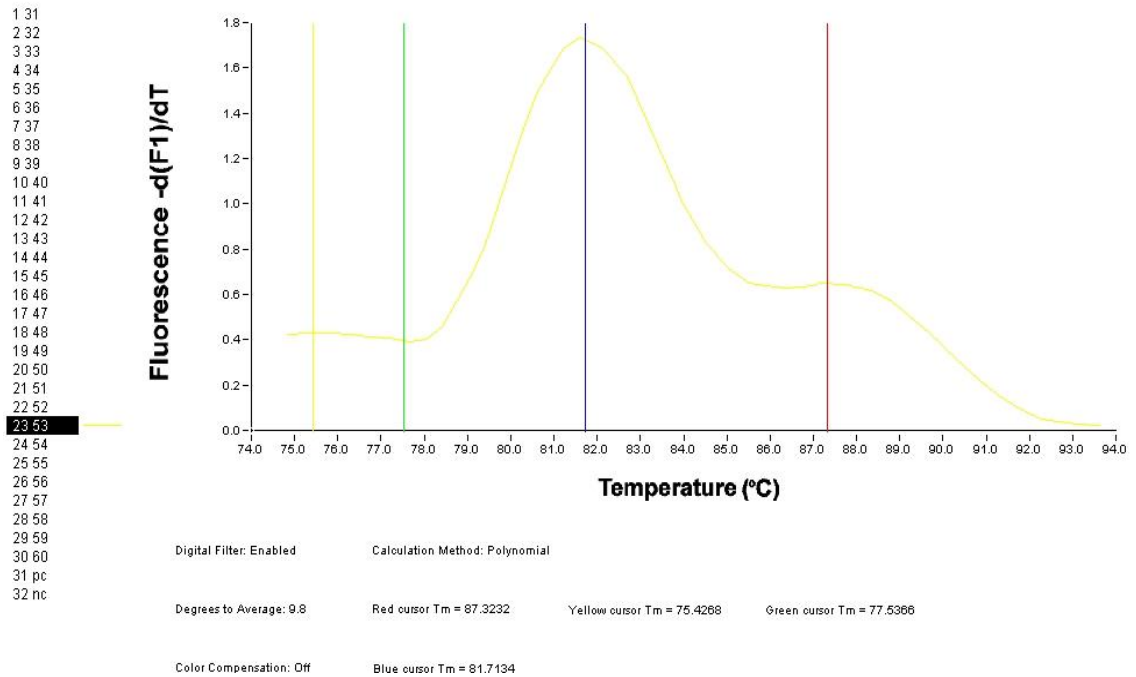
Fc γ RIII A 158 V/F gen polimorfizminin değerlendirilmesinde, izole edilen DNA örneklerinde real time PCR yöntemi ile çalışılarak homozigot wild tip, homozigot mutant ve heterozigot formları belirlenebilmektedir (Şekil 3,4,5).



Şekil 3. Fc gama reseptör IIIA 158 VF (heterozigot form)



Şekil 4. Fc gama reseptör IIIA 158 FF (homozigot mutant form)



Şekil 5. Fc gama reseptör IIIA 158 VV (homozigot wild tip)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD polikliniğine Nisan 2010–Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran ve Amerikan Romatizma Derneği'nin tanı kriterlerine göre⁶⁵ RA tanısı almış 105 RA'lı hasta ve 110 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hasta ve kontrollerden, öyküsünde diyabet, tiroid fonksiyon bozuklukları, geçirilmiş veya mevcut kalp hastalıkları, malignite, nörolojik hastalıklar ile kronik inflamatuvar hastalıklardan bir ya da daha fazlası olanlar çalışma dışı bırakıldı.

RA'lı hastaların hastalıkla ilgili semptomları, sistemik hastalık varlığı, ilaç ve kullanımı, hastalık süreleri ve aile öyküsü sorgulandı. Tüm olgulara genel fizik muayene ve romatolojik muayeneleri yapıldı ve rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, tiroid hormon düzeyleri, CRP, RF, anti-CCP, ESR, ANA, Anti-DNA düzeyleri istendi. Hasta grubu ARA'nın fonksiyonel sınıflandırması kullanılarak evrelere ayrıldı.⁸⁶ Hastaların extraartiküler tutulumları kaydedildi

Çalışma başlangıcında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, Sağlık Bakanlığı'ndan onay ve çalışmaya katılan olguların tümünden katılım onayı alındı.

3.2. Hastalık Aktivitesinin Saptanması

Romatoit artrit hastalık aktivitesi DAS28 ile değerlendirildi. Eklem muayenesinde 2 temporomandibuler eklem, servikal omurga, 2 omuz, 2 sternoklavikuler eklem, 2 akromiyoklavikuler eklem, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MCP eklem, 2 başparmak IP eklem, 4 PIP eklem, 2 kalça, 2 diz, 2 ayak bileği, 2 talokalkeneal eklem, 2 orta tarsal eklem, 2 metatarsal eklem hassasiyet, ağrı, şişlik yönünden değerlendirildi.^{139,140} Hastalık aktivitesini değerlendiren DAS28 skorları hesaplandı.^{139,140} DAS28'de kullanılan HES ve ŞES 28 eklemde 0: hayır ve 1: evet olarak değerlendirildi. Bu 28 eklem; 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MKF, 2 baş parmak İF, 8 PİF, ve 2 diz eklemidir. Hesaplamada ESH ve GSD'de gerekli olup,

aşağıdaki formül kullanılmıştır. Tüm bu parametreler DAS 28 için özel olarak hazırlanmış hesap makineleri kullanılarak sabit bir formülle hesaplanmıştır.

$$\text{DAS28} = (0.56 \times \sqrt{\text{HES}}) + (0.28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0.70 \times \text{Ln}(\text{ESH})) + (0.014 \times \text{GSD})$$

2,6'dan küçük değerler bulunması halinde hasta remisyonunda kabul edildi. 2,6 - 3,2 arası değerler düşük klinik aktivite, 3,2 -5,1 arası değerler orta klinik aktivite, 5,1'in üzeri değerler ise yüksek klinik aktivite varlığı olarak kabul edildi.^{139,140}

3.3. Örnek Toplama

Hastalardan tanı sırasında 3 ml K₃EDTA'lı tüpe alınarak standart yöntemlerle DNA ayrıştırılması işlemi gerçekleştirilerek çalışmanın yapılacağı güne kadar -20°C'de derin dondurucu içinde saklandı.

3.4. DNA İzolasyonu

Roche marka High Pure PCR Template Preparation kit kullanılarak, sırası ile aşağıdaki işlemler yapılmak suretiyle DNA izole edildi.

1- EDTA'lı kan örneklerinden 1,5 ml'lik vidalı eppendorf tüplere 200 µl koyuldu, üzerine 200 µl binding buffer ve 40 µl proteinaz K koyuldu. İyiye karıştırılıp 70°C'de Termostat ısı bloğunda (BIOSAN marka) 10 dakika inkübe edildi.

2- Isı bloğundan alınan tüplerin üzerine 100 µl İzopropanol konulup, karıştırıldı

3- Mikropipet ile 560 µl ayarlanıp tüm karışım daha önce numaralandırılmış altında atık tüpü olan filtreli tüplere aktarıldı. 8000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi.

4- Altta kalan tüp atılıp, Filtreli tüpler içindeki materyalle birlikte yeni bir 2 ml'lik Collection tüpüne yerleştirildi. Üzerine 500 µl inhibitör removal buffer koyuldu. 8000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi.

5- Altta kalan collection tüp atılıp, Filtreli tüpler içindeki materyalle birlikte yeni bir 2 ml'lik collection tüpüne yerleştirildi. Örneklerin üzerine 500 µl lik wash buffer koyuldu. 8.000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi.

6- 5. adım bir kez daha tekrar edildi.

7- Altta kalan tüp dökülüp 13.000 rpm de 10 saniye santrifüj edildi.

8- Altta kalan tüp atılıp, filtreli tüpler tekrar içindeki materyalle birlikte yeni bir 1.5ml'lik kapaklı steril eppendorf tüplere yerleştirildi.

9- Bunun üzerine daha önce 70 °C'de ısıtılmış elution buffer'dan 200 µl koyuldu . 8000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi.

10- Filtreli tüpler atıldı. Altta kalan eppendorf tüpündeki elde edilen materyal (DNA) -20 °C'de saklandı

3.5. Real Time PCR Çalışması

FC GAMA genotiplemesi için, Genes-4u firmasının ürettiği **FcgRIIIA V158F ToolSet™ for LightCycler™** hazır kitleri kullanılmıştır aşağıdaki pipetlemeler sırası ile yapıldı; OligoTool FC GAMA -16 çözünmüş halde 1,4 µL, FLT3 solvent 5,7 µL, MgCl₂ 25 mM 0,4 µL, Faststart DNA master sybergreen 10x 1 µL eklenerek 8 µL total reaksiyon karışımına ulaşıldı ve hasta DNA ya da control fc gama-16'dan 2 µL eklenerek toplam 10 µL materyal hazırlandı.

Aynı şekilde örneklerle birlikte Pozitif Kontrol (PC) kitin içinde bulunan Control FLT3-16 DNA (heterozigot DNA) de aynı prosedürlere dahil edildi Negatif Kontrol ise örneklerle template DNA çözeltisi ile yer değiştirilerek hazırlandı.

RealTime PCR protokolleri çalışma için; başlangıç denaturasyonu 95 °C'de 600 s. Quantification protokolü 40 döngü denaturasyon 95 °C'de 10s, annealing 56 °C'de 10s ve extension 72 °C'de 10s, ramping rate de 20 °C/s di. Fuloresan ısıma extension fazının sonunda 20 s izlenerek toplanmıştır. Ürünler amplifiye olduktan sonra melting curves analiz yapılarak denaturasyon 95 °C'de 30 s, 70 °C'de 60s, 99 °C'de 0 s ve örneklerin ısısı yavaşça artırılarak to 99 °C'de ramp rate 0,1 °C/s, fuloresan ölçümleri sürekli olarak toplanarak bilgiler kaydedilmiştir. Bu sayede örneklerin genotiplerini tespit ettiğimiz melting piklerini elde ettik.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Kruscal Wallis testi kullanıldı.

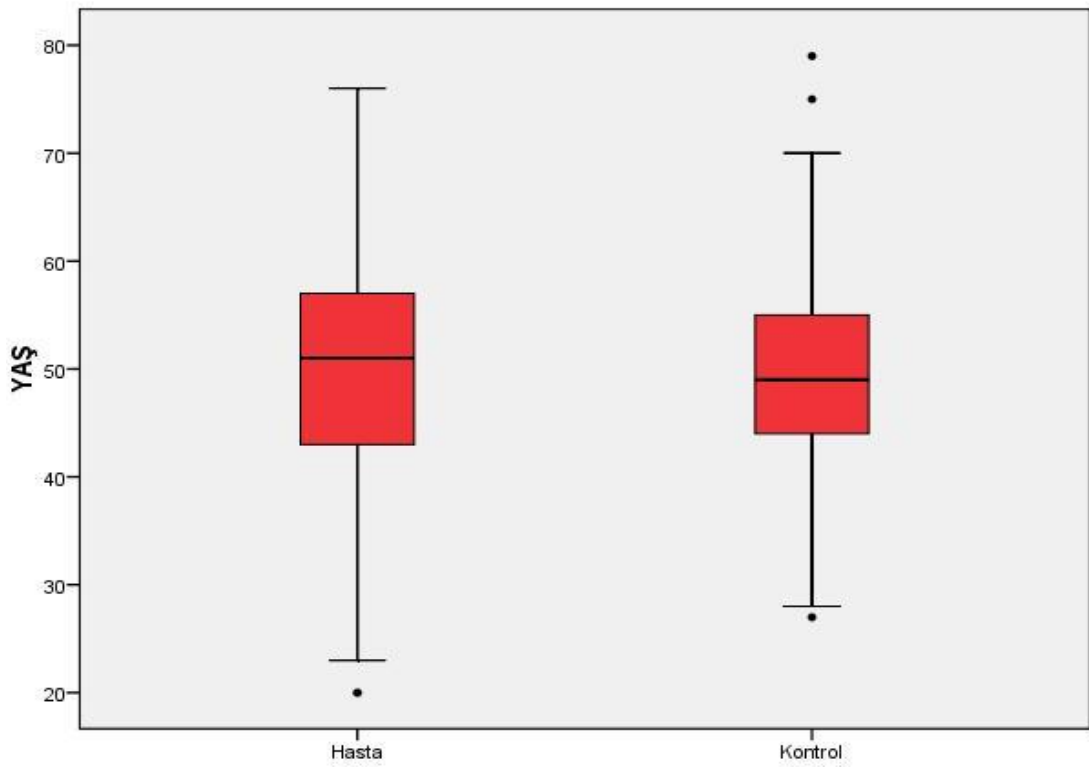
Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon testi ile test edildi. Hasta ve sağlıklı gruplar bağımlı değişken alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Hastaların 91'i (% 86,7) kadın, 14'ü (% 13,3) erkek idi. Kontrol grubunun 96'sı (% 87,3) kadın, 14'i (% 12,7) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $49,7 \pm 11,9$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $49,3 \pm 9,5$ idi. RA'lı hastaların ortalama hastalık süresi $8,8 \pm 7,2$ yıl idi (Tablo 5,6,7).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları

	Hasta		Kontrol		
	Ort $\pm$ SS	Med (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Med (Min-Max)	P
Yaş	$49,7 \pm 11,9$	51,0(20,0-76,0)	$49,3 \pm 9,5$	49,0(27,0-79,0)	0,812



Şekil 6. Hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş dağılımları

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımları

	Hasta n(%)	Kontrol n(%)	P
Cinsiyet			
Erkek	14(13,3)	14(12,7)	
Kadın	91(86,7)	96(87,3)	,528

Tablo 7. Hastaların Hastalık Sürelerinin Ortalaması

	Hasta	
	Ort±SS	Med (Min-Max)
Süre	8,8±7,2	6,0(1,0-31,0)

ARA fonksiyonel sınıflamasına göre RA'lı hastanın 1'i (% 1) evre 3, 4'ü (% 3,8) evre 2, 100'ü (% 95,2) ise evre 1 idi. Sabah tutukluğu açısından incelendiğinde hastaların % 39'unun tutukluğu yoktu. % 41,9'unun 0-30 dakika arası ve % 19'unun ise 30 dakikadan daha fazla sabah tutukluğu mevcuttu (Tablo 8,9).

Tablo 8. Hastaların Fonksiyonel Evrelemelerine Göre Dağılımları

Evre	N	%
1	100	95,2
2	4	3,8
3	1	1,0
Toplam	105	100

Tablo 9. Hastaların Sabah Tutukluklarına Göre Dağılımları

Sabah Tutukluğu	N	%
Yok	41	39,0
0-30dk	44	41,9
>30	20	19,0
Toplam	105	100

Hasta grubunun serum ESH ortalaması 22,4±18,3 mm/saat, Serum CRP ortalaması ise 9,7±10,7 mg/dl idi. Hastaların % 52,4'ünün RF'si negatifken, % 47,6'sının RF'si pozitif olarak bulundu. Hastaların ANA dağılımları incelendiğinde %

75,2'si negatif, % 3,8'i 1 pozitif, % 13,3'ü 2 pozitif, % 3,8'i 3 pozitif ve % 3,8'i 4 pozitif (Tablo 10,11, 2).

Tablo 10. Hastaların ESH ve CRP Ortalamaları

	Hasta	
	Ort±SS	Med (Min-Max)
ESH	22,4±18,3	18,0(2,0-83,0)
CRP	9,7±10,7	6,0(2,0-62,0)

Tablo 11. Hastaların RF Dağılımları

RF	N	%
Negatif	55	52,4
Pozitif	50	47,6
Toplam	105	100

Tablo 12. Hastaların ANA Dağılımları

ANA	N	%
1 Pozitif	4	3,8
2 Pozitif	14	13,3
3 Pozitif	4	3,8
4 Pozitif	4	3,8
Negatif	79	75,2
Toplam	105	100

Hastaların 86'sı (% 81,9) sigara içmezken, 19'u (% 18,1) içiyordu. Hastaların 9'unda (% 8,6) RA'nın akciğer tutulumu varken, 96'sında (% 91,4) akciğer tutulumu yoktu. Hastaların 4'ünde (% 3,8) göz tutulumu varken, 101'inde (% 96,2) yoktu. Sadece 1 hastada romatoid nodül mevcuttu. Felty sendromu ya da amiloidozu olan hasta yoktu (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Sigara Kullanımları, Akciğer ve Göz Tutulumları

	N	%
Sigara		
Var	19	18,1
Yok	86	81,9
AC Tutulumu		
Var	9	8,6
Yok	96	91,4
Göz tutulumu		
Var	4	3,8
Yok	101	96,2

DAS28'e göre değerlendirildiğinde RA'lı hastaların % 8,7'i düşük aktiviteye (n=9), % 48,5'i orta aktiviteye (n=50), % 17,5'i yüksek aktiviteye (n=18) sahipken % 25,2'si (n=26) remisyonda olarak değerlendirildi (Tablo 14,15,16).

Tablo 14. Hastaların DAS28'e (ESR) Göre Dağılımları

Das 28 (ESR)	n	%
<2,6 (Remisyon)	26	12,1
2,61-3,2 (Düşük aktivite)	8	3,7
3,2-5,1 (Orta aktivite)	53	24,7
>5,1 (Yüksek aktivite)	18	8,4

Tablo 15. Hastaların DAS28'e (CRP) Göre Dağılımları

Das 28 (CRP)	n	%
<2,6 (Remisyon)	33	15,3
2,61-3,2 (Düşük aktivite)	7	3,3
3,2-5,1 (Orta aktivite)	54	25,1
>5,1 (Yüksek aktivite)	11	5,1

Tablo 16. DAS28 ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların Korelasyonu

		S.E.S.	ESR	CRP	RF	DAS28_E	DAS28_C
H.E.S.	r	,51**	-,033	,006	,183	,807**	,895**
	p	,000	,735	,951	,061	,000	,0001
S.E.S.	r		-,041	,034	,204*	,583**	,678**
	p		,678	,732	,037	,0001	,0001
ESR	r			,249*	,015	,423**	,093
	p			,010	,879	,0001	,347
CRP	r				-,013	,110	,214*
	p				,893	,263	,028
RF	r					,165	,156
	p					,093	,111
DAS28_E	r						,902**
	p						,0001

Hastaların ikisi dışındakiler birden fazla ilaç kullanmaktaydı. 88 hasta MTX, 17 hasta leflunomid, 14 hasta SSZ, 21 hasta kortikosteroid kullanmakta idi. 2 hasta yalnız NSAID kullanıyordu.

Fcγ R III A gen polimorfizm dağılımları incelendiğinde hastaların 36'sı (% 34,3) homozigot mutant, 63'ü (% 60) heterozigot, 6'sı (% 5,7) ise homozigot wild tipti. Kontrol grubunun 40'ı (% 36,4) homozigot mutant, 55'i (% 50) heterozigot, 15'i (% 13,6) ise homozigot wild tipti (Tablo 17, 18).

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Gruplarının Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

			Fcγ R III A			Toplam
			VF	FF	VV	
GRUP	KONTROL	N	55	40	15	110
		%	50.0%	36.4%	13.6%	100
	HASTA	N	63	36	6	105
		%	60.0%	34.3%	5.7%	100
Toplam		N	118	76	21	215
		%	54.9%	35.3%	9.8%	100.0%

Tablo 18. Hasta ve Kontrol Gruplarının Fcγ R III A Gen Polimorfizmleri Fark Karşılaştırması

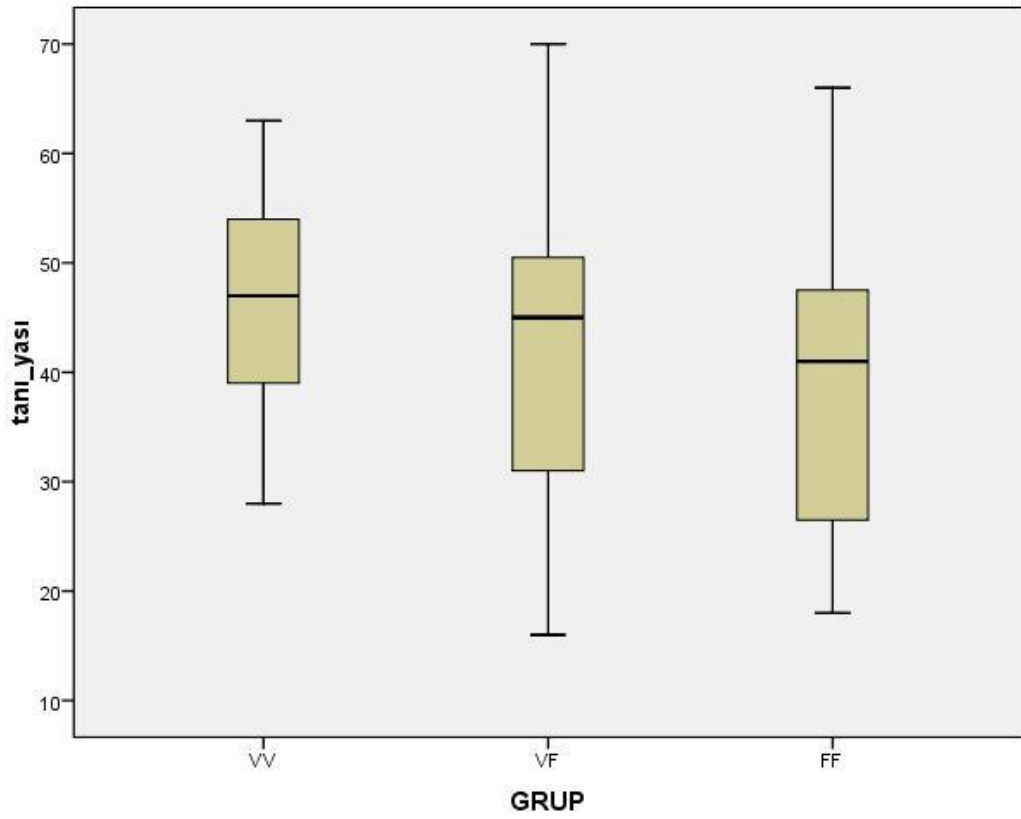
	Hasta n(%)	Kontrol n(%)	p
FF	36(34,3)	40(36,4)	
VF	63(60,0)	55(50,0)	
VV	6(5,7)	15(13,6)	0,106

Tablo 19. Hastaların Cinsiyete Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
Cinsiyet				
Erkek	1(16,7)	10(15,9)	3(8,3)	
Kadın	5(83,3)	53(84,1)	33(91,7)	0,552

Tablo 20. Hastaların Tanı Yaşlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

Tanı Yaşı	VV	VF	FF	p
<30	1(16,7)	15(23,8)	12(33,3)	
30-39	1(16,7)	10(15,9)	5(13,9)	
40-49	2(33,3)	20(31,7)	12(33,3)	
50-59	1(16,7)	12(19,0)	6(16,7)	
>60	1(16,7)	6(9,5)	1(2,8)	,919



Şekil 7. Hastaların tanı yaşları ve Fc γ R gen polimorfizmi dağılımı

Hastaların sabah tutukluğu, fonksiyonel evreleri ve sigara kullanımları, akciğer ve göz tutulumları ile romatoid nodül varlığı ile Fcγ R III A gen polimorfizm dağılımları arasındaki ilişki incelendi. Bu parametreler ile Fcγ R III A gen polimorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 21, 22,23,24).

Tablo 21. Hastaların Sabah Tutukluğuna Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
Sabah Tutukluğu				
Yok	3(50,0)	23(36,5)	15(41,7)	
0-30dk	3(50,0)	27(42,9)	14(38,9)	
>30	0(0,0)	13(20,6)	7(19,4)	0,779

Tablo 22. Hastaların Fonksiyonel Evrelerine Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
Evre				
1	6(100,0)	61(96,8)	33(91,7)	
2	0(0,0)	2(3,2)	2(5,6)	
3	0(0,0)	0(0,0)	1(2,8)	0,631

Tablo 23. Hastaların Sigara Kullanımlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
Sigara				
Var	1(16,7)	11(17,5)	7(19,4)	
Yok	5(83,3)	52(82,5)	29(80,6)	0,966

Tablo 24. Hastaların Akciğer ve Göz Tutulumları ile Romatoid Nodül Varlığına Göre Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
Ac Tutulumu				
Var	0(0,0)	3(4,8)	6(16,7)	
Yok	6(100,0)	60(95,2)	30(83,3)	0,094
Romatoid Nodül				
Var	0(0,0)	0(0,0)	1(2,8)	
Yok	6(100,0)	63(100,0)	35(97,2)	0,380
Göz				
Var	1(16,7)	2(3,2)	1(2,8)	
Yok	5(83,3)	61(96,8)	35(97,2)	0,237

Hastaların ANA, RF ve anti-CCP ile Fcγ R III A gen polimorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 25,26,27).

Tablo 25. Hastaların ANA Sonuçlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
ANA				
1 Pozitif	0(0,0)	4(6,3)	0(0,0)	
2 Pozitif	0(0,0)	8(12,7)	6(16,7)	
3 Pozitif	0(0,0)	2(3,2)	2(5,6)	
4 Pozitif	0(0,0)	3(4,8)	1(2,8)	0,716

Tablo 26. Hastaların RF Sonuçlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
Romatoid Raktör				
Negatif	4(66,7)	34(54,0)	17(47,2)	
Pozitif	2(33,3)	29(46,0)	19(52,8)	,625

Tablo 27. Hastaların Anti-CCP Sonuçlarına Göre Fcγ R III A Gen Polimorfizm Dağılımları

	VV	VF	FF	p
Anti-CCP				
Negatif	2(100,0)	13(33,3)	7(30,4)	
Pozitif	0(0,0)	27(66,7)	15(69,6)	,136

Tablo 28. Hastaların Tanı Yaşı ve Laboratuvar Bulguları ile Fcγ R III A Gen Polimorfizm Korelasyonları

	VV		VF		FF		p
	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	
Tanı yaşı	46,3±12,1	47,0(28,0-63,0)	42,2±13,5	45,0(16,0-70,0)	38,8±12,4	41,0(18,0-66,0)	,280
RF	14,8±9,9	9,0(8,0-29,0)	87,4±144,1	13,0(8,0-762,0)	100,4±194,4	26,0(8,0-974,0)	0,076
Süre (yıl)	7,8±7,1	6,5(1-18)	8,8±7,1	6,0(1-30)	9,0±7,6	6,5(1-31)	0,661
Anti-CCP	6,0±1,4	6,0(5,0-7,0)	167,5±130,4	177,0(4,0-425,0)	158,6±132,0	148,0(4,0-411,0)	,238

Tablo 29. Hastaların Anti-CCP Sonuçları ile Sigara Kullanımlarının Korelasyonu

	Anti-CCP		
	Negatif	Pozitif	
Sigara			
Var	3(13,6)	10(23,8)	
Yok	19(86,4)	32(76,2)	0,268

5.TARTIŞMA

Günümüzde en sık görülen inflamatuvar eklem hastalıklarından birisi olan RA'nın etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Öncelikle sinoviyal eklemleri tutan, simetrik, eroziv sinovit ile karakterize, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, ciddi deformiteler ve özürlülük gelişebilen, kronik sistemik bir hastalıktır.¹

RA'nın etyoloji ve patogenezi ile antikorların, immün komplekslerin, kompleman ve Fc reseptörlerinin ilişkisi giderek artan ilgi odağı olmuştur. Hem aktive, hem inhibe edici Fc reseptör aracılı sinyaller, immün kompleks ilişkili inflamasyonda merkezi rol oynar.¹⁴¹

Dolaşımda ve sinovyumda, monosit ve makrofajların FcγRIII yüzey ekspresyonu; RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur.^{142,143} Ayrıca RA hastalarının monositlerinde FcγRIIIA ekspresyonu sinovyal sıvıda periferik kandan daha yüksek bulunmuştur.¹⁴⁴ FcγRIII A ligasyonun monositlerde TNF-α üretimine neden olduğu düşünülmektedir,¹⁴⁵ ve makrofajlarda yükselmiş FcγRIII ekspresyonu RA sinovyumunda TNF-α ve matriks metalloproteinaz I'in üreiminin artmasına neden olur.¹⁴³

Bu sonuçların birlikte ele alınmasıyla FcγRIIIA'nın fonksiyonel polimorfizmlerinin RA'da önemli etkileri olduğu düşünülmektedir.

A. Kastbom ve ark. tarafından 2005'de yapılan çalışmaya 181 İsveç'li RA hastası dahil edilmiş ve FcγRIIIA 158V/F polimorfizminin erken RA'lı hastalarda hastalık şiddeti ve hastalığa yatkınlık ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda erkek popülasyonda FcγRIIIA 158 VV genotipinin RA gelişim riskinin artışı ve 158 V allele sahip olan erken RA'lı hastaların daha şiddetli hastalık seyrine sahip oldukları gözlenmiştir.¹⁴⁶

Ann W. Morgan ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada 150'si RA, 144'ü sağlıklı kontrollerden oluşan 294 İngiliz beyaz ırkını temsil eden grup ile 126'sı RA, 130'u sağlıklı kontrollerden oluşan 256 Kuzay Hindistan ve Pakistan'lı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada FcγRIIIA-IIIB 158 V haplotipi RA yatkınlığı ile en güçlü ilişkisi olduğu gösterilen haplotiptir (p=0,03). Bu ilişki nodüler RA'lılarda daha güçlü

olarak bulunmuştur ($p=0,01$). Ayrıca bu haplotipin Kuzey Hindistan ve Pakistan'lı popülasyonda önemli oranda olmamakla beraber daha yaygın olduğu tespit edilmiştir.¹⁴⁷

Timothy RDJ. ve ark. tarafından 2003'de yapılan çalışmada Fc γ reseptör genlerinin RA yatkınlığındaki rolü araştırılmıştır. Beyaz ırkı temsil eden 95 hastanın katıldığı ve aile bazlı yapılan bu çalışmada izole edilen Fc γ RIIA, IIIA ve IIIB'nin RA'ya yatkınlıkta bağımsız bir rol oynamadığı sonucuna vardılar.¹⁴⁸

Nieto A. ve ark. 2002'de yaptıkları çalışmaya 117 RA ve 142 sağlıklı kontrol dahil ettiler. Fc γ RIIA 158 V/F genotipi PCR ile çalışılmıştır. Fc γ RIIA gen polimorfizminin RA'ya yatkınlıkla ilişkisi araştırılmış ve hastaların genotip dağılımları sağlıklı kontrollerden farklı sonuçlanmıştır ($p=0,023$). Fc γ RIIIA 158 FF genotipi, hastalarda FF olmayanlara göre anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Fc γ RIIA 158 VF genotipi, sağlıklı kontrol grubunda artmış olarak bulundu ($p=0,021$). Klinik bulguların hiçbirisi ile genotip arasında ilişki gösterilememiştir. Fc γ RIIA 158 FF genotipinin ortak epitop ile birlikte yapılan analizleri her iki faktörün varlığının RA yatkınlığını artırdığı sonucunu vermiştir ($p=0,0009$).¹⁴⁹

Morgan AW ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan çalışmada iki farklı etnik grupta Fc γ RIIA fonksiyonel polimorfizmi ile RA arasındaki ilişki araştırılmıştır. 141 RA ve 124 sağlıklı kontrolden oluşan 265 İngiliz beyaz ırkından bir popülasyon ile 108 RA ve 113 sağlıklı kontrolden oluşan Kuzey Hindistan ve Pakistan'lı iki farklı etnik grup çalışmaya dahil edildi. Fc γ RIIA 158 V/F polimorfizmi iki etnik grupta da RA ile ilişkili bulundu (İngiliz popülasyonu için $p=0,028$, Kuzey Hindistan ve Pakistan popülasyonu için $p=0,050$ ve kombine olarak değerlendirildiğinde $p=0,003$ olarak bulundu). Fc γ RIIA VF ve VV genotipine sahip bireyler her iki popülasyonda da RA gelişim riski yükselmiş olarak bulunmuştur (İngiliz popülasyonu için $p=0,050$, Kuzey Hindistan ve Pakistan popülasyonu için $p=0,025$ ve kombine olarak değerlendirildiğinde $p=0,003$ olarak bulundu).¹⁵⁰

Wang J. ve ark. tarafından 2003'de yapılan çalışmaya, sağlıklı Çin popülasyonunda Fc γ RIIIA genotip dağılımını değerlendirmek amacıyla Zhengzhou şehrinde 137 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Genomik DNA'lar sağlıklı kontrollerin periferik kanlarından elde edilmiştir. Genotip dağılımları Fc γ RIIA 158 FF için % 42,3, VV için % 48,9, VF için ise % 8,8 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda bu popülasyonda Fc γ RIIA 158 dağılımının polimorfik olduğu ve Afrikan

Amerika'lıları ve Beyaz Amerika'lılarından farklı bir dağılımda olduğu gösterilmiştir.¹⁵¹

Thabet MM ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları çalışmada FcγRIIIA 158V/F polimorfizminin anti-CCP pozitif RA'lı hastalardaki dağılımını araştırdılar. Çalışmaya Hollanda Beyaz ırkından 945 RA'lı hasta ve 388 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup çalışmanın sonuçlarında tüm RA grubunda gen polimorfizminin hastalıkla ilişkili olmadığı ancak anti-CCP pozitif RA'lı grupta FcγRIIIA 158 VV genotipinin sağlıklı kontrollere göre daha yaygın olduğu saptanmıştır ($p=0,05$).¹⁵²

2010'da yayınlanan bir meta analizde FcγRIIIA 158V/F polimorfizminin SLE ve lupus nefritine yatkınlık açısından ortak bir faktör olabileceği ve SLE gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiş ve etnik popülasyonlar arasında bu riskin farklı olabileceği ile hastalığın patogenezinde yeni bakış açıları sağlayabileceği vurgulanmıştır.¹⁵³

Yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak biz de takip ve tedavi altında olan kronik RA'lı hastalardaki Fc γ RIIIA 158 gen polimorfizmi sıklığını ve bunun hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bizim yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubunun FcγRIIIA gen polimorfizm dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,106$). Bu çalışma RA patogenezi ile Fc γ RIIIA 158 gen polimorfizminin ilişkisini ve önemini araştıran, Türk toplumunda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda RA patogenezi ile FcγRIIIA 158 gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Timothy RDJ. ve ark. Tarafından 2003'de yapılan çalışmada da benzer şekilde FcγRIIIA'nın RA'ya yatkınlıkla bağımsız bir ilişki bulunamamıştır.

Hastalığın klinik bulgularından olan akciğer ve göz tutulumları, romatoid nodül varlığı ile gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. Nieto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da klinik bulgular ile FcγRIIIA genotipi arasında ilişki saptanmamıştır.

Hastalarımızın RF düzeyleri ile FcγRIIIA 158 gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber ($p=0,076$) sınırda bir ilişki kurulmuştur.

Thabet MM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın aksine bizim çalışmamızda anti-CCP düzeyleri ile FcγRIIIA 158 gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak

anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,136$). Hastaların tanı aldıkları yaş dağılımları ile Fc γ RIIIA 158 gen polimorfizmi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,919$).

Sağlıklı kontrollerdeki Fc γ RIIIA 158 gen polimorfizmi dağılımları incelendiğinde Fc γ RIIIA 158 FF oranı % 36,4, Fc γ RIIIA 158 VF oranı % 50,0 ve Fc γ RIIIA 158 VV oranı ise % 13,6 olarak bulundu. Daha önce Çin popülasyonunda sağlıklı kontrollerde Fc γ RIIIA 158 gen polimorfizmi Wang J. ve ark. tarafından yapılan çalışmada incelenmiş ve Fc γ RIIIA 158 FF oranı % 42,3, VV oranı % 48,9, VF oranı ise % 8,8 olarak bulunmuştur. Türk toplumunda sağlıklı kontrollerde özellikle Fc γ RIIIA 158 VF ve VV tiplerinde Çin popülasyonu ile farklı olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak kronik RA'da Fc γ RIIIA 158 gen polimorfizminin hastalık patogenezi ve hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkili olmadığını düşünmekteyiz. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş hasta grupları ile ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuçlar;

1. Türk toplumunda, RA hastalarında FcγRIIIA 158 gen polimorfizminin sıklığını ve klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.
2. Çalışmamızda RA patogenezi ile FcγRIIIA 158 gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
3. Hastalığın klinik bulguları ile gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
4. Hastaların RF düzeyleri ile gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber bir ilişki saptanmıştır. Ancak daha fazla hasta ile çalışılması önerilmektedir.
5. Hastaların anti-CCP düzeyleri ile FcγRIIIA 158 gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
6. Hastaların tanı aldıkları yaş dağılımları ile FcγRIIIA 158 gen polimorfizmi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı

Öneriler;

1. FcγRIIIA 158 gen polimorfizmi ile RF arasındaki ilişkiyi netleştirmek için geniş hasta grupları ile çalışmalar yapılmalıdır.
2. Türk toplumunda da RA dışında SLE başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların patogenezinde yeni bakış açıları sağlayabileceğinden bu gen polimorfizminin çalışılması yararlı olabilir..
3. FcγRIIIA 158 gen polimorfizminin ortak epitop ile birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar verebileceğinden bu konuda da çalışmalar yapılması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA.** Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science* **1988**; 241:1498.
2. **Doran MF, Pond GR, Crowson CS, et al.** Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* **2002**; 46:625.
3. **Kleinau S.** The impact of Fc receptors on the development of autoimmune diseases. *Curr Pharm Des* **2003**; 9:1861–70.
4. **Dijstelbloem HM, van de Winkel JG, Kallenberg CG.** Inflammation in autoimmunity: receptors for IgG revisited. *Trends Immunology* **2001**; 22:510–6.
5. **Anderson R.** "Manipulation of cell surface macromolecules by flaviviruses". *Adv. Virus Res.* **2003**; 59:229–74. doi:10.1016/S0065-3527(03)59007-8. PMID 14696331.
6. **Fanciulli M, Vyse TJ, Aitman TJ.** Copy number variation of Fc gamma receptor genes and disease predisposition. *Cytogenet Genome Res* **2008**; 123(1–4):161–8
7. **Van Sorge NM, van der Pol WL, van de Winkel JG.** Fc gamma R polymorphisms; Implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens* **2003**; 61(3):189–202
8. **Yuan H, Pan HF, Li LH, Feng JB, Li WX, et al.** Meta analysis on the association between FcgammaRIIa-R/H131 polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep* **2009**; 36(5):1053–1058.
9. **Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD, Stephens D, Ellis J, et al.** Fc gamma receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2003**; 120(1):135–141
10. **Spector TD.** Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* **1990**; 16:513.
11. **Peschken CA, Esdaile JM.** Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum* **1999**; 28:368.
12. **Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang XY, Globe DR.** Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol* **2010**; 37:544.
13. **MacGregor AJ, Silman AJ.** Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 757-763, **2003**.
14. **Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T.** Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol* **2000**; 27:1638.
15. **Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N.** Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol* **1985**; 134:204.
16. **Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J.** Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* **1986**; 13:899.
17. **Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al.** Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* **1993**; 32:903.
18. **Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, et al.** A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet* **2001**; 68:927.

19. **de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB.** Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum* **2002**; 46:921.
20. **Nepom GT, Nepom B.** Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Thirh ed, Spain, Mosby, 811-823, **2003**.
21. **Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al.** A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* **2004**; 75:330.
22. **Firestein GS.** Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Philadelphia, WB Saunders, 921-966, **2001**.
23. **Alarcon GS.** Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 21(3):589-604, **1995**.
24. **Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW.** Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* **2009**; 21:279.
25. **Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, et al.** Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* **2007**; 56:1446.
26. **Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al.** Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* **2010**; 233:34.
27. **Deighton CM, Gray J, Bint AJ, Walker DJ.** Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **1992**; 51:1206.
28. **Schaefferbeke T, Renaudin H, Clerc M, et al.** Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol* **1997**; 36:310.
29. **Albani S, Carson DA.** Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: KopmanWJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Thirteenth edition, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 979-992, **1997**.
30. **Carty SM, Snowden N, Silman AJ.** Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* **2004**; 63:46-49.
31. **Ollier W.** Rheumatoid arthritis and ebstein-barr virus: a case of living with the enemy *Ann Rheum Dis* **2000**; 59:497-499.
32. **Ergin S.** Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gokce-Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Guneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, **2000**; 1549-1576.
33. **Lee DM, Weinblatt ME.** Rheumatoid arthritis. *Lancet* **2001**; 358:903.
34. **Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA.** Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science* **1988**; 241:1498.
35. **Yang H, Rittner H, Weyand CM, Goronzy JJ.** Aberrations in the primary T-cell receptor repertoire as a predisposition for synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Investig Med* **1999**; 47:236.
36. **WIM B van der Berg.** Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis evidence of a dominant role for interleukin-1. *Baillere's Clin Rheum* 13 (4): 577-597, **1999**.
37. **Abramson DB, Amin A.** Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology* 41: 972-980, **2002**.

38. **van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, et al.** Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* **1992**; 51:1029.
39. **Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al.** The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2000**; 43:1831.
40. **Reparon-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, et al.** Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2001**; 44:41.
41. **Wolheim FA.** Rheumatoid arthritis. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Isenberg DA, ed, 1004-1019, **1998**
42. **Gordon DA, Hastings DE,** Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, **2003**.
43. **Gordon, DA ed.** *Rheumatoid arthritis — contemporary patient management series*. 2d ed. Medical Examination Publishing, New York. **1985**.
44. **Jacob J, Sartoris D, Kursunoglu S, et al.** Distal interphalangeal joint involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1986**; 29:10.
45. **Rask MR.** Achilles tendon rupture owing to rheumatoid disease. Case report with a nine-year follow-up. *JAMA* **1978**; 239:435.
46. **Semba CP, Mitchell MJ, Sartoris DJ, Resnick D.** Multiple stress fractures in the hindfoot in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **1989**; 16:671.
47. **MacGregor AJ, Silman AJ.** Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 757-763, **2003**.
48. **Harris ED Jr.** Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B. Saunders, 967-1000, **2001**.
49. **Matteson EL.** Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 781-792, **2003**.
50. **Sayah A.** English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* **2005**; 53:191.
51. **Oien RF, Håkansson A, Hansen BU.** Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis--a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology (Oxford)* **2001**; 40:816.
52. **Bacon PA, Moots RJ.** Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1071-1088, **1997**.
53. **Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, et al.** Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* **2001**; 45:129.
54. **Tanoue LT.** Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* **1998**; 19:667.
55. **Foster CS, Forstot SL, Wilson LA.** Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* **1984**; 91:1253.
56. **Fujita M, Igarashi T, Kurai T, et al.** Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol* **2005**; 140:808

57. **Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, Swaak AJ.** Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis* **1990**; 49:93.
58. **Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB.** The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* **1990**; 19:209.
59. **Whisnant JK, Pelkey J.** Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side-effects and laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* **1982**; 41 Suppl 1:44.
60. **Wenham C, Gadsby K, Deighton C.** Three significant cases of neutropenia with etanercept. *Rheumatology (Oxford)* **2008**; 47:376.
61. **Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, et al.** The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* **1997**; 89:256.
62. **Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI.** Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1995**; 38:242.
63. **Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J.** Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* **2007**; 26:2089.
64. **Blackburn WD, Chatham WW Jr.** Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1089-1102, **1997**.
65. **Schrohenloher RE, Bridges SL, Koopman WJ Jr.** Rheumatoid Factor. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1109-1130, **1997**.
66. **Mimori T.** Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Internal Med* **44**: 1122-1126, **2005**.
67. **Fuchs HA, Sergent JS.** Rheumatoid arthritis: The clinical Picture. In: Koopman WJ, (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1041-1070, **1997**.
68. **Steiner G.** Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 833-841, **2003**.
69. **Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D.** Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, **2003**.
70. **Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leuven MA, et al.** Prognostic factors for radiographic damage and Physical disability in early rheumatoid arthritis: a prospective study of 147 patients. *Br J Rheumatol* **1992**; 31:519-525.
71. **Emery P, Symmons DPM.** What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Bailliere's Clin Rheum* **11**:13-26, **1997**.
72. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS.** The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **31**: 315-324, **1988**.
73. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.** 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* **2010**; 62:2569.
74. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.** 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* **2010**; 69:1580.

75. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1988**; 31:315.
76. **Lipsky PE.** Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* **2000**; 1928-1937
77. **Lipsky PE.** Rheumatoid arthritis. In: *Harrison's principles of internal medicine*. Fauci AS, Braunwald E, (eds). 14th ed, USA, Mc Graw-Hill Companies, 1880-1888, **1998**.
78. **Yazıcı Y, Erkan D:** Romatoid Artrit: Tanı ve Tedavisi. Karaaslan Y, Oksel F (eds). *Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı*, MD Yayıncılık, sf: 53-64, Ankara **2003**.
79. **Gümüşiş G:** Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji El Kitabı*, Güven Matbaası, sf: 209-227, İzmir **2003**.
80. **Weinblatt ME:** Treatment of Rheumatoid Arthritis. Koopman WJ, McCarty DJ. *Arthritis and Allied Conditions*. 58:1131-1145, Williams and Wilkins Company **1997**.
81. **Lansbury J.** Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1958**; 1:505-522,.
82. **Deandrade JR, Casagrande PA.** Cooperating Clinics Commite of the American Rheumatism Association: a seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1965**; 8:302-334
83. **Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR.** Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acut phase response. *Arthritis Rheum* **1987**; 30(6):618-623.
84. **Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, Pincus TA.** Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1989**; 32 (5):531-537.
85. **Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC.** Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* **1949**; 140:659-682.
86. **Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I.** The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1992**; 35 (5):498-502.
87. **Semle EL.** Rheumatoid Arthritis: New Approaches for Its Evaluation and Management. *Arch Phys Med Rehabil* 76: 190-201, **1995**.
88. **Richardson C, Emery P.** Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* (suppl 44) **1996**; 23:23-30.
89. **Emery P, Luqomani R.** The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* **1993**; 32 (suppl 3):3-8.
90. **Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC.** Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* **1949**; 140:659-682.
91. **Kellgreen JH, Lawrence CS.** Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **1957**; 16:485-493.
92. **Sharp JT.** Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1989**; 32(2):221-229.
93. **Lansbury J.** Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1958**; 1:505-522.
94. **Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM.** Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* **1990**; 49:916-920.

95. **Felson DT, Anderson JJ, Boers M.** The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* **1993**; 36(6):729-738.
96. **Maastricht**, The Netherlands. Conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials, April 29-May 3, 1992. *J Rheumatol* **1993**; 20(3):525-591.
97. **Rindfleisch JA, Müller D.** Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM*, **2005**; 72 (6):1037-1047.
98. **Weinblatt ME.** Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1131-1141, **1997**.
99. **Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al:** Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* **2007**; 146:406-415.
100. **Harris ED Jr,** Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 1001-1022, **2001**.
101. **Gordon DA, Hastings DE.** Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, **2003**.
102. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, **2002**.
103. **Furst DE, Hilson J.** Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia, Lippincott Williams and Williams, 665-716, **2001**.
104. **Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF.** Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* **1996**; 156:1530-1536.
105. **Rindfleisch JA, Müller D.** Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM* **2005**; 72 (6):1037-1047.
106. **Laan RFJM, Jansen TLThA, Van Riel PLCM.** Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* **1999**; 38: 6-12.
107. **Harris ED Jr.** Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 1001-1022, **2001**.
108. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, **2002**.
109. **Quinn MA, Conaghan PG, Emery P.** The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence?. *Rheumatology* **2001**; 40:1211-1220.
110. **Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME.** The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* **2004**; 34(1):465, [PMID: 15305245]
111. **O'Dell JR, Haire CE, Erickson N, et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* **1996**; 334:1287-1291.
112. **O'Dell JR, Petersen K, Leff R, Palmer W, Schned E, Blakely K, Haire C, Fernandez A.** Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **2006**; 33(2):213.

113. **Conagan, PG, Brooks P.** Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* **1995**; 7:167-173.
114. **Yurdakul S.** Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, sf: 80-87, Ankara **2002**
115. **Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B.** The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **2005**; 23(6):795. [PMID: 16396697]
116. **Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al.** Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* **2006**; 295:2275-2285.
117. **Gerards AH, Landewe RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei The HS, Laan RF, Dijkmans BA:** Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* **2003**; 62(4):291. Erratum in: *Ann Rheum Dis* **2003**; 62(11):1126. Bruijn, GA [corrected to Bruyn, GA].
118. **O'Dell JR.** Is there a role for antibiotics in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 57(3): 279-282, **1999**.
119. **Vega D, Petragalli A, Fernandez D, Ellena JA.** Polymorphism on Leflunomide: Stability and crystal structures. *J Pharm Sci* **2006**; 95 (5):1075-83.
120. **Hansen KE, Cush J, Singhal A, Cooley DA, Cohen S, Patel SR, Genovese M, Sundaramurthy S, Schiff M.** The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2004**; 51(2):228. [PMID: 15077264]
121. **Poor G, Strand V.** Leflunomide Multinational Study Group: Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: Multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)* **2004**; 43(6):744.
122. **Hazes JM.** Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 915-935, **2003**.
123. **Hunkapillar T, Hood L.** Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Adv. Immunol.* **1989**; 44:1-63.
124. **Springer TA.** Adhesion receptors of the immune system. *Nature* **1990**; 346:425-434.
125. **Ravetch JV, Bolland S.** IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* **2001**; 19:275-90.
126. **Rosales C, Brown EJ.** Neutrophil collaboration in the immune response. In *The Natural Immune System: The Neutrophil* (J. G. Wheeler, J. S. Abramson, ed.), New York: Oxford University Press, 23-62, **1993**.
127. **Li M, Wirthmueller U, Ravetch JV.** Reconstitution of human Fc gamma RIII cell type specificity in transgenic mice. *J. Exp. Med* **1996**; 183:1259-1263.
128. **Pan L, Pei P.** "Signaling transduction by IgG receptors". *Chin Med J (Engl)* **2003**; 116 (4):487-94. PMID 12875708
129. **MacKay K, Eyre S, Myerscough A et al.** Whole-genome linkage analysis of rheumatoid arthritis susceptibility loci in 252 affected sibling pairs in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* **2002**; 46:632-9.
130. **Edberg JC, Langefeld CD, Wu J et al.** Genetic linkage and association of Fc_γ receptor IIIA (CD16A) on chromosome 1q23 with human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **2002**; 46:2132-40.

131. **Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K.** Involvement of Fc gamma receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2001**; 115:125–30.
132. **Wu J, Edberg JC, Redecha PB et al.** A novel polymorphism of Fc_γRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest* **1997**; 100:1059–70.
133. **Dijstelbloem HM, Scheepers RH, Oost WW, Stegeman CA, van der Pol WL, Sluiter WJ, Kallenberg CG, van de Winkel JG, Tervaert JW.** Fcγ receptor polymorphisms in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum* **1999**; 42:1823-1827.
134. **Myhr KM, Raknes G, Nyland H, Vedeler C.** Immunoglobulin G Fc receptor (FcγR) IIA and IIIB polymorphisms related to disability in MS. *Neurology* **1999**; 52:1771-1776.
135. **Morgan AW, Griffiths B, Ponchel F, Montague BM, Ali M, Gardner PP, Gooi HC, Situnayake RD, Markham AF, Emery P, Isaacs JD.** Fcγ receptor type IIIA is associated with rheumatoid arthritis in two distinct ethnic groups. *Arthritis Rheum* **2000**, 43:2328-2334.
136. **Morgan AW, Keyte VH, Babbage SJ, Robinson JI, Ponchel F, Barrett JH, Bhakta BB, Bingham SJ, Buch MH, Conaghan PG, et al.** FcγRIIIA-158V and rheumatoid arthritis: a confirmation study. *Rheumatology (Oxford)* **2003**; 42:528-533.
137. **Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Tokunaga K.** Studies on the association of Fc gamma receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in the Japanese: evidence for a genetic interaction between HLA-DRB1 and FCGR3A. *Genes Immun* **2002**; 3:488-493.
138. **Nieto A, Caliz R, Pascual M, Mataran L, Garcia S, Martin J.** Involvement of Fcγ receptor IIIA genotypes in susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2000**; 43:735-739.
139. **Bingham S, Emery P.** Resistant rheumatoid arthritis clinics--a necessary development? *Rheumatology* **2000**; 39(1):2-5.
140. **Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R.** EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **2004**; 31(1):40-46.
141. **Morgan AW, Keyte VH, Babbage SJ et al.** Fc_γRIIIA-158V and rheumatoid arthritis: a confirmation study. *Rheumatology* **2003**; 42:528–33.
142. **Hepburn AL, Mason JC, Davies KA.** Expression of Fcγ and complement receptors on peripheral blood monocytes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2004**; 43:547–54.
143. **Blom AB, Radstake TR, Holthuysen AE et al.** Increased expression of Fcγ receptors II and III on macrophages of rheumatoid arthritis patients results in higher production of tumor necrosis factor alpha and matrix metalloproteinase. *Arthritis Rheum* **2003**; 48:1002–14.
144. **Wijngaarden S, van Roon JA, Bijlsma JW, van de Winkel JG, Lafeber FP.** Fc_γ receptor expression levels on monocytes are elevated in rheumatoid arthritis patients with high erythrocyte sedimentation rate who do not use anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* **2003**; 42:681–8.
145. **Abrahams VM, Cambridge G, Lydyard PM, Edwards JC.** Induction of tumor necrosis factor alpha production by adhered human monocytes: a key role for Fc_γ receptor type IIIa in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2000**; 43:608–16.
146. **A. Kastbom, A. Ahmadi, P. Söderkvist and T. Skogh.** The 158V polymorphism of Fc gamma receptor type IIIA in early rheumatoid arthritis: increased susceptibility and severity in male patients (the Swedish TIRA project). *Rheumatology* **2005**; 44:1294-1298.

147. **Ann W Morgan, Jennifer H Barrett, Bridget Griffiths, Deepak Subramanian, Jim I Robinson, Viki H Keyte, Manir Ali, Elizabeth A Jones, Robert W Old, Frederique Ponchel, Arthur W Boylston, R Deva Situnayake, Alexander F Markham, Paul Emery and John D Isaacs.** Analysis of Fc receptor haplotypes in rheumatoid arthritis: FCGR3A remains a major susceptibility gene at this locus, with an additional contribution from FCGR3B. *Arthritis Research & Therapy* **2006**; 8:R5 (doi:10.1186/ar1847)
148. **Timothy RDJ, Radstake C, Elisabeth P, Cielme P, Leo BA, Van DP, François C, Pilar B.** Role of Fc Receptors IIA, IIIA, and IIIB in Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* **2003**; 30:926-33.
149. **Nieto A, Cáliz R, Pascual M, Matarán L, García S, Martín J.** Involvement of Fcγ receptor IIIA genotypes in susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology* **2002** Feb; 46(2):556-9.
150. **Morgan AW, Griffiths B, Ponchel F, Montague BM, Ali M, Gardner PP, Gooi HC, Situnayake RD, Markham AF, Emery P, Isaacs JD.** Fcγ receptor type IIIA is associated with rheumatoid arthritis in two distinct ethnic groups. *Arthritis Rheum.* **2002** Feb; 46(2):556-9.
151. **Wang j, Feng J, Zhang L, Hu Y, Luan B, Yua W, Wang H, Zhu S, Xu Y.** Distribution of variant genotypes of Fc γ receptor IIIa in healthy Chinese population of Zhengzhou City. *Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* **2003**; 23(3):239-41.
152. **Thabet MM, Huizinga TWJ, Marques RB, Stoeken-Rijsbergen R, Bakker AM, Kurreeman FA, White SJ, Toes R.** The contribution of Fc γ receptor IIIA gene 158V/F polymorphism and copy number variation to the risk of ACPA positive rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* **2008**; 10:1136.
153. **Li LH, Yuan H, Pan HF, Li WX, Li XP, Ye DQ.** Role of the Fcγ receptor IIIA-V/F158 polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* **2010**; 39(2):148-154

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ali Murat SEDEF

Doğum Tarih ve Yeri : 10.07.1982 - Adana

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yüzüncü Yıl Mah. Dr. Sadık Ahmet Bulvarı 85165
Sokak Aytin Park Evleri D Blok Kat 8 No:17
Çukurova / ADANA

Telefon : 0 (507) 701 92 97

E-posta : alimuratsedef@mynet.com

Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi

Yabancı Dil(ler) : İngilizce