ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE SERUM İNTERLÖKİN 1α DÜZEYLERİ LİPİDLER ARASINDAKİ İLİŞKİ ÇALIŞMASI

Bilal Arrak Mohammed MOHAMMED

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2022

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Bilal Arrak Mohammed MOHAMMED tarafından hazırlanan **"Romatoid Artritli Hastalarda İnsülin Direnci İle Serum İnterlökin 1α Düzeyleri Lipidler Arasındaki İlişki Çalışması"** adlı tez çalışması 04/02/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Prof.Dr. Dr. Saliha ALYAR

Jüri Üyeleri **:**

Başkan **:** Prof. Dr. Fati YILDIRIM
Kimya Teknolojisi Anabilim Dalı
Pamukkale Üniversitesi

Üye **:** Prof. Dr. Saliha ALYAR
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Doç. Dr. Şevki ADEM
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Romatoid Artritli Hastalarda İnsülin Direnci İle Serum İnterlökin 1α Düzeyleri Lipidler Arasındaki İlişki Çalışması**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (04/02/2022)

Bilal Arrak Mohammed MOHAMMED

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ, SERUM İNTERLÖKİN 1α DÜZEYLERİ VE LİPİDLER ARASINDAKİ İLİŞKİ ÇALIŞMASI

Bilal Arrak Mohammed MOHAMMED

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Saliha ALYAR

Romatoid artrit, birçok araştırmanın erken teşhis yöntemlerini bulmaya çalıştığı yaygın hastalıklardan biridir. Artrit hastalığının erken tedavisi önemlidir. Bu çalışmanın amacı, 8-OHDG, hsCRP, Interleukin 1α ve bazı biyokimyasal belirteçlerin konsantrasyonunu doğru bir şekilde ölçmektir. Romatoid artrit hastalarında 8-OHDG ve hsC-RP Interleukin 1α ve bazı biyokimyasal belirteçler arasındaki potansiyel ilişki incelendi. Çalışma iki grubu içermektedir. Birinci grup (A grubu) 55 sağlıklı (romatoid artriti olmayan) kişiyi içermektedir. İkinci grup ise 75 romatoid artrit hastalığı olan kişiyi içermektedir. Kimyasal testler olarak her iki grup için Serum 8-OHDG testi, Interleukin 1α, S. HDL, S. LDL, S. CRP, RF, hsC-RP ve insülin yapıldı. Sonuçlara göre RA ve 8-OHdG, insülin, Lipid profili ve IL-α1 arasında önemli bir fark çıkmıştır. Sonuçlar 8-OHdG ve insülin hastaları için daha fazla fayda göstermek ve romatoid artrit hastalıkları üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2022, 39 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Romatoid artrit, Lipitler, İnterlökin 1α, 8-OHDG, hsCRP

ABSTRACT

Master of Science Thesis

A STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE, SERUM INTERLEUKIN 1α LEVELS AND LIPIDS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Bilal Arrak Mohammed MOHAMMED

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Saliha ALYAR

Rheumatoid arthritis is one of the common diseases that many studies are looking to find early diagnostic methods. The early treatment of Arthritis disease is important. The aim of this study was to accurately measure the concentration of 8-OHDG, hsCRP, Interleukin 1α, and some biochemical markers. The potential relationship between 8-OHDG and hsC-RP Interleukin 1α and some biochemical markers in rheumatoid arthritis patients was be examined. The study included two groups, the first group included 55 healthy people (group A: 55 patients without rheumatoid arthritis), while the second group included 75 people with arthritis disease (group B: 75 patients suffering from rheumatoid arthritis), the following chemical tests were performed Serum 8-OHDG Test, Interleukin 1α, S. HDL, S. LDL, S. CRP, RF, hsC-RP and Insulin for both groups. The result: was a significant difference between RA and 8-OHdG, insulin, Lipid profile and IL- α1. The results indicate the need for more studies to demonstrate more benefits for 8-OHdG and insulin patients and to evaluate its effect on rheumatoid arthritis diseases.

2022, 39 sayfa

Keywords: Rheumatoid arthritis, Lipids, Interleukin 1α, 8-OHDG, hs-CRP

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç. Dr. Saliha ALYAR'a sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim. Araştırmamdaki desteklerinden dolayı Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'ne teşekkürlerimi sunarım. Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme en içten duygularımla teşekkür ederim. Bana her zaman destek olan annem, kardeşlerim ve sevgili eşime teşekkür ederim. Araştırmamdaki desteklerinden dolayı Hussein Ali NAYYEF'e teşekkürlerimi sunarım.

Bilal Arrak Mohammed MOHAMMED

Çankırı, Şubat 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **2**
2.1 Romatoid Artriti **2**
2.1.1 Romatoid artritin sınıflandırılması ve teşhisi **2**
2.1.2 Epidemiyoloji **3**
2.1.3 Etiyoloji **4**
2.1.4 Klinik semptomlar **6**
2.2 RA'da Otoantikorlar **7**
2.2.1 Romatoid laboratuvar teşhisi **7**
2.2.2 Romatoid faktör **8**
2.2.3 Anti-sitrüline protein antikoru **8**
2.2.4 C-reaktif protein **9**
2.3 Biyokimya Testi **10**
2.3.1 Serum 8-hidroksiguanin (8-OHDG) testi **10**
2.3.2 Serum interlökin 1α **11**
2.3.3 Total cholesterol ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.3.4 Serum trigliserid **12**
2.3.5 Serum HDL **12**
2.3.6 Serum LDL **13**
2.3.7 Eritrosit sedimantasyon hızı **14**
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER **16**
3.1 Material **16**
3.1.1 8-OHDG kiti **16**
3.1.2 Triglyceride assay kit (ab65336) **17**

3.1.3 Kolesterol test kiti - HDL ve LDL/VLDL ab65390 19
3.1.4 İnsan IL-1 alfa ELISA kiti ab100560 20
3.1.5 İnsan insülin kiti ab278123 21
4. SONUÇ VE TARTIŞMA 22
4.1 Antropometrik Analiz 22
4.1.1 Romatoid artrit hastalıkları ile yaş ve ağırlık 22
4.1.2 C-PR ve RF 23
4.1.3 Şeker testi 24
4.1.4 Lipit profili 25
4.1.5 8-OHGD ile romatoid artrit 26
4.1.6 Romatoid artrit hastalığı olan hasta ve kontrollerde insülin 27
4.1.7 Romatoid artrit hastalıkları olan hastalar ve kontrollerde ıl-α1 28
4.2 Pearson Korelasyon Analizi 29
4.2.1 HOMA-IR ile incelenen parametreler arasındaki korelasyon 29
5. SONUÇ 31
KAYNAKLAR 32
ÖZGEÇMİŞ 39

KISALTMALAR DİZİNİ

CSF	Beyin omurilik sıvısı
ESR	Eritrosit sedimantasyon hızı
ETRI	Enzim trigliserit
FBS	Açlık kan şekeri
FSH	Folikül uyarıcı hormon
HbA1c	Hemoglobin A1C testi
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hs.CRP	Yüksek hassasiyetli C. reaktif protein
HSC	Hematopoetik kök hücre
IP	Enflamatuar poliartriti
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCP	Metakarpofalangeal
PB	Pirekt bilirubin
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RA	Romatoid artrit
RBS	Rastgele kan şekeri
RF	Rehumatid Faktörü
S. TRI	Serum Trigliserit
SCRP	Serum C. reaktif protein
SHDL	Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein
SLDL	Serum düşük yoğunluklu lipoprotein
SRP	Serum reaktif protein
Tc	Toplam kolesterol
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 RA sınıflandırması için romatoloji kriterlerinin karar ağacı. 3
Şekil 2.2 ACPA ve RF)seviyeleri (Bos *et al*. 2014) 9
Şekil 2.3 8-OHdG'nin kimyasal yapısı ve benzerleri (Wu *et al.* 2004) 11
Şekil 3.1 Nihai OHdG-8 konsantrasyonunun belirlenmesi için kalibrasyon eğrisi 16
Şekil 3.2 Önceki tüpten ikinci tüpe çözeltiden 500 uL pipetleyin 17
Şekil 3.3 Standart eğriden gelen sinyal (Sadh *et al.* 2017) 19
Şekil 3.4 İnsan IL-1 alfa ELISA Kiti (ab100561) 20
Şekil 4.1 A ve B grupları için ortalama yaş ve ağırlık ortalaması 23
Şekil 4.2 A ve B grupları için ortalama C-RP ve RF ortalaması 24
Şekil 4.3 A ve B grupları için ortalama RBS ortalaması 25
Şekil 4.4 A ve B grupları için ortalama Tc, Tg, HDL, LDL, ve VLDL ortalaması 26
Şekil 4.5 A ve B grupları için ortalama 8-OHdG ortalaması 27
Şekil 4.6 A ve B grupları için ortalama insülin ortalaması 28
Şekil 4.7 A ve B grupları için ortalama 8-OHdG ortalaması 29

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Trigliserit test kitinin saklama talimatları (ab65336).....18
Çizelge 4.1 Romatoid artritli hastalarda yaş ve ağırlık ile kontrol 22
Çizelge 4.2 A ve B grupları için ortalama C-RP ve RF ortalaması 23
Çizelge 4.3 Romatoid artritli hastalarda serum kan şekeri ile kontrolü.....24
Çizelge 4.4 Romatoid artritli hastalarda lipid profili ile kontrol.....26
Çizelge 4.5 Romatoid artritli hastalarda 8-OHdG ile kontrol.....27
Çizelge 4.6 Romatoid artritli hastalarda insülin ile kontrol 28
Çizelge 4.7 Romatoid artrit hastalığı olan hastalar ve kontrolde IL-α1 28
Çizelge 4.8 HOMA-IR ve bazı biyokimya testler arasındaki ilişki 30

1. GİRİŞ

Geçtiğimiz on yılda, romatoid artrit (RA) ile ilgili hem temel araştırmaların hem de klinik kavrayışların geliştirilmesinde inanılmaz ilerleme kaydedildi: yol fizyolojisine yeni içgörüler, yeni sonuç belirleme prosedürleri, yeni tedavi stratejileri ve yeni terapötik bileşikler ortaya çıkmıştır (Aletaha *et al.* 2010).

Kısaltma (RA), Romatoid Artrit hastalığına atıfta bulunur; RA, eklemlerde ve eklemlerde hassasiyette şişme, sinovyal eklemlerde hasar, ciddi sakatlığa ve erken ölüme yol açan kronik enflamatuar bir hastalıktır. Romatoid artrit, bir otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Otoimmünite ve genelleştirilmiş genel ve artiküler inflamatuar yük, hastalığın yıkıcı ilerlemesine yol açar. Bununla birlikte, geleneksel radyografi veya diğer görüntüleme teknikleriyle görselleştirilebilen yapısal değişiklikler romatoid artriti diğer artrit bozukluklarından daha iyi ayırt etmesine rağmen, eklem hasarı nadiren hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkar. Ancak zamanla sürekli olarak oluşmaktadır (Ravelli *et al.* 2016). Bir araştırmacı, romatoid artrit hastalarının RA'nın başlamasından önceki beş yıl boyunca RA'sız deneklere kıyasla önemli ölçüde azalmış TCh ve LDL seviyelerine sahip olduğunu kanıtladı. RA'dan önceki 5 yıl ve sonraki 5 yıl boyunca RA ve RA olmayan gruplarda lipid eğilimleri başka türlü benzerdi. Anormal TCh veya LDL ölçümlerinin yaygınlığı RA'da önemli ölçüde azaldı, ancak RA olmayan grupta RA'nın/ endikasyonun ortaya çıkma tarihinden önceki 5 yıl içinde önemli ölçüde azalmıştır. Romatoid artritteki bu lipid değişikliklerinin sadece lipid düşürücü tedavi veya BMI'deki değişikliklerden kaynaklanması olası değildir. Romatoid artritten önce lipid profilindeki belirgin değişikliklerin nedenleri ve klinik önemi belirsizdir. Zamanla romatoid artritte RA özelliklerinin ve antiromatizmal ilaçların lipid profili ve KV sonuçları ile ilişkisi ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılmıştır.(Myasoedova *et al.* 2010). Romatoid artrit, iltihaplı hücrelerin yoğun infiltrasyonu ve sinovyal astar hücrelerinin çoğalmasının neden olduğu kronik eklem iltihabı ile karakterize edilmektedir. Hastalık ilerledikçe sinovyum genişleyecek ve pannus dokusu gelişecektir. Hastalık sürecinde, kas dokusu eklem kıkırdağına ve alttaki kemiğe saldırır ve bu da ilerleyici eklem yıkımına yol açabilmektedir (Nijenhuis *et al.* 2004).

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Romatoid Artriti

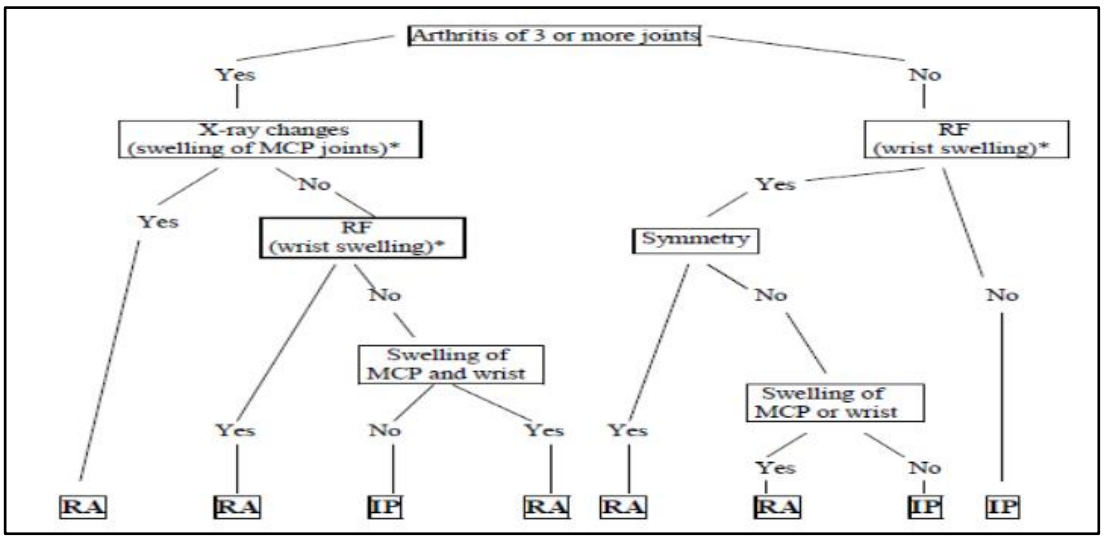
2.1.1 Romatoid artritin sınıflandırılması ve teşhisi

Romatoid artrit (RA), nüfusun yaklaşık %1'ine yayılan sistemik bir otoimmün hastalıktır. Progresif eklem erozyonu ve nihayetinde sakatlıkla sonuçlanan sinovyal eklemlerin kronik enflamasyonu olarak tanımlanır ve popülasyonu düşük kaliteli ve yüksek acı ile yaşatır. Bu düzeltilmemiş ve yetersiz prognoz, hastalığı değiştiren antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ile hızlı ve sağlam tedaviye odaklanılmasına yol açmıştır. Bu nedenlerden dolayı, hastalığın erken bir aşamasında romatoid artrit tanısını belirleyebilecek, genetiği değiştirilmiş ilaçların hızlı bir şekilde uygulanmasına olanak tanıyan bir tanı gereksinimi olması yeterlidir (Fautrel *et al.* 2012).

RA hastalıklarının geç bir safhasında, hastalığı grup seviyesinde büyük bir özgüllükle teşhis edebilen sınıflandırma kriterleri ile karşılaştırıldığında, teşhis gerekliliği hastalığı erken aşamada daha yüksek hassasiyetle teşhis etmek için daha iyidir. Romatoloji (romatizmal hastalıkları olan bir hastanın poliklinikteki romatoloji kliniğindeki hastalardan en uygun şekilde sınıflandırılması gereken) veya epidemiyolojik araştırmalardır. Teşhis koşulu için teşhis gereksinimleri geliştirilir (yani, doktorun ayakta tedavi bazında belirli bir hasta ile karşılaştığı zaman bir tanıya ulaşmasına yardımcı olmak için). Dolayısıyla, hedefler ve bu tür standartları geliştirme süreci çok farklıdır (Zhao *et al.* 2013).

Günümüzde, bu tanı kriterleri RA'da büyük ölçüde doğrulanmamıştır. Teşhis için birkaç yerleşik kriter önerilmiştir, ancak bunlar harici olarak doğrulanmamış ve yaygın olarak kullanılmamıştır. Romatoid artritte kullanılan baskın kriterler American college of rheumatology veya ACR veya American Rheumatoid Society'nin (Şekil 2.1) 1987'deki araştırma sonuçlarındandır. (Cader *et al.* 2011).

Bu kriterler ilk makalede basit, hassas ve özel olarak tanımlanmış ve önceki standartlar kadar iyi veya daha iyi olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, sınıflandırmanın ACR 1987 gereksinimleri, çeşitli nedenlerden dolayı erken evre romatoid artrit teşhisi için en iyi adaptasyon değildir; Bu kriterler tanı amaçlı geliştirilmemiştir ve bazı kriterler RA'nın başlamasından sonraki ilk yılda nadiren karşılanır ve bu nedenle erken RA'da duyarlılık eksikliği olabilir. Bu teorik sınırlamalara rağmen, ACR standartları, pratikte, tanı kapasitelerine ilişkin veriler sınırlı olmasına rağmen, tanı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Dahası, durum RA'nın başlarında yerleşik RA'dakinden belirgin şekilde farklıdır (Radner *et al.* 2014).



Şekil 2.1 RA sınıflandırması için romatoloji kriterlerinin karar ağacı

2.1.2 Epidemiyoloji

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, balık, zeytinyağı ve pişmiş sebzelerin ömür boyu tüketilmesinin potansiyel koruyucu etkisini göstermektedir. Balık tüketiminin koruyucu rolü, uzun zincirli çoklu doymamış omega-3 yağ asitlerinin çoklu inflamatuar hastalığa karşı etkisine bağlanmıştır. Bir bütün olarak Akdeniz diyeti, romatoid artrit (RA) gelişme riskini azaltan ve hastalığın akut seyrine karşı koruyan bir yaşam tarzı faktörü olarak da rapor edilmiştir. Bu gözlemler, hastalık insidansı ve ciddiyetindeki coğrafi farklılıkları kısmen açıklayabilmektedir (Machado-Alba *et al.* 2015).

2.1.3 Etiyoloji

Farklı popülasyonlar arasında romatoid artrit insidansı ve prevalansında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Geçtiğimiz on yıllar boyunca nispeten düşük bir hastalık insidansı görülmüştür. Romatoid artritin, oluşumuna ve ekspresyonuna katkıda bulunan hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan çok faktörlü bir hastalık olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. RA için çeşitli risk faktörleri önerilmiştir. Genetik duyarlılık, cinsiyet, yaş, ırk, sosyo-ekonomik özellikler, sigara, diyet, bulaşıcı ajanlar ve hormonal faktörleri içerir. Romatoid artrit, ölüm oranlarında önemli bir artış ile ilişkilidir (Widdifield *et al.* 2014).

2.1.3.1 Genetik faktörler

Romatoid artritin görülme sıklığı ve ciddiyetinin genetik faktörlere bağlı olduğuna dair kanıtlar vardır. İkiz ve aile çalışmaları, etkilenen bireylerin akrabaları arasında hastalığa yakalanma riskinin paylaşılan genetik faktörlerden etkilendiğine dair güçlü bir öneri sağlamıştır. Stabil ve ilerlemiş hastalığı olan Kafkas hastalarının çalışmaları, romatoid artrit ile "yaygın bir epitopu" ("romatizmal epitop" olarak adlandırılır) kodlayan aleller arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda "romatoid epitopun" hastalık şiddeti ve sonucu ile önemli bir ilişkisini de ortaya koymuştur (Haga *et al.* 2012).

Diğer genlerin rolü de incelenmiş ve çeşitli ilişkiler tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar, belirli tümör nekroz faktörü alfa alelleri ile romatoid artritin görülme sıklığı ve ciddiyeti arasında bir ilişki olduğunu bildirirken, diğerleri bu ilişkileri doğrulayamamıştır (Gorman *et al.* 2004).

Romatoid artrit etiyolojisinde genler arasındaki etkileşimler de ileri sürülmüştür. Şu anda, genetik faktörlerin romatoid artrit riskiyle mi, hastalığın ciddiyetiyle mi yoksa her ikisiyle mi ilişkili olduğu net değil. Mevcut veriler genetik faktörlerin hastalığa yatkınlık ve ciddiyetteki rolünü tam olarak açıklamasa da, RA epidemiyolojisi üzerindeki etkileri

genel olarak kabul edilmektedir. Farklı popülasyonlar veya etnik kökenler arasında romatoid artrit insidansı ve prevalansında gözlemlenen önemli farklılıklar, kısmen genetik varyasyon ve farklı popülasyonlarda "yaygın epitelit" prevalansındaki varyasyonla açıklanabilmektedir (Ioannidis *et al.* 2002).

2.1.3.2 Çevresel faktör

Geçtiğimiz on yıllarda romatoid artrit prevalansı ve insidansı ile ilgili çeşitli çalışmalar bildirilmiş olup, bu farklı popülasyonlar arasında hastalık insidansında büyük farklılıklar olduğunu göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika bölgelerinde yürütülen yaygınlık çalışmalarının çoğu, yaygınlığın % 0,5 ile % 1,1 arasında olduğunu tahmin etmektedir (Akar *et al.* 2004).

Güney avrupa ülkelerinden yapılan araştırmalar, % 0,3 – 0,7'lik bir yaygınlık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerden yapılan araştırmalar da nispeten daha düşük bir hastalık prevalansını göstermektedir (% 0,1 ile % 0,5 arasında). Bazı Yerli Amerikalılarda daha yüksek bir prevalans bildirilmiştir ve Afrika kırsalının bazı bölgelerinde çok düşük bir romatoid artrit sıklığı bildirilmiştir (Dai *et al.* 2003).

Yıllık RA insidans oranları, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da 100000 kişi başına 20 ila 50 vaka arasında değişmektedir. Güney Avrupa ülkelerinden nispeten daha düşük bir hastalık insidansına işaret eden çok az çalışma vardır. Gelişmekte olan ülkelerde romatoid artrit insidansı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Japonya'da yapılan önceki çalışmalar, hastalığın nispeten daha yüksek bir insidansını gösterdi ancak hepsi önceki tanımlama kriterlerine dayanıyordu ve son veriler bu tabloyu doğrulamaktadır (Senna *et al.* 2004).

2.1.3.3 Enfeksiyon

Enfeksiyöz ajanların romatoid artrit insidansındaki potansiyel rolü onlarca yıldır önerilmiş ve üzerinde çalışılmıştır. Bu faktörlerin, genetik olarak duyarlı bir konakçıda hastalığın gelişmesine yol açması mümkündür. Hastalığın etiyolojisiyle birkaç bulaşıcı

faktör ilişkilendirilmiştir ancak bu faktörlerin romatoid artrit vakalarının önemli bir bölümünü açıklayabileceğine dair hiçbir epidemiyolojik kanıt yoktur (Favalli *et al.* 2020).

RA'nın enfeksiyöz ajanlarla birkaç potansiyel ilişkisi önerilmiştir. Bunlar arasında parvovirüs, kızamıkçık virüsü ve romatoid artrit hastaları arasında artmış antikor titreleri bulunur ve bu ajanların bazılarının neden olduğu RA'ya benzer klinik sendromlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, enfeksiyöz ajanların hastalığın ortaya çıkmasındaki rolü belirsizliğini korumaktadır. Romatoid artrit vakaları, artan sayıda yaralanma veya herhangi bir spesifik yaralanma öyküsü bildirmez. Dahası, romatoid artrit vakaları, herhangi bir zamansal veya uzaysal gruplama göstermez; romatoid artrit gelişimi ile enfeksiyon arasında doğrudan bir ilişki varsa, durum böyle olmalıdır (Yun *et al.* 2015).

2.1.3.4 Cinsiyet ve endokrin faktörler

Romatoid artrit insidansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Cinsiyet oranı çoğu çalışmada yaklaşık 2: 1 ila yaklaşık 3: 1 arasında değişir. Bu fark, üreme ve hormonal faktörlerin hastalığın görülme sıklığı üzerindeki etkisini gösterir. Ancak, birkaç çalışmanın sonuçları bu konuda karışık bir resim vermektedir. Şu anda, cinsiyetin RA insidansını nasıl etkilediği net değildir (Riise *et al.* 2000).

Çoğu epidemiyolojik araştırmaya göre, hastalığın başlama yaşı, yaşamın beşinci on yılında zirve noktasıdır. Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, hastalığın daha sonra ortaya çıktığını göstermektedir (Söderlin *et al.* 2002).

2.1.4 Klinik semptomlar

Romatoid artrit, eklem hasarına, kemik yıkımına, ciddi sakatlığa yol açan ve mortaliteyi artıran sinovyumun kronik enflamatuar bir hastalığıdır. Son yıllarda romatoid artrit insidansı ve prevalansı ile ilgili çeşitli çalışmalar rapor edilmiş olup, bu farklı popülasyonlar arasında hastalık insidansında büyük farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, romatoid artrit epidemiyolojisi üzerine yayınlanan çalışmalar,

metodolojik farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, durumu belirleme ve kaydetme yöntemlerinin yanı sıra enfeksiyon türü ve yaygınlık oranlarını içermektedir (Choy and Panayi 2001).

2.2 RA'da Otoantikorlar

Romatoid artritin hem patogenezinde hem de teşhisinde ilgili olabilecek otoantikorlar için bir araştırmacı, romatoid artritten daha hastalığa özgü gibi görünen birkaç yeni ve ilginç otoantikorun karakterizasyonuna yol açmıştır. Bu antikorlar, romatoid artrit hastalarının % 30 - 65'inin serumunda bulunabilir ve romatoid artritin % 98'ine kadar tanımlanmaktadır (Steiner and Smolen 2002).

2.2.1 Romatoid laboratuvar teşhisi

Son zamanlarda, romatozun laboratuar tanısı, öncelikle klinik belirtilere dayanmaktadır. Bununla birlikte, özellikle hastalığın ilk birkaç ayında, revize edilmiş 1987 Amerikan romatoloji koleji (ACR) kriterleri nadiren karşılanmaktadır. Hastalığın oldukça değişken ve beklenmedik seyri, oldukça hassas ve spesifik teşhis testlerine olan ihtiyacı göstermektedir. Serum desteği sınırlıdır ve esas olarak romatoid (RF) faktörlerin varlığına bağlıdır (Vallbracht and Helmke 2005).

RA'nın farklı immünoglobulin sınıflarında (IgG-RF, IgA-RF ve IgM-RF) saptanmasına ve ölçülmesine izin veren enzime bağlı immünosorbent testleri (ELISA) ile yenilenen RF'nin özgüllüğü ve duyarlılığı, romatoid artritli hastaların % 70 - 80'ine kadardır. Bununla birlikte, RF bu hastalığa çok spesifik değildir ve diğer romatizmal bozukluklarda, iltihaplarda ve görünüşte sağlıklı kişilerde de tespit edilebilmektedir. Romatoid artrit tedavisinde güncel tedavi stratejileri, giderek daha agresif erken tedavi rejimleri önermektedir (Smolen 1996).

Hastalığın seyri sırasında, optimal tedaviyi seçmek için yüksek özgüllükte tanısal testlerin yapılması arzu edilmektedir. Son yıllarda, dolaşımda bulunan birkaç RF olmayan

antikorun potansiyel tanısal ve klinik değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Keratin antikorlarının (AKA) ve anti-RA33'ün klinik ve tedavi kararlarını desteklemek için yeterli özgüllüğe sahip olduğu gösterilemez (Mediwake *et al.* 2001).

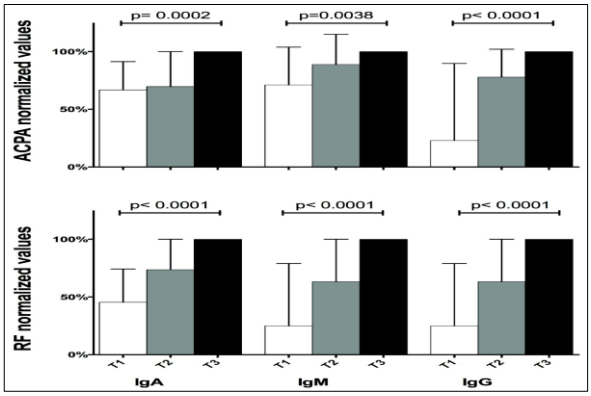
2.2.2 Romatoid faktör

Romatizmal hastalıkların romatizmal faktör hastalığının özgüllüğü, kesme olarak kullanılan konsantrasyona (titre) bağlıdır ve duyarlılık pahasına da olsa yüksek titrelerde önemli ölçüde daha yüksektir. Dahası, romatoid faktör, aşındırıcı hastalık varlığı, daha hızlı hastalık ilerlemesi ve daha kötü sonuçlar gibi romatoid artritin artan şiddeti ile ilişkili olduğu için öngörücü bir gösterge olabilmektedir (Cordonnier *et al.* 1996).

Romatoid faktör, romatoid artrite neden olabilmesine rağmen, rolü hala tam olarak net değildir. İlginç bir şekilde romatoid faktör, romatoid artritin deneysel modellerinde görülmez. Sadece anti-dsDNA ve anti-Sm antikorları olan lupus benzeri hastalığı olan MRL / lpr fareleri romatoid faktörü ifade etmektedir. Ek olarak, bu farelerde aşındırıcı hale gelebilen osteoartrit ve ayrıca örtüşen diğer patolojik özellikler vardır (Eisenberg *et al.* 1979).

2.2.3 Anti-sitrüline protein antikoru

Önceki araştırmacı, (Şekil 2.2) romatoid artrit (RA) gelişiminin öncesinde anti-sitrülin proteini (ACPA) ve romatoid faktör (RF) antikorları olduğunu göstermiştir. Ayrıca, diğer ACPA tiplerinin (IgA ve daha az ölçüde IgM izotipi) de RA'nın başlamasından önce geldiği gösterilmiştir. Dahası, sigara içmek klinik öncesi aşamada IgA ACPA'nın gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir (Kokkonen *et al.* 2011).



Şekil 2.2 ACPA ve RF) seviyeleri (Bos *et al.* 2014)

Yalnızca genetik risk faktörleri değil, aynı zamanda çevresel risk faktörleri de ACPA-pozitif ve ACPA-negatif RA arasında farklılık gösterir. Son veriler, sigara içme ve SE alelleri arasında ACPA pozitif RA riskini ortaya koyan bir etkileşim olduğunu göstermiştir. Klinik fenotipteki farklılıklar ve altta yatan risk faktörleri, ACPA-pozitif RA ve ACPA-negatif RA'nın farklı patofizyolojik mekanizmalarla farklı varlıklar oluşturduğu kavramına yol açmıştır. Genetik faktörlerin hastalık gelişimine ne ölçüde katkıda bulunduğu bu 2 alt grup arasında farklılık gösterebilir ve şimdiye kadar, ACPA pozitif RA ile ACPA negatif RA'dan daha fazla genetik faktörün ilişkili olduğu bulunmuştur (Klareskog *et al.* 2008).

2.2.4 C-reaktif protein

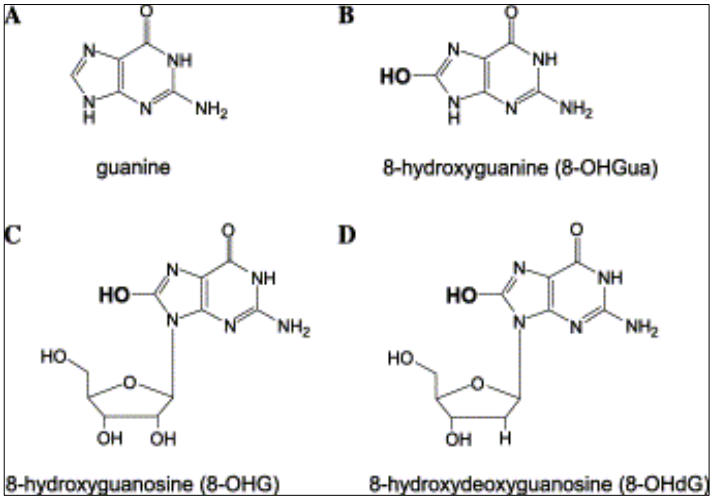
Abrivasyon (CRP) C-reaktif proteini fermente etmektedir, bu protein ilk olarak 1930'da rapor edilmiştir, klasik akut faz reaktanıdır. CRP'yi ölçmek için immünoanalizlerin reklam kateterizasyonu, CRP'nin bir laboratuar enflamasyon belirteci olarak yeniden değerlendirilmesine yol açtı. CRP seviyesinin yükselmesi romatoid artrite (RA) özgü olmamakla birlikte, yine de doku hasarına karşı iyi bir parametredir ve serum konsantrasyonu hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Diğer akut faz proteinlerine göre avantajı, akut faz reaksiyonu sırasında 1000 kat artabilen kandaki CRP konsantrasyonlarına hızlı yanıt vermesidir (Tishler *et al.* 1985).

Romatizmal hastalıkların çoğu, aktif olduklarında yüksek seviyelerde C-reaktif protein ile ilişkilidir. Serum CRP'nin RA'da hastalık aktivitesinin en doğru objektif laboratuvar ölçümü olduğu bulundu. CRP seviyesindeki değişiklikler, başka bir serumdaki değişikliklerden çok daha geniş bir aralığı kapsar ve daha hızlı gerçekleşir, aslında diğerlerinde olduğu gibi günler veya haftalar yerine 24 - 48 saatte gerçekleşir (Angel-Pablo *et al.* 2020).

2.3 Biyokimya Testi

2.3.1 Serum 8-hidroksiguanin (8-OHDG) testi

Kandaki dokulardan ve lenfositlerden gelen nükleer DNA ve mitokondri genellikle oksidatif hasarın olduğu yerdir. Tüm pürin ve piridin bazları arasında guanin oksidasyona en duyarlı olanıdır. Oksidasyon üzerine, hidroksil grubu guanin molekülünün sekizinci pozisyonuna ve modifiye edilmiş ürüne eklenir. 8-OHdG'nin oksidasyonu (Şekil 2.3), serbest radikaller tarafından indüklenen DNA lezyonlarının baskın formlarından biridir. Modifiye edilmiş oksitlenmiş DNA, DNA hasarının boyutunu belirtmek için 8-OHdG şeklinde ölçülebilir. Dokulardaki veya lenfositlerdeki 8-OHdG miktarını ölçmek için, oksitlenmiş ürünü bölmek ve ölçülebilmeden önce çözeltiye bırakmak için nükleaz ve glikosilaz gibi enzimler kullanılmalıdır. İnsan dokularında, özellikle tümörlerde artan miktarlarda oksidatif modifiye DNA tespit edilmiştir. Asbeste yüksek oranda maruz kalan işçilerin beyaz kan hücresi DNA'sındaki 8-OHdG seviyeleri, asbest liflerinin neden olduğu oksidatif DNA hasarını ve karsinojenez riskini belirlemek için de belirlendi. Oksidatif olarak hasar görmüş nükleositler de hem nükleik asit hem de mitokondride yaşla birlikte birikmektedir (Wu *et al.* 2004).



Şekil 2.3 8-OHdG'nin kimyasal yapısı ve benzerleri (Wu *et al.* 2004)

2.3.2 Serum interlökin 1α

IL-1 gibi çeşitli enflamatuar uyarıcı sitokinler, RA hastalarının eklemlerinde aşırı derecede sıkıştırılır. Bu sitokin iltihaplanmaya neden olabileceğinden, sinovyal hücre büyümesini desteklediğinden ve osteoklast farklılaşmasını indüklediğinden, hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğinden şüphelenilmektedir. IL-1'in özellikle önemli olduğu görülmektedir, çünkü IL-1'in normal tavşan eklemlerine enjeksiyonu akut osteoartrite neden olur ve IL-1 antikorunun veya bir IL-1 reseptör antagonistinin (RA) etkilenen eklemlere enjeksiyonu hastalığı hafifletir (Horai *et al.* 2000).

IL-1, iltihaplanmanın ana aracıdır ve makrofajlar, monositler ve sinovyal endotelyum hücreleri dahil olmak üzere farklı hücre türleri tarafından üretilmektedir (Nakae *et al.* 2001).

2.3.3 Toplam kolesterol

Yüksek sistemik inflamasyon seviyeleri, RA gibi hastalık koşullarında dolaşan kolesterol seviyelerinin baskılanmasıyla ilgilidir. Önceki araştırmaların sonuçları, kolesterol konsantrasyonlarının büyük olasılıkla romatoid artrit (RA) tedavisinden sonra arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, farklı farmakolojik tedavilerle çeşitli araştırmalar

arasındadır (Charles-Schoeman *et al.* 2016), çalışma tasarımları, süresi ve hasta grupları büyük farklılıklar gösterdi. Erken romatoid artritli büyük bir hasta grubunun, hastalığı modifiye edici biyolojik veya biyolojik olmayan tedavileri almak üzere rastgele atanan büyük bir hasta grubunun uzun vadeli takibi ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Zamanla kan kolesterol düzeylerindeki artışların yalnızca belirli farmakolojik mekanizmalarla mı, inflamasyonun bastırılmasıyla mı yoksa bunların ve diğer hasta faktörlerinin bir kombinasyonuyla mı ilişkili olduğu belirsizliğini korumaktadır (Kirkham *et al.* 2014).

2.3.4 Serum trigliserid

Bir araştırmacı, birkaç yıllık klinik gözlemden sonra Romatoid Artrit (RA) hastalığı ile serum trigliserit arasındaki ilişkiyi buldu ve kanıtladı. RA olmayanlarda RA'nın ortaya çıkma tarihinden 5 yıl önce ve 5 yıl sonra lipidlerdeki eğilimler. RA'da RA / indeks geçmişinin ortaya çıkmasından önceki beş yıl boyunca TCh seviyelerinde önemli bir düşüş olmuş, ancak RA olmayan kohortta bu düşüş olmamıştır (Ismail and Alaaraji 2020).

RA'nın ortaya çıkma / belirtilme tarihini takip eden beş yıl boyunca, TCh seviyelerindeki eğilimler hem RA hem de RA olmayanlarda benzermiştir. Romatoid artrit hastalarında ve RA geçirmeyen kişilerde TG seviyeleri yaralanma / endikasyon tarihinden 5 yıl önce ve 5 yıl sonra tam çalışma süresi boyunca önemli ölçüde değişmemiştir (Myasoedova *et al.* 2010).

2.3.5 Serum HDL

Dünya çapında artan sayıda çalışma, genel popülasyonla karşılaştırıldığında romatoid artrit (RA) ile ilişkili artan sayıda kronik hastalık türüne dair ikna edici kanıtlar sağlamaktadır. Romatoid artritte yüksek morbidite ve mortalitenin altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için iki ana katkıda bulunan (geleneksel KV risk faktörleri ve inflamasyon) arasındaki etkileşim araştırılmaktadır (Rizzo *et al.* 2009).

Bununla birlikte, RA'nın kronik otoimmün enflamatuar ortamında bazı kronik hastalık risklerinin etkisi net değildir ve RA hastalarında lipid profili ile ilgili literatür net değildir ve kafa karıştırıcıdır (Georgiadis *et al.* 2006, Myasoedova *et al.* 2010).

Bir dizi araştırma, romatoid artritte bir menşe profili göstermiştir. Bazı yazarlar, romatoid artrit hastalarında ve genel popülasyonda lipid seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulamadı. Öte yandan artan kanıtlar, tedavi edilmemiş aktif romatoid artritli hastaların yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü düşürdüğünü göstermektedir (Choy and Sattar 2009).

Bu çelişkili sonuçlar, sinyal ile karışıklığa ve muhtemelen iltihaplanma ve tedavinin etkisine bağlanabilir. Romatoid artritin ortaya çıkmasından önceki ve sonraki lipid eğilimlerinin kapsamlı analizleri mevcut değildir ve romatoid artritin başlamasının lipidler üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

2.3.6 Serum LDL

Abbrivasyon (LDL), Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinin serumunu ifade eder, bu serum seviyesinin, genel popülasyonda artan sayıda kronik hastalık tipi insidansı ile arttığı bilinmektedir. Romatoid artrit hastalarında lipid profillerine ilişkin kayıtlı bilgilerdeki mevcut bilgiler çelişkilidir. Kontrol deneklerine kıyasla artmış, azalmış veya benzer LDL-C seviyelerini bildiren çalışmalar yapılmıştır (Asanuma *et al.* 1999).

Protonal nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR), lipoproteinlerin alt kategorilerini, lipid içeriğini ve ortalama parçacık boyutunu tanımlar. LDL, üç sınıfa (LDL-1 - LDL-3) ve HDL, beş artırılmış partikül boyutuna ayrılmaktadır. Bir araştırmacı, küçük, kontrollü bir çalışmada, 31 RA hastasında ve 28 yaşında, önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde küçük kalınlaşmış (LDL-1) LDL (örneğin, daha aterosklerotik) ve önemli ölçüde daha düşük küçük kalınlaşmış HDL (HDL-2) seviyeleri gösterdiğini kanıtlamıştır. eşleştirilmiş denekler (Hurt-Camejo *et al.* 2001). RA hastalarında eşlik eden "normal" LDL seviyeleri daha düşükken, HDL seviyeleri iki grup arasında benzermiştir. Küçük, yoğun LDL'de gözlenen artış, genel popülasyondaki kardiyovasküler hastalıkla

ilişkisi nedeniyle önemlidir. Küçük, yoğun LDL'de gözlemlenen yükselme, IIa fosfolipaz A2 salgılama grubunun artan seviyelerine bağlı olabilmektedir (Hurt-Camejo *et al.* 2001).

Bir yandan artan kanıtlar, tedavi edilmemiş aktif romatoid artritli hastaların LDL yoğunluğunun azaldığını ve bu çelişkili sonuçların endikasyon yoluyla kafa karışıklığına ve muhtemelen iltihaplanma ve tedavinin etkisine atfedilebileceğini göstermektedir. Romatoid artritin ortaya çıkmasından önceki ve sonraki lipid eğilimlerinin kapsamlı analizleri mevcut değildir ve romatoid artritin başlamasının lipidler üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu kanıt, romatoid artrit hastalarından oluşan bir popülasyonda romatoid artrit insidansını çevreleyen dönem boyunca lipid profilindeki değişikliklerin uzunlamasına bir çalışması ve RA olmayan hastalardan oluşan bir karşılaştırma grubu içindir (Myasoedova *et al.* 2010, Lazarevic *et al.* 1992).

2.3.7 Eritrosit sedimantasyon hızı

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), romatoid artrit (RA) gibi hastalıklar için enflamasyon ölçüsü olarak 80 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. ESR, akut faz reaksiyonunu dolaylı olarak ölçer; Değeri sadeliğinde yatmaktadır ve nispeten ucuzdur (Kermani *et al.* 2012).

Bununla birlikte, çoğu yeni çalışma, enflamasyonun değerlendirilmesinde CRP'yi ESR'ye tercih etme eğilimindedir, çünkü ESR, geniş, normal bir sonuç aralığı, orta derecede özgüllük ve duyarlılık, düşük ila orta tekrarlanabilirlik ve CRP'ye kıyasla zayıf kalite kontrolü dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenir. ESR'nin belirlenmesi ucuz olsa da, testin manuel olarak yapılması ve uzun sürmesi ve sonuçların birçok klinik laboratuvarda bir saatten fazla sürmesi gerçeği, bir CRP gerçekleştirmenin gerçek toplam maliyeti, bir ESR'nin maliyetinden biraz daha azdır (Crowson *et al.* 2009).

ESR, RA'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu prosedür genellikle birbirinin yerine kullanılır. Aslında, klinik ölçümlere ve hastaların ve klinisyenlerin genel değerlendirmelerine çok az katkıda bulunabileceği veya hiçbir şey

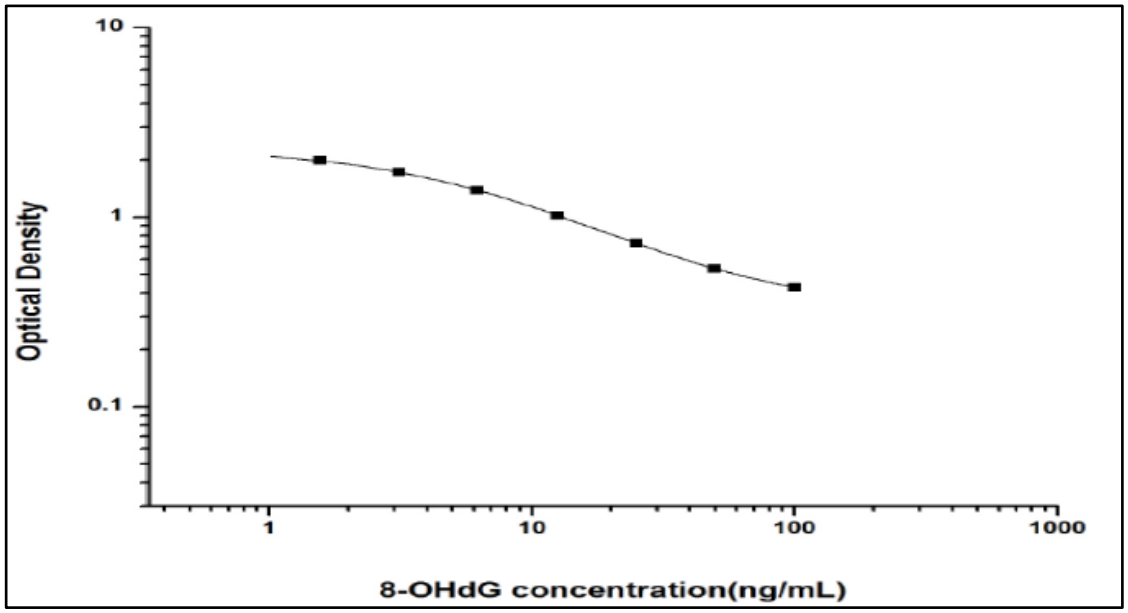
yapmayacağı için ESR'nin klinikte hastalık aktivitesini değerlendirmede gerekli olabileceği öne sürülmüştür (Aletaha *et al.* 2005).

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1 Material

3.1.1 8-OHDG kiti

ELISA (Şekil 3.1) kitlerinin temel çalışması rekabete bağlıdır, 8-OHdG ile önceden boyanmıştır. Etkileşim sırasında, katı halde seçilen örneklerle hazırlanan 8-OHdG uygundur, 8-OHdG'ye özgü Biyotinlenmiş Saptama Ab üzerindeki bölgelerin destekleyicisi, eklendikten sonra ortaya çıkan renk değişimi görüldüğünde substrat enziminin etkileşimi sona ermektedir. Bu değişiklik 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak görülebilir. Seçilen numunelerdeki 8-OHdG seviyesi veya konsantrasyonu, aşağıdaki standart eğri kullanılarak seçilen numunelerin OD seviyesi karşılaştırılarak bulunabilmektedir.



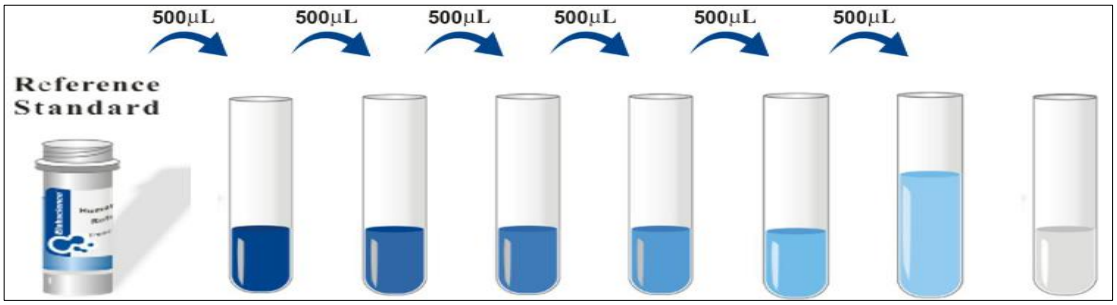
Şekil 3.1 Nihai OHdG-8 konsantrasyonunun belirlenmesi için kalibrasyon eğrisi

Ana prensip çalışması aşağıdaki adımlar olarak özetlenebilir:

1- 50 µL standart ekleyin veya seçilen numune her birine uygundur. Nihai bileşiği yaklaşık 45 dakika, yaklaşık 37°C sıcaklıkta kuluçkaya yatırın.
2- Daha fazla gerçeklik için nihai bileşiği yaklaşık 3 kez yıkayın ve aspire edin.
3- Hamur olan her tüpe 100 µL HRP Konjugat ekleyin. Yaklaşık 37 ℃ sıcaklıkta yaklaşık 30 dakika kuluçkaya yatırın.
4- Daha fazla gerçeklik için nihai bileşiği yaklaşık 3 kez yıkayın ve aspire edin.
5- 90 µL Substrat Reaktifi ekleyin. 37 ℃'de 15 dakika inkübe edin.
6- 50 µL Durdurma Solüsyonu ekleyin. Hemen 450 nm'de okuyun.
7- Nihai sonuçları elde etmek için konsantrasyonun belirlenmesi.

Standart çalışma çözümü:- 1 dakika boyunca 10000 × g'de standart santrifüj. Numuneye seyreltici olarak 1,0 mL referans standardı ekleyin. Önerilen seyreltme derecesi aşağıdaki gibidir: 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, ng / mL.

Seyreltme yöntemi (Şekil 3.2): 7 EP tüpü alın, her tüpe 500uL referans standart ve örnek seyreltici ekleyin. İlk tüpe 500 µL 100 ng/mL stok solüsyonu pipetleyin ve 50 ng/mL çalışma solüsyonu elde etmek için karıştırın. Bu adımlara göre önceki tüpten son tüpe solüsyondan 500 µL pipetleyin.



Şekil 3.2 Önceki tüpten ikinci tüpe çözeltiden 500 uL pipetleyin

3.1.2 Trigliserit test kiti (ab65336)

Trigliseritler temel olarak birçok maddede bulunur; bitkisel yağlar, hayvansal yağlar, LDL ve VLDL. Trigliseritler, yağ asitlerinin taşıyıcısı ve aynı zamanda bir enerji kaynağı olarak önemli bir rol oynamaktadır. Trigliseritler, enerji üretimi ve metabolik yollar için

substrat olarak kabul edilen yağ asitleri ve gliserin olarak kategorize edilebilir. Kandaki konsantrasyonları birçok hastalığa neden olur, örneğin: ateroskleroz, kalp hastalığı, felç ve pankreatit. Plazma, İdrar, Serum, Doku Ekstraktları, Diğer biyolojik sıvılar gibi büyük olasılıkla tespit için kullanılan Numune türleri, daha fazla gerçeklik tespiti için Kolorimetrik veya Flor metriklerine göre Tespit yöntemi kullanılmaktadır. Bu saptama yöntemlerinin Hassasiyeti, Test süresi için yaklaşık > 2 µM, yaklaşık 1 saat ve 20m. Numaralandırılmış kod (ab65336) içindeki trigliserit test grubu hassastır ve seçilen örneklerdeki trigliserit yüzdesini veya konsantrasyonunu kontrol etmek ve ölçmek kolaydır. Üreticinin protokolüne göre, trigliseritler serbest yağ asitlerine ve gliserine dönüştürülür. Gliserol daha sonra renk (λ = 570 nm'de spektrofotometri) ve floresan (Ex / Em = 535/ 587 nm) oluşturmak için bir prob ile etkileşime giren bir ürün oluşturmak üzere oksitlenmektedir.

Trigliserid test protokolü özeti aşağıdaki bölümde mevcuttur

- Tüplere numuneler ve standartlar ekleyin.
-Tahlil tamponu ve lipaz (Çizelge 3.1) ekleyin, bundan sonra son bileşiği yaklaşık 20 dakika inkübe etmek daha iyidir.
- Trigliserit etkileşim karışımı ekleyin, ardından son bileşiği yaklaşık 60 dakika inkübe edin.
- Bir mikro plaka okuyucu kullanarak nihai sonuçları analiz edin ve okuyun.

Çizelge 3.1 Trigliserit test kitinin saklama talimatları (ab65336)

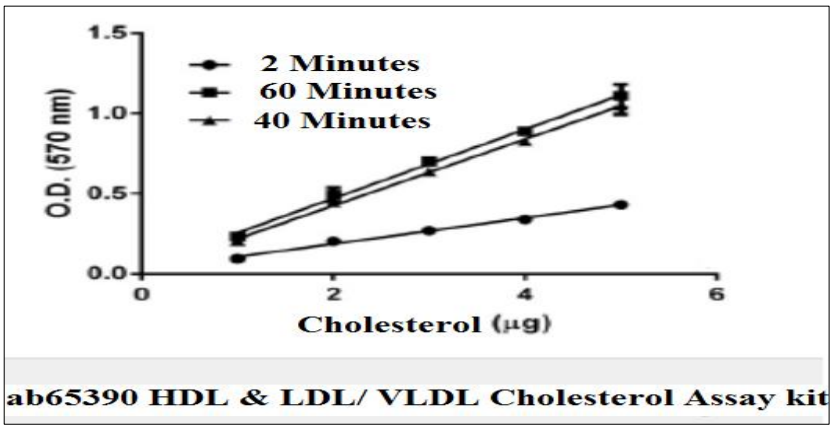
Bileşenler	**Tanımlayıcı**	**100 Test**
Lipaz	mavi	1 Vial
Trigliserit test tamponu	-	1 x 25 mL
Trigliserit enzim (Liyofilize)	yeşil	1 Vial
Trigliserit probu (DMSO içinde susuz)	kırmızı	1 x 200 µL
Trigliserit standardı (1 mM)	sarı	1 x 300 µL

3.1.3 Kolesterol test kiti - HDL ve LDL/VLDL ab65390

Plazma, idrar, serum, doku ekstraktları, diğer biyolojik sıvılar gibi büyük olasılıkla tespit için kullanılan numune türleri, daha fazla gerçeklik tespiti için kolorimetrik veya flor metriklerine göre tespit yöntemi kullanılmaktadır.

Kolesterol tahlil protokolünde, kolesterol oksidaz, bir kromojenik prob (570 nm) ve floresan (Ex / Em = 538/587 nm) ile etkileşime giren bir kimyasal üretmek için serbest kolesterol üzerinde etkileşime girer. Kolesterol esteraz, kolesterol esterini serbest kolesterole hidrolize etmek için kullanılmaktadır.

Test protokolüne kolesterol esterifikasyonu dahil edilirse, kolesterol ester konsantrasyonu veya seviyesi büyük olasılıkla toplam kolesterolden serbest kolesterolün çıkarılmasıyla belirlenmektedir. Kısaltma, HDL'ye (yüksek yoğunluklu lipoprotein) atıfta bulunurken, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) anlamına gelir ve VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein), kolesterol için taşıyıcı proteinler olarak işlev gören lipoproteinlerdir. HDL (Şekil 3.3) ve LDL'nin düzenlenmesi, çeşitli hastalıklardan ve bunların komplikasyonlarından sorumludur. Önceki çalışmalara ve araştırmalara göre, bu düşük HDL konsantrasyonları ve yüksek LDL konsantrasyonları, kardiyovasküler ve onun komplikasyonları ve olaylarına verilen yanıtlardır.



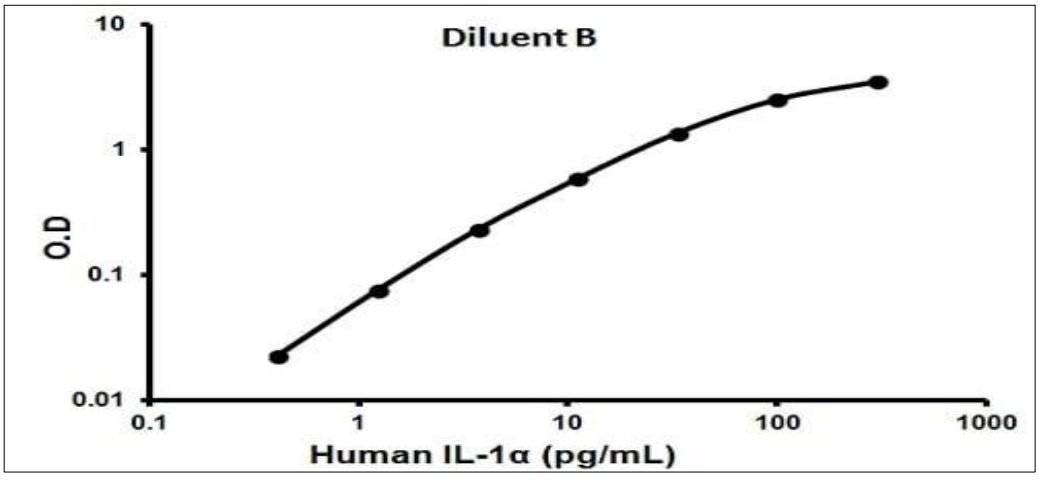
Şekil 3.3 Standart eğriden gelen sinyal (Sadh *et al.* 2017)

3.1.4 İnsan IL-1 alfa ELISA kiti ab100560

Bu tür bir kit için Kolorimetrik'e göre çalışma prensibi (Tespit Yöntemi), bu yöntem Hücre kültürü süpernatanı, plazma ve serum gibi bazı tür numuneler kullanmaktadır. Bu saptama yönteminin duyarlılığı büyük olasılıkla yaklaşık < 2 pg/mL ila yaklaşık 0,82 pg/mL - 600 pg/mL aralığındadır.

Bu tür bir test, İnsan IL-1 alfa'ya özgü bir antikor kullanır, aşağıdaki adımlar bu tür bir kit için ana saptama yöntemini göstermektedir.

1. Tüplere hem Standartlar hem de numuneler için pipetleme yapın ve immobilize antikor ile IL-1 alfa yapın.
2. Tüplerin yıkanması ve ardından biyotinlenmiş anti-İnsan IL-1 alfa antikorunun eklenmesi.
3. Tüplere HRP konjuge streptavidin pipetleme yapmaktadır.
4. Daha fazla gerçeklik için tüpleri tekrar yıkamaktadır.
5. Tüplere bir TMB substrat solüsyonu eklenir ve IL-1 alfa bağlı konsantrasyonuna göre büyük olasılıkla maviden sarıya renk değişmektedir.
6. Renk konsantrasyonu 450 nm'de görülecektir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 İnsan IL-1 alfa ELISA Kiti (ab100561)

3.1.5 İnsan insülin kiti ab278123

Çalışmanın ana prensibi, Serum, Hep Plazma, EDTA Plazma gibi numune tipini kullanır, bu tespit yönteminin duyarlılığı yaklaşık 7,13 pmol/L ila yaklaşık 26,56 pmol/L - 425 pmol/L arasındadır, İnsülin varlığı kan, glikoz konsantrasyonunda bir azalmaya yol açar. Varlığı, hücrelerin monosakkaritlere, amino asitlere ve yağ asitlerine geçirgenliğini artıracağından. Karaciğerde glikoliz, pentoz fosfat döngüsü ve glikojen sentezini hızlandırmaktadır.

Kan insülin seviyesi, numune konsantrasyonu seyreltildikten sonra standart insülin eğrileri karşılaştırılarak ölçülmektedir. Bozucu seyreltme faktörü için düzeltilmiş değerler çizilir (ortalama +/- SD, n = 2). Ortalama insülin konsantrasyonu serumda 95,15 pmol/L ve plazmada (EDTA) 240,40 pmol/L olarak belirlenmiştir.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1 Antropometrik Analiz

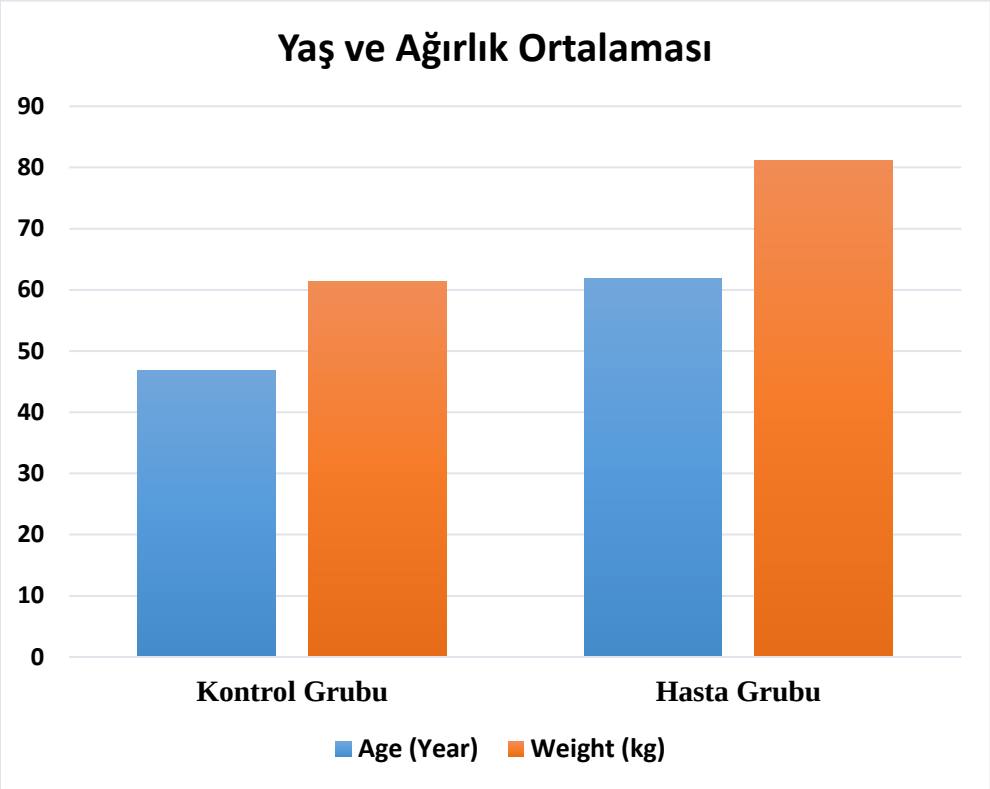
Çalışmamıza yaşları 24-63 arasında olan 130 kişi analiz için dahil edilmiştir. Kontrol grubu 55 kişi (Grup A), Grup B ise romatoid artrit hastalığı olan 75 kişiyi içeriyormuştur. Sonuçlarımız, (Çizelge 4.1) ve (Şekil 4.1) A ve B grubunun yaş ortalamalarının sırasıyla (44,79 ± 8,46, 46,10 ± 11,83 yıl) olduğunu göstermiştir.

4.1.1 Romatoid artrit hastalıkları ile yaş ve ağırlık

Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'de görüldüğü gibi Yaş (yıl) ortalaması, A grupları arasında (46,9 ± 7,13) B grubuna (61,8 ± 8,69) göre anlamlı farklılık göstermektedir. RA genellikle yaşlı erişkinlerde gelişir, ancak her yaştan insanı etkileyebilmektedir (Morel and Combe 2005). Ayrıca (Çizelge 4.3) ve (Şekil 4.2) ağırlık ortalaması (kg) A grubu (61,4 ± 8,5) ile B grubu (81,2 ± 11,9) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa sahiptir. Klinik olarak anlamlı kilo kaybı (≥ 5 kg), rutin klinik ortamda gelişmiş RA hastalığı aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Kreps *et al.* 2018). Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur. Replikasyon için ve ileriye dönük kilo verme müdahalelerinin RA hastalık aktivitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çizelge 4.1 Romatoid artritli hastalarda yaş ve ağırlık ile kontrol

Değişiklikler	Groplar	Ortalama ± SS	Sig.
Yaş (Yıl)	Grop A (n = 55)	46,9 ± 7,13	0,037
	Grop B (n = 75)	61,8 ± 8,69	0,013
Ağırlık (kg)	Grop A (n = 55)	61,4 ± 8,5	0,041
	Grop B (n = 75)	81,2 ± 11,9	0,033



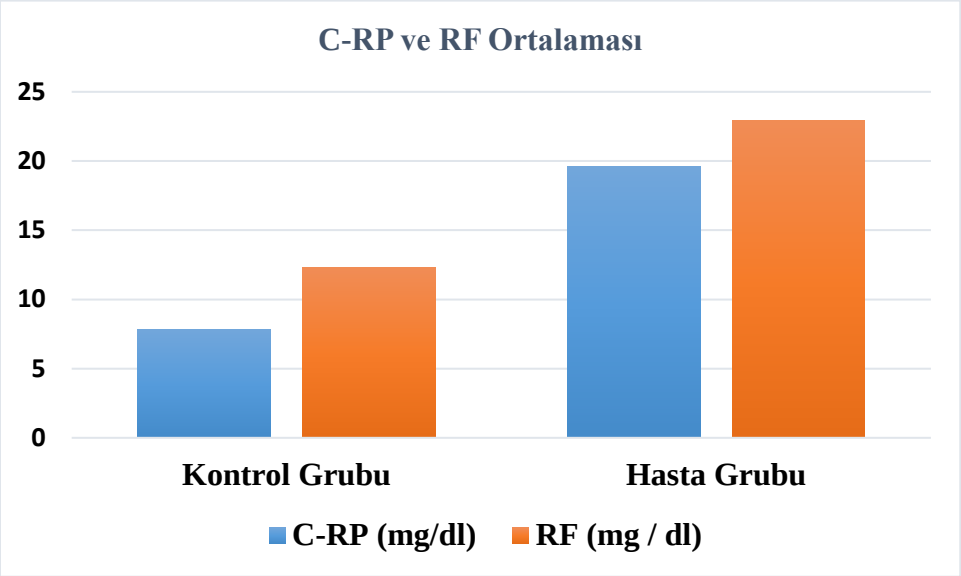
Şekil 4.1 A ve B grupları için ortalama yaş ve ağırlık ortalaması

4.1.2 C-PR ve RF

Grup A'da C-RP ve RF (mg/dL) ortalaması (sırasıyla 7,83 ± 1,95, 12,3 ± 2,82) iken, grup B'de (Kontrol grubu) sonuçlardır (19,6 ± 8,62, 22,9 ± 6,72), sonuçlara göre (Çizelge 4.2) ve (Şekil 4.2), A grubu ile B grubu arasında, P < 0,05'te (P değeri 0,05'ten küçük olmalıdır) anlamlı bir fark vardı. Bu sonuçlar, Romatoid artritli hastaların yüksek düzeyde C-RP ve RF'ye (inflamatuar belirteçler) sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, bu belirteçlerin Romatoid artrit patogenezinde olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Shrivastava *et al.* 2015). Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur.

Çizelge 4.2 A ve B grupları için ortalama C-RP ve RF ortalaması

Diğişklikler	Gruplar	Ortalama ± SS	Sig.
C-RP (mg/ dL)	Grup A (n = 55)	7,83 ± 1,95	P < 0,05
	Grup B (n = 75)	19,6 ± 8,62	P < 0,05
RF (mg/ dL)	Grup A (n = 55)	12,3 ± 2,82	P < 0,05
	Grup B (n = 75)	22,9 ± 6,72	P < 0,05



Şekil 4.2 A ve B grupları için ortalama C-RP ve RF ortalaması

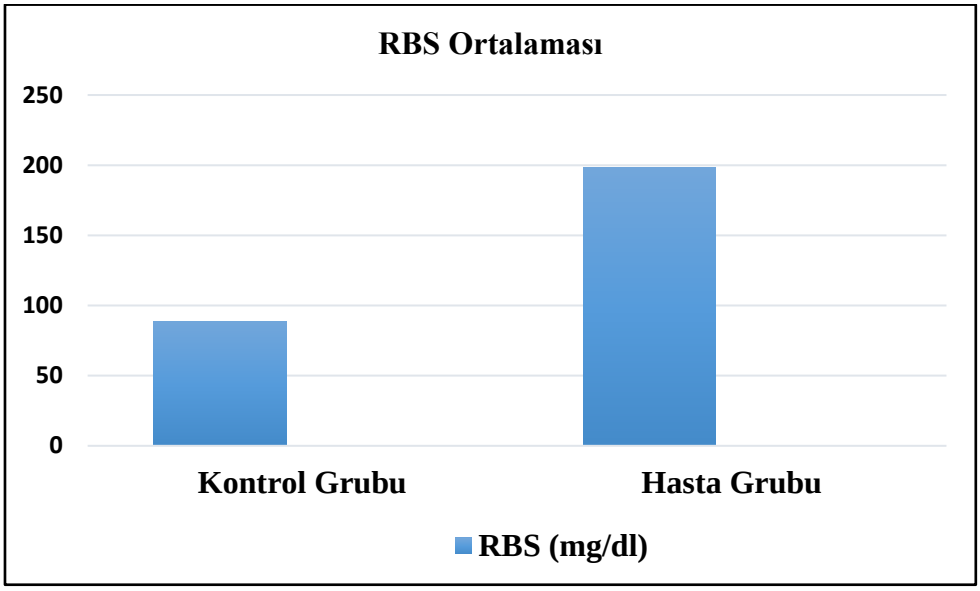
4.1.3 Şeker testi

Bu çalışmanın verileri, (Çizelge 4.3) ve (Şekil 4.3) sırasıyla A ve B grubu (88,6 ± 14,5; 198,3 ± 61,1) arasında şeker (mg/dL) düzeyinde önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir.

Şeker düzeyi sonucu A ve B grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir, bu anlamlı fark diyabetin artrit insidansını arttırdığını doğrular. RA hastalarında sistemik inflamasyon, glukoz metabolizmasında önemli bir etkiye sahiptir ve uzun süreli inflamatuar durum, β hücre disfonksiyonuna ve apoptoza yol açabilir ve karaciğer ve hepatik glukoz metabolizma yolunu etkileyebilmektedir (Pi *et al.* 2017). Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur.

Çizelge 4.3 Romatoid artritli hastalarda serum kan şekeri ile kontrolü

Değişiklik	Groplar	Ortalama ± SS	Sig.
Şeker (mg/dL)	Grup A (n = 55)	88,6 ± 14,5	0,006
	Grup B (n = 75)	198,3 ± 61,1	0,006



Şekil 4.3 A ve B grupları için ortalama RBS ortalaması

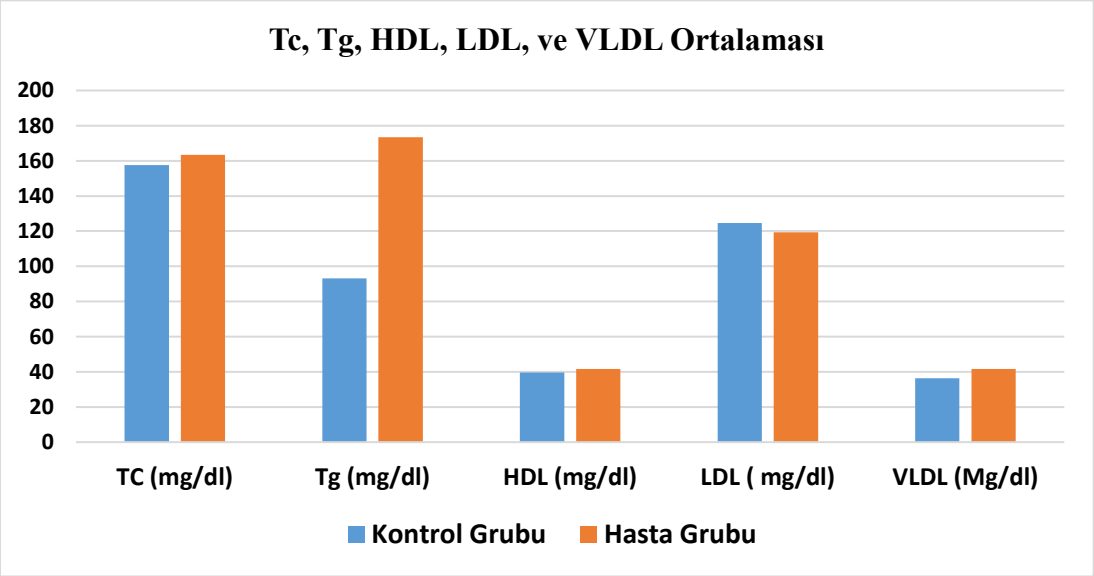
4.1.4 Lipit profili

Total kolestrol, Triglesride, HDL, LDL ve VLDL için sonuçlarımız, A grubu (sırasıyla 157,5 ± 24,6, 93,1 ± 27,4, 39,6 ± 10,7, 124,6 ± 41,3, 36,3 ± 8,38) arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. B (sırasıyla 163,4 ± 39,7, 173,4 ± 42,5, 41,7 ± 8,39, 119,3 ± 39,8, 41,6 ± 9,49) TG düzeyinde (Çizelge 4.4) ve (Şekil 4.4). RA hastalarında serum trigliseritleri ve toplam kolesterol anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çok aktif hastalığı olan hastalarda aktivite indeksi (AI) > 80, STG, TC ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C) kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. TG 'r' için -0,483 değeri, korelasyon anlamlı olmasa da ($p > 0,05$) hastalık aktivitesi ile TG değerleri arasında negatif korelasyon gösterdi. TC için 'r' değeri (0,0551), hastalık aktivitesi ile serum toplam kolesterolü arasındaki negatif korelasyonu göstermektedir (Vottery *et al*. 2001). Klinik yanıt verilerinin analizi, düşük hastalık aktivitesi veya remisyon elde eden hastaların koruyucu bir lipid profiline sahip olduğunu göstermiştir, bu da inflamasyon ve hastalık aktivitesinin daha iyi kontrolünün lipid metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmüştür. Mevcut kanıtlar, yüksek inflamasyonun lipid metabolizmasına müdahale ettiğini göstermektedir (Cacciapaglia *et al.* 2014).

Çizelge 4.4 Romatoid artritli hastalarda lipid profili ile kontrol

Değişiklikler	Gruplar	Ortalaması ± SS	Sig.
TC (mg/dL)	Grup A (n = 55)	157,5 ± 24,6	
	Grup B (n = 75)	163,4 ± 39,7	
Tg (mg/dL)	Grup A (n = 55)	93,1 ± 27,4	
	Grup B (n = 75)	173,4 ± 42,5	
HDL (mg/dL)	Grup A (n = 55)	39,6 ± 10,7	
	Grup B (n = 75)	41,7 ± 8,39	
LDL (mg/dL)	Grup A (n = 55)	124,6 ± 41,3	
	Grup B (n = 75)	119,3 ± 39,8	
VLDL	Grup A (n = 55)	36,3 ± 8,38	
	Grup B (n = 75)	41,6 ± 9,49	

Hipertrigliseridemi, artan şilomikron ve VLDL- kalıntı partikülü ve artmış KVH riski olarak adlandırılmaktadır. Bu, VLDL-C'nin ikinci nedeni olan tüm diyabet hastalarında VLDL-C düzeylerinin yükselmesinin nedenini açıklardır.



Şekil 4.4 A ve B grupları için ortalama Tc, Tg, HDL, LDL, ve VLDL ortalaması

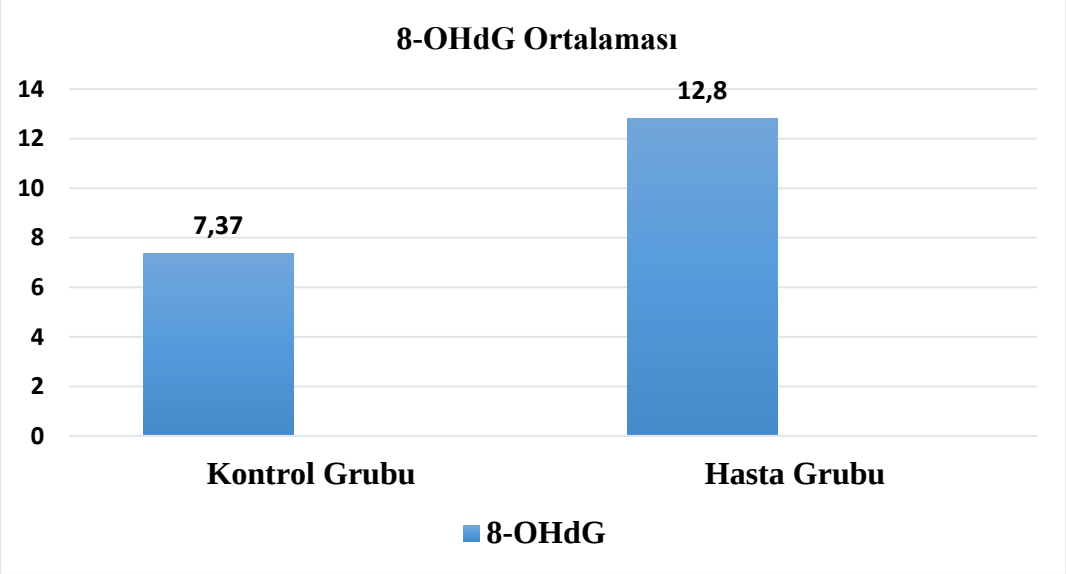
4.1.5 8-OHGD ile romatoid artrit

Bu çalışmanın sonuçları, kontrol grubuna kıyasla hastalarda 8-OHGD (mg/dL) düzeyinde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve B grubuna kıyasla grup A (7,37 ± 0,39 UIU/mL) arasında daha yüksek anlamlı fark gözlemlendiğini göstermektedir (12,8 ± 0,24 µIU/mL)

(Çizelge 4.5) ve (Şekil 4.5). Plazma 8-OHdG düzeyi için çalışılan grupların biyokimyasal verileri, sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla RA hastalarında önemli ölçüde artmıştır (Elshamy *et al.* 2018).

Çizelge 4.5 Romatoid artritli hastalarda 8-OHdG ile kontrol

Değişiklik	Gruplar	Ortalama ± SS	Sig.
8-OHGD (mg/dl)	Grup A (n = 55)	7,37 ± 0,39	P > 0,05
	Grup B (n = 75)	12,8 ± 0,24	P > 0,05



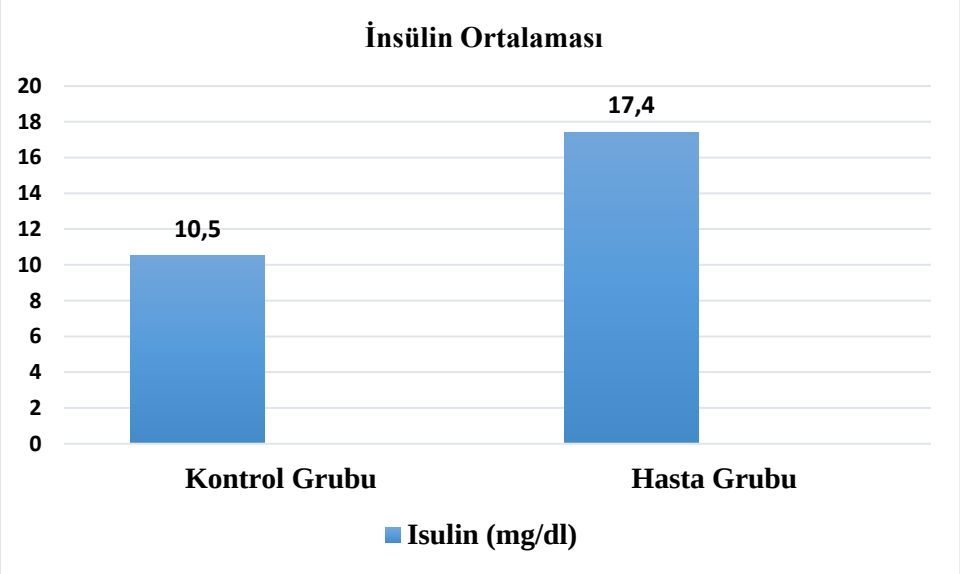
Şekil 4.5 A ve B grupları için ortalama 8-OHdG ortalaması

4.1.6 Romatoid artrit hastalığı olan hasta ve kontrollerde insülin

Bu çalışmanın sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda önemli ölçüde İnsülin (µLU/mL) düzeyinin yanı sıra grup A (10,5 ± 2,57 µLU/mL) arasında B grubuna (17,4 ± 4,82 µIU) kıyasla daha yüksek anlamlı fark gözlemlendiğini göstermektedir /mL) (Çizelge 4.6) ve (Şekil 4.6). Plazma 8OHdG düzeyi için çalışılan grupların biyokimyasal verileri, sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla RA hastalarında önemli ölçüde artmıştır (Elshamy *et al.* 2018). Romatoid artritli serum insülin seviyelerinde önemli değişiklikler varmıştır (Cihan *et al.* 2003).

Çizelge 4.6 Romatoid artritli hastalarda insülin ile kontrol'

Değişiklik	Gruplar	Ortalama ± SS	Sig.
Insülin (µLU/mL)	Grup A (n = 55)	10,5 ± 2,57	P > 0,05
	Grup B (n = 75)	17,4 ± 4,82	P > 0,05



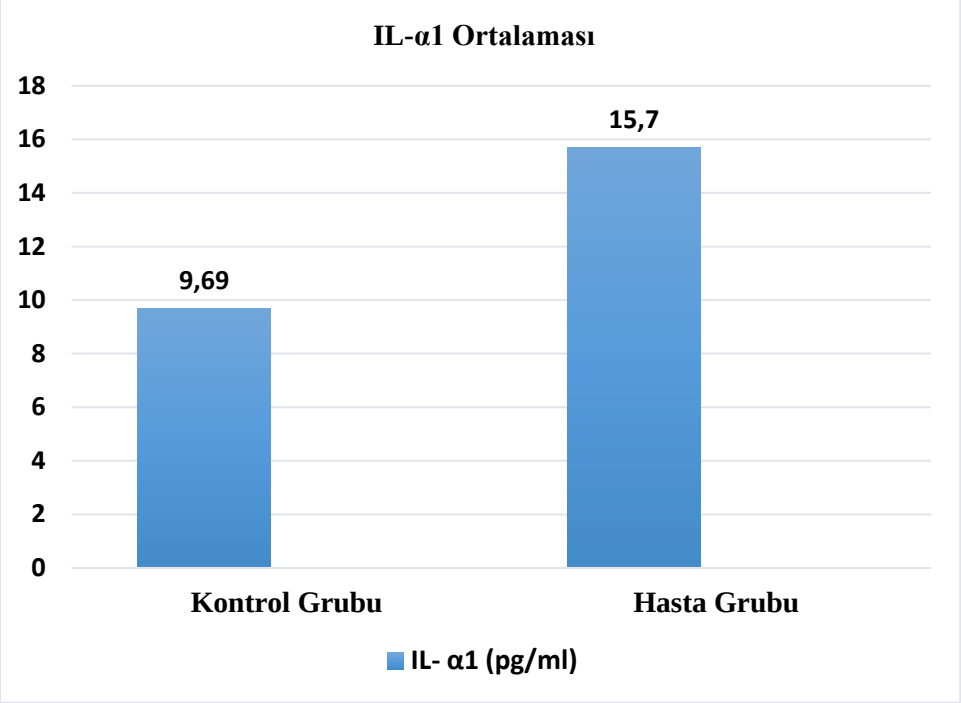
Şekil 4.6 A ve B grupları için ortalama insülin ortalaması

4.1.7 Romatoid artrit hastalıkları olan hastalar ve kontrollerde ıl-α1

Bu çalışmanın sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda IL-α1 (pg/mL) seviyesinin anlamlı düzeyde olduğunu ve ayrıca grup A (9,69 ± 2,4 pg/mL) arasında B grubuna kıyasla daha yüksek anlamlı fark gözlemlendiğini göstermektedir (Çizelge 4.7 ve Şekil 4.7). Serum IL-1α seviyelerindeki değişikliklerin romatoid artrit ile korelasyonu varmıştır (Top *et al.* 2002).

Çizelge 4.7 Romatoid artrit hastalığı olan hastalar ve kontrolde IL-α1

Değişiklik	Gruplar	Ortalama ± SS	Sig.
IL- α1 (pg/mL)	Grup A (n = 55)	9,69 ± 2,4	P > 0,05
	Grup B (n = 75)	15,7 ± 8,37	P > 0,05



Şekil 4.7 A ve B grupları için ortalama 8-OHdG ortalaması

4.2 Pearson Korelasyon Analizi

4.2.1 HOMA-IR ile incelenen parametreler arasındaki korelasyon

Çalışmamızda 8-OHDG ile diğer kimyasal testler arasındaki korelasyon için Pearson korelasyon analizi testi yapıldığında, 8-OHDG ile (TG, HDL, VLDL ve İnsülin düzeyi) arasında güçlü bir korelasyon vardı ve R değeri (Çizelge 4.8) (sırasıyla r= 0,435, r= 0,423, r= 0,429, r= 0,730). Oysa (8 OHDG) korelasyonu (Ağırlık, T. Kolesterol ve IL-α1) testleri ile zayıftı, burada R değeri (sırasıyla r= 0,253, r= 0,164, r= 0,313) (Çizelge 1.1). Bu sonuçlar, diyabetle ilişkili artritten muzdarip hastalar için bir X-ışını testinin yapılmasının önemli olduğunu göstermektedir. Oysa yaş ve LDL sonuçları, onunla (Çizelge 4.1) 8-OHDG testi arasında korele değilmiştir.

Çizelge 4.8 HOMA-IR ve bazı biyokimya testler arasındaki ilişki

	8-OHdG	
Değişiklikler	r	P-değeri
8-OHdG - yaş .(yıl)	0,164	N.S
8-OHdG - kilo (kg)	0,253**	< 0,05
8-OHdG – TG (mg/dL)	0,435**	< 0,01
8-OHdG – T. c (mg/dL)	0,164*	N.S
8-OHdG – HDL.C (mg/dL)	0,423**	< 0,01
8-OHdG – LDL. C (mg/dL)	0,126	N.S
8-OHdG – VLDL.C (mg/dL)	0,429**	< 0,01
8-OHdG – Insulin (µIU/mL)	0,730**	< 0,01
8-OHdG – IL- α1 (pg/mL)	0,313 *	< 0,01

5. SONUÇ

Romatoid artrit hastalarını artıran bir hastalıktan insülin direnci olarak kabul edilir. Bizim çalışmamızda ise RA ile 8-OHdG, insülin, Lipid profili ve IL-α1 arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu veriler umut vericidir ve 8-OHdG ve insülin hastaları için daha fazla faydayı göstermek ve romatoid artrit hastalıkları üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

Akar, S. Birlik, M. Gürler, O. Sarı, I. Önen, F. Manisalı, M. and Akkoç, N. 2004. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. Clinical and Experimental Rheumatology, 22: 416-420.

Aletaha, D., Nell, V. P., Stamm, T., Uffmann, M., Pflugbeil, S., Machold, K. and Smolen, J. S. 2005. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Research and Therapy, 7: 1-11.

Aletaha, D. Neogi, T. Silman, A. J. Funovits, J. Felson, D. T. Bingham III, C. O. and Combe, B. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis and Rheumatology, 62: 2569-2581.

Angel-Pablo, D., Alma, D., Buendía-Roldán, I., Mejía, M., Pérez-Rubio, G., Nava-Quiroz, K. J. and Falfán-Valencia, R. 2020. Anti-HLA class II antibodies correlate with C-RP levels in patients with rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. Cells, 9(3): 691.

Asanuma, Y. U., Kawai, S., Aoshima, H., Kaburaki, J. and Mizushima, Y. 1999. Serum lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 42: 443-447.

Bos, W. H., van de Stadt, L. A., Sohrabian, A., Rönnelid, J. and van Schaardenburg, D. 2014. Development of anti-citrullinated protein antibody and rheumatoid factor isotypes prior to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Research and therapy, 16: 398-405.

Cacciapaglia, F., Anelli, M. G., Rinaldi, A., Serafino, L., Covelli, M., Scioscia, C. and Lapadula, G. 2014. Lipid profile of rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha drugs changes according to disease activity and predicts clinical response. Drug Development Rresearch, 75: 77-80.

Cader, M. Z., Filer, A., Hazlehurst, J. de Pablo, P., Buckley, C. D. and Raza, K. 2011. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis:

comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. Annals of the Rheumatic Diseases, 70: 949-955.

Charles-Schoeman, C., Wang, X., Lee, Y. Y., Shahbazian, A., Navarro-Millán, I. Yang, S. and Bathon, J. M. 2016. Association of triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two-year followup in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. Arthritis and Rheumatology, 68: 577-586.

Choy, E. H. and Panayi, G. S. 2001. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine, 344: 907-916.

Choy, E. and Sattar, N. 2009. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Annals of The Rheumatic Diseases, 68: 460-469.

Cordonnier, C., Meyer, O., Palazzo, E., De Bandt, M., Elias, A., Nicaise, P. and Chatellier, G. 1996. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. Rheumatology, 35: 620-624.

Crowson, C. S., Rahman, M. U. and Matteson, E. L. 2009. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology, 36: 1606-1610.

Dai, S. M., Han, X. H., Zhao, D. B., Shi, Y. Q., Liu, Y. and Meng, J. M. 2003. Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study. The Journal of rheumatology, 30: 2245-2251.

Eisenberg, R. A., Thor, L. T. and Dixon, F. J. 1979. Serum-serum interactions in autoimmune mice. Arthritis and rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 22: 1074-1081.

Elshamy, A. M., Gaafar, N. K., ElAshwah, N. E., Wagih, A. A. and Shahba, A. A. 2018. Evaluation of the effect of vitamin C on caspase 9 and oxidative stress in rheumatoid arthritis patients. African Journal of Biochemistry Research, 12: 94-101.

Fautrel, B., Combe, B., Rincheval, N. and Dougados, M. 2012. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. Annals of The Rheumatic Diseases, 71: 386-389.

Favalli, E. G., Ingegnoli, F., De Lucia, O., Cincinelli, G., Cimaz, R. and Caporali, R. 2020. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!. Autoimmunity Reviews, 19: e102523.

Georgiadis, A. N., Papavasiliou, E. C., Lourida, E. S., Alamanos, Y., Kostara, C., Tselepis, A. D. and Drosos, A. A. 2006. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment–a prospective, controlled study. Arthritis Research and Therapy, 8: 1-7.

Gorman, J. D., Lum, R. F., Chen, J. J., Suarez-Almazor, M. E., Thomson, G. and Criswell, L. A. 2004. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3240 rheumatoid arthritis patients. Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 50: 400-412.

Haga, H. J., Naderi, Y., Moreno, A. M. and Peen, E. 2012. A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary S jögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. International Journal of Rheumatic Diseases, 15: 284-288.

Horai, R., Saijo, S., Tanioka, H., Nakae, S., Sudo, K., Okahara, A. and Iwakura, Y. 2000. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist–deficient mice. The Journal of Experimental Medicine, 191: 313-320.

Hurt-Camejo, E., Paredes, S., Masana, L., Camejo, G., Sartipy, P., Rosengren, B. and Wiklund, O. 2001. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis and Rheumatism:* Official Journal of the American College of Rheumatology, 44: 2761-2767.

Ioannidis, J. P., Tarassi, K., Papadopoulos, I. A., Voulgari, P. V., Boki, K. A., Papasteriades, C. A. and Drosos, A. A. 2002. Shared epitopes and rheumatoid

arthritis: disease associations in greece and meta-analysis of mediterranean european populations. In Seminars in Arthritis and Rheumatism, 31: 361-370.

Ismail, M. M. and Alaaraji, S. F. 2020. An exploration of the relationship between interleukin 37, 8-ohdg and a number of anthropometric measurements in iraqi rheumatoid arthritis patients. EurAsian Journal of BioSciences, 14: 71-79.

Kermani, T. A., Schmidt, J., Crowson, C. S., Ytterberg, S. R., Hunder, G. G., Matteson, E. L. and Warrington, K. J. 2012. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. In Seminars in Arthritis and Rheumatism, 41: 866-871.

Kirkham, B. W., Wasko, M. C., Hsia, E. C., Fleischmann, R. M., Genovese, M. C., Matteson, E. L. and Rahman, M. U. 2014. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor-α human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. Annals of the Rheumatic Diseases, 73: 161-169.

Klareskog, L., Ronnelid J., Lundberg K., Padyukov L. and Alfredsson L. 2008. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol, 26: 651–675.

Kokkonen, H., Mullazehi, M., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Rönnelid, J. and Rantapää-Dahlqvist, S. 2011. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Research the Therapy, 13: 1-10.

Kreps, D. J., Halperin, F., Desai, S. P., Zhang, Z. Z., Losina, E., Olson, A. T. and Sparks, J. A. 2018. Association of weight loss with improved disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective analysis using electronic medical record data. International Journal of Clinical Rheumatology, 13: 1-4.

Lazarevic, M. B., Vitic, J., Mladenovic, V., Myones, B. L., Skosey, J. L. and Swedler, W. I. 1992. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. In Seminars in arthritis and rheumatism, 22: 172-180.

Machado-Alba, J. E., Ruiz, A. F. and Morales, D. A. M. 2015. The epidemiology of rheumatoid arthritis in a cohort of Colombian patients. Revista Colombiana de Reumatología, 22: 148-152.

Mediwake, R., Isenberg, D. A., Schellekens, G. A. and Van Venrooij, W. J. 2001. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive

arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 60: 67-68.

Morel, J. and Combe, B. 2005. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. Best Practice and Research Clinical Rheumatology, 19: 137-146.

Myasoedova, E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Fitz-Gibbon, P. D., Therneau, T. M. and Gabriel, S. E. 2010. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 69: 1310-1314.

Nakae, S., Asano, M., Horai, R., Sakaguchi, N. and Iwakura, Y. 2001. IL-1 enhances T cell-dependent antibody production through induction of CD40 ligand and OX40 on T cells. The Journal of Immunology, 167: 90-97.

Nijenhuis, S., Zendman, A. J., Vossenaar, E. R. and Pruijn, G. J. 2004. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. Clinica Chimica Acta, 350: 17-34.

Pi, H., Zhou, H., Jin, H., Ning, Y. and Wang, Y. 2017. Abnormal glucose metabolism in rheumatoid arthritis. BioMed Research International, 218: 9670434-9.

Radner, H., Neogi, T., Smolen, J. S. and Aletaha, D. 2014. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Annals of the Rheumatic Diseases, 73: 114-123.

Ravelli, A., Minoia, F., Davì, S., Horne, A., Bovis, F., Pistorio, A. and Filipovic, L. 2016. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Annals of the Rheumatic Diseases, 75: 481-489.

Riise, T. O., Jacobsen, B. K. and Gran, J. T. 2000. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. The Journal of Rheumatology, 27: 1386-1389.

Rizzo, M., Corrado, E., Coppola, G., Muratori, I., Novo, G. and Novo, S. 2009. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. Coronary Artery Disease, 20: 15-20.

Sadh, K., Rai, P. and Mallik, R., 2017. Feeding-fasting dependent recruitment of membrane microdomain proteins to lipid droplets purified from the liver. PloS One, 12: e0183022.

Senna, E. R., de Barros, A. L. P., Silva, E. O., Costa, I. F., Pereira, L. V. B., Ciconelli, R. M. and Ferraz, M. B. 2004. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the Copcord approach. The Journal of Rheumatology, 31: 594-597.

Shrivastava, A. K., Singh, H. V., Raizada, A., Singh, S. K., Pandey, A., Singh, N. and Sharma, H. 2015. Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. Allergologia et Immunopathologia, 43: 81-87.

Smolen, J. S. 1996. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In Manual of Biological Markers of Disease, 45: 573-590.

Söderlin, M. K., Börjesson, O., Kautiainen, H., Skogh, T. and Leirisalo-Repo, M. 2002. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. Annals of the Rheumatic Diseases, 61: 911-915.

Steiner, G. and Smolen, J. 2002. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. Arthritis Research and Therapy, 4: 1-5.

Tishler, M., Caspi, D. and Yaron, M. 1985. C-reactive protein levels in patients with rheumatoid arthritis: the impact of therapy. Clinical Rheumatology, 4: 321-324.

Cihan, T. O., Cingözbay, B. Y., Keskin, Ö., Tuncel, A. and Önde, M. E. 2003. Romatoid Artritli Hastalarda Serum İnterleukin 1α Düzeyleri ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki, 28: 81-84.

Vallbracht, I. and Helmke, K. 2005. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews, 4(6): 389-394.

Vottery, R., Saigal, R., Singhal, N. and Gupta, B. S. 2001. Lipid profile in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. The Journal of the Association of Physicians of India, 49: 1188-1190.

Widdifield, J., Paterson, J. M., Bernatsky, S., Tu, K., Tomlinson, G., Kuriya, B. and Bombardier, C. 2014. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. Arthritis and Rheumatology, 66: 786-793.

Wu, L. L., Chiou, C. C., Chang, P. Y. and Wu, J. T. 2004. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. Clinica Chimica Acta, 339: 1-9.

Yun, H., Xie, F., Delzell, E., Chen, L., Levitan, E. B., Lewis, J. D. and Curtis, J. R. 2015. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. Annals of the Rheumatic Diseases, 74: 1065-1071.

Zhao, J., Li, G., Xu, J., Zhang, X. and Zhang, Z. 2013. Performance of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis in Chinese patients. Joint Bone Spine, 80: 482-487.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Bilal Arrak Mohammed MOHAMMED

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	2021-Halen
Lisans	Al-Mamoun Üniversitesi Tıp Teknolojisi Fakültesi Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü	2012-2013

İş Deneyimi

Yıl	**Kurum**	**Görev**
2007-Halen	Irak Sağlık Bakanlığı/Tıbbi Laboratuvarlar Böl.	Teknisyen