T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATOİT ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM PENTRAXİN 3 VE NEOPTERİN DÜZEYLERİ

Sabri EKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA

KONYA-2019

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATOİT ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM PENTRAXİN 3 VE NEOPTERİN DÜZEYLERİ

Sabri EKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18202023 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Abdullah Sivrikaya danışmanlığında tamamlanarak, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Bu çalışmamda konu seçiminden tez oluşumuna kadar her aşamada katkı sağlayan danışman hocam Doç. Dr. Abdullah Sivrikaya' ya, bilgi ve önerileri ile benden yardımlarını esirgemediği için kendisine teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi Biyokimya bölümü yüksek lisans eğitimim boyunca verdikleri destekten dolayı sayın Prof. Dr. Ali Ünlü, Doç. Dr. Abdulah Sivrikaya, Doç. Dr. Bahadır Öztürk, Doç. Dr. Esma Menevşe, Doç. Dr. Hüsamettin Vatansev ve Doç Dr. Sedat Abuşoğlu ve Arş. Gör. Dr. Duygu Eryavuz Onmaz ve çalıştığımız numunelerin temin edilmesi aşamasında bize destek olan sayın Prof. Dr. Sema Yılmaz, Arş. Gör. Semral Gülcemal ve Arş. Gör. Muhammet Limon hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince her türlü destek veren Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı' ndaki bütün laboratuvar personeline ayrı ayrı şükranlarımı sunarım.

İsimlerini sayamadığım, tezim süresince desteklerini benden esirgemeyen çok kıymetli arkadaşlarıma ve yakınlarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Bana çalışmalarım sırasında maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşim Mehtap Ekin' e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR iv

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Romatoit Artrit 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Genetik 2
2.1.3. Etiyoloji 3
2.1.4. Patoloji 3
2.1.5. Klinik Bulgular 3
2.1.6. Laboratuvar Bulguları 6
2.1.7. Radyolojik Değerlendirme 7
2.1.8. Tanı 7
2.1.9. Tedavi 8
2.2. Biyokimyasal Belirteçler 8
2.2.1. Pentraxin 3 9
2.2.2. Neopterin 12

3. GEREÇ ve YÖNTEM 15

3.1. Grupların Oluşturulması 15
3.2. Örneklerin Toplanması 15
3.3. Kullanılan Reaktifler ve Çözeltiler 15
3.4. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler 16
3.5. Biyokimyasal Analiz 16
3.6. İstatistiksel Analiz 21

4. BULGULAR 22

5. TARTIŞMA 26

6. SONUÇ ve ÖNERİLER 31

7. KAYNAKLAR 32

8. EKLER 36

EK A: Etik Kurul Kararı 21

9. ÖZGEÇMİŞ 37

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-CCP	Anti-sitrüline protein antikorları
ALI	Akut akciğer hasarı
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
CD4 T hücreler	Bağışıklık sisemi hücreleri
CD163	CD163 geni tarafından kodlanan bir protein
COX-2	Siklooksijenaz 2
CRP	C reaktif protein
DAS	Hastalık aktivite skoru
DAS-28	Hastalık aktivite skoru- 28
DİF	Distal interfalenjiyal
DM	Diyabet hastalığı
ELISA	Enzim bağlı immünosorbent deneyi
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
HPCL	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HT	Hipertansiyon
IFN-γ	İnterferon gama
Ig	İmmünglobulin
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
İL-1β	İnterlökin 1 beta
İL-6	İnterlökin 6
İL-8	İnterlökin 8
JIA	Juvenil iiopatik artrit
KAH	Koroner arter hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDH	Laktat dehidrojenaz
MKF	Metakarpofalenjiyal
MTF	Metatasofalenjiyal
NP 1 veya NPTX 1	Nöral pentraxin 1
NP 2 veya NPTX 2	Nöral pentraxin 2
NPR	Nöral pentraxin reseptör
NPT	Neopterin

NSAİİ	Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar
PCT	Prokalsitonin
PİF	Proksimal interfalenjiyal
PTX 3	Pentraxin 3
RA	Romatoit artrit
RF	Romatoit faktör
SAP	Serum amiloid P
TNF-α	Tümör nekroz faktör- alfa

ÇİZELGE ve ŞEKİL DİZİNİ

Çizelge 3.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler
Şekil 3.1. Neopterin standart grafiği
Şekil 3.2. Neopterin 100 ng/ml standart kromatogramı
Şekil 3.3. Neopterin 50 ng/ml standart kromatogramı
Şekil 3.4. Neopterin 6,25 ng/ml standart kromatogramı
Şekil 3.5. Neopterin 27,0 ng/ml örnek kromatogramı
Şekil 3.6. Neopterin 44,0 ng/ml örnek kromatogramı

Çizelge 4.1. Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı
Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri
Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol grubunun özgeçmiş özellikleri
Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol grubunun serum PTX 3 ve NPT düzeyleri
Çizelge 4.5. Kontrol grubuna ait parametreler arasındaki korelasyonlar
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama serum PTX 3 düzeyleri
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama serum NPT düzeyleri

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Romatoit Artritli Hastalarda Serum Pentraxin 3 ve Neopterin Düzeyleri

Sabri EKİN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2018

Romatoit artrit (RA), etiyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya populasyonunda en sık görülen inflamatuvar artrit olup laboratuvar değerlendirmelerinde tanı amaçlı spesifik bir belirteci bulunmamaktadır. Pentraxin ailesinden olan Pentraxin 3 (PTX 3)' ün çeşitli inflamatuvar hastalıklarda rol aldığı bilinmektedir. Neopterin (NPT), pteridin ailesindendir ve yapılan bazı çalışmalarda inflamatuvar hastalıklarda arttığı gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniği' ne başvuran RA tanısı almış hastalarda ve sağlıklı bireylerde serum Pentraxin 3 ve Neopterin testlerinin RA hastalığı ile ilişkisi olup olmadığı amaçlanmıştır.

Hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan numunelerde serum PTX 3 düzeyleri ELISA yöntemi ile ve NPT düzeyleri ise kromatografi yöntemi ile analiz edildi. Hasta grubunun serum PTX 3 (4,19 ± 1,01) ve NPT düzeyleri (25,99 ± 7,24), kontrol grubunun serum PTX 3 (2,23 ± 0,39) ve NPT (9,55 ± 0,74) düzeylerine göre önemli düzeyde yüksek bulundu ($P<0.01$).

Sonuç olarak RA hastalarında serum PTX 3 ve NPT düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada romatoid artrit ile serum PTX 3 ve NPT değerleri arasında bir ilişki olduğunu önermekteyiz. Bu sonuçların hastalığın takibi açısından önemli bir belirteç olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Neopterin; Pentraxin 3; Romatoit Artrit

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Serum Pentraxin 3 and Neopterin Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis

Sabri EKİN
Department of Medical Biochemistry

MASTER THESIS / KONYA-2018

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease and it's etiology exactly unknown. Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory arthritis in the world population and there is no specific diagnostic marker in laboratory tests. It is known that, Pentraxin 3, which belongs to Pentraxin family, has a role in inflammatory diseases. Neopterin belongs to pteridin family and It has been reported by researchers that Neopetrin level rise in inflammatory diseases.

The aim of this study was to determine whether serum Pentraxin 3 and Neopterin tests were associated with RA. For this purpose, Neopterin and Pentraxin 3 values were compared with healthy people and patients with RA who were admitted to the Rheumatology Clinic of Selcuk University Medical Faculty.

Serum PTX 3 levels were analyzed by ELISA method and NPT levels were analyzed by chromatography method from blood samples collected from patients and healthy individuals. Serum PTX 3 (4.19 ± 1.01) and NPT levels of the patient group (25.99 ± 7.24) was higher than results of control group with level of PTX (32,23 ± 0,39) and (NPT 9,55 ± 0,74). These results were systematically significant ($P<0.01$).

As a result, serum PTX 3 and NPT levels were higher in RA patients compared to healthy individuals. Our study suggest that there is relation between PTX and NPT levels with RA. These results thought to be an important marker for monitoring of the disease.

Keywords:, Neopterin; Pentraxin 3; Rheumatoid Arthritis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoit Artrit (RA), dünya nüfusunun yaklaşık olarak % 0.5- 1' ini etkileyen, ilk olarak eklemleri tutan, tekrarlayan, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır.

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen hastalığa çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın tanısını koymak için hastalığa spesifik laboratuvar bulgusu olmadığından, bazı laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme ile klinik bulgular üzerinden tanı konulabilmektedir. Bu bulgular "Amerikan Romatoloji Cemiyeti "tarafından 1987' de RA için geliştirdiği gözden geçirilmiş sınıflama kriterleridir ve bu kriterlere göre hastalığın tanısı konulabilmektedir.

Biyokimyasal belirteçler genellikle normal olmayan bazı biyolojik durumların objektif göstergeleri olan belirteçlerdir (Veytsman ve Baranova 2015). Pentraxin ailesi kısa ve uzun pentraxin olmak üzere iki gruba ayrılır (Alessi ve ark 2009, Deban ve ark 2011). Pentraxin 3 (PTX 3) uzun zincirli pentraxin ailesinin ilk üyesidir ve endotel hücreler, dendritik hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, makrofaj, adipositler ve lökositlerden salınır (Alles ve ark 1994, Abderrahim-Ferkoune ve ark 2003, Doni ve ark 2003, Garlanda ve ark 2005).

Pteridinler, biyolojik bir materyalden ilk olarak 1889 yılında izole edilmiştir (Haavik 1989). Kimyasal yapısından dolayı pteridin sınıfına giren (Millner ve ark 1998) ve pirizano pirimidin bileşiği olan neopterin (NPT), T hücreler tarafından üretilen İnterferon-gama (IFN-γ)' ya yanıt olarak aktive olan monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenir (Shady ve ark 2015).

Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji kliniğine başvuran Romatoit Artrit hastalarının rutin takip amaçlı alınan kan örneklerinden artan serumlarında ve sağlıklı gönüllülerin serumlarında Pentraxin 3 ve Neopterin düzeylerinin ölçülerek Romatoit Artrit hastalığı ile Pentraxin 3 ve Neopterin düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoit Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoit artrit (RA), ilk olarak eklemleri tutan, tekrarlayan, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (Delibaşı ve Özaslan 2015). Sıklıkla eklem hasarı ve fiziksel sakatlık ile sonuçlanan RA, kronik inflamatuvar artritin en yaygın şeklidir (Shah ve Clair 2015). Sistemik bir hastalık olduğundan dolayı yorgunluk, deri altı nodüller, akciğer tutulumu, perikardit, periferal nöropati, vaskülit ve hematolojik anormallikler gibi çeşitli ekstra artiküler bulgularla sonuçlanabilen RA' da (Shah ve Clair 2015), Romatoit faktör (RF) değeri yüksek olur (Delibaşı ve Özaslan 2015).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Genetik

RA prevelansı birçok populasyonda nispeten sabittir (Silman ve Pearson 2002). Dünya populasyonunun yaklaşık olarak % 0.5- 1' ini etkiler (Shah ve Clair, Kelley ve ark 2009) ve diğer birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (Shah ve Clair 2015).

RA gelişimindeki riskin % 50' sinin genetik faktörlerle ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir (Barış 2014) ve RA' nın oluşumunda ve şiddetinde genetik faktörlerin, 30 yılı aşkın bir süredir payı olduğu kabul edilmiştir. Bir hastanın birinci derece akrabasının RA tanısını paylaşması olasılığı genel populasyondan 2-10 kat daha fazladır (Shah ve Clair 2015). RA prevalansının dünya genelinde % 0.5-1 olmasına karşın bazı bölgelerde bu durum değişmektedir. Pima Kızılderilileri' nde % 5.3 ve Chippewa Yerlileri' nde % 6.8 gibi yüksek bir RA yaygınlığı bildirilmiştir. Buna karşılık, Çin ve Japonya populasyonlarında RA prevelansının düşük olduğu bildirilmiştir. Bu veriler hastalık riskinde genetik rolü desteklemektedir. (Silman ve Pearson 2002).

RA patogenezinde genetik yatkınlığa ek olarak bir dizi çevresel faktör de rol oynamaktadır ve bu çevresel faktörlerin en önemlisi sigaradır (Shah ve Clair 2015). Sigara, belirli populasyonlarda seropozitif RA için en iyi tanımlanmış çevresel risk faktörüdür (Kelley ve ark 2009, Fauci ve Langford 2013). Özellikle sigara içen

kadınların RA riski 2,5 daha fazladır (Shah ve Clair 2015). Antijenleri T veya B lenfositleri aktive ederek RA' yı başlatan çevresel etkiler belirsizliğini korumaktadır (Barış 2014).

2.1.3. Etiyoloji

RA' nın nedeni, yoğun çalışmalara rağmen bilinmemektedir (Kelley ve ark 2009). Serolojik veriler, sitomegalovirüs, proteus, mycoplasma ve mikrobakteriler de dahil olmak üzere birtakım diğer varsayılan infeksiyöz tetikleyiciler ile ilişkisi konusunda kesin bir kanıt sunmamıştır (Hochberg ve ark 2010). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler hastalığın ilerlemesine, gelişmesine ve kronikleşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Barış 2014).

2.1.4. Patoloji

RA' nın patolojik özellikleri, sinoviyal inflamasyon ve proliferasyon, fokal kemik erozyonları ve eklem kıkırdağının incelmesidir. Normal olarak ince bir bağlayıcı tabakası olan sinoviyal membran eklem yüzeylerini, tendon kılıflarını ve bursayı kaplar. RA, sinoviyal dokuyu, kemiği ve kıkırdağı etkiler (Shah ve Clair 2015). Sinoviyal lenfositler tarafından salgılanan IgG' ye karşı RF (IgM tipinde antikor) üretilir. Alternatif kompleman yolu uyarılması sonucu sinoviyum veya kıkırdakta immün kompleksler oluşur ve inflamatuvar cevabın uyarılmasıyla artrit oluşur (Delibaşı ve Özaslan 2015). Histolojik olarak sinoviyal dokunun inflamasyonu sonucu tutulum olan eklemlerde; sinoviyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu, sinoviyumda perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonunu oluşturan CD4 T hücreler, plazma hücreleri ve makrofajlar, artmış vaskülarite (anjiyogenezis nedeni ile), eklem mesafesinde ve sinoviyal yüzeyde organize fibrin kümeleri ve nötrofiller, kronik sinovitis görülür (Barış 2014).

2.1.5. Klinik Bulgular

Genel Bulgular

RA' da ilk belirtiler sistemik veya eklemsel olabilir. Bazı kişilerde eklem rahatsızlığından önce ateş, terleme, iştahsızlık, kilo kaybı, anksiyete, yorgunluk, halsizlik, yaygın kas iskelet ağrısı, şişkin eller gibi spesifik olmayan şikayetler olabilmektedir (Kelley ve ark 2009, Delibaşı ve Özaslan 2015)

Eklem Bulguları

RA hastalarında eklem ağrıları evrenseldir. Genellikle simetrik deformatif poliartrit şeklinde gelişen RA' da artrit şişlik, ısı artışı ve hassasiyet ile karakterize bir durumdur. Sabah sertliğinin olduğu durumlarda etkilenen eklemler; PİF, MKF, MTF, el bilekleri, omuzlar, dirsekler, dizler, kalça ve ayak bilekleridir (Delibaşı ve Özaslan 2015, Hochberg ve ark 2010). En sık tutulan eklemler; PİF, MKF ve el bilekleridir. DİF eklem tutulumu korunmuş olmasına karşın RA ile birlikte görülen osteoartrit belirtisidir (Delibaşı ve ark 2015, Shah ve Clair 2015).

RA hastalığında;

- Temporamandibular eklem tutulumu
- Atlantoaksiyal subluksasyon
- Popliteal kistler
- Kriko-aritenoid eklem tutulumu ve buna bağlı dispne, ses kısıklığı
- Düğme iliği deformitesi
- Kuğu boynu deformitesi
- Bileğin radial, parmakların ulnar deviasyonu gibi etkiler kronik olarak sayılabilir (Delibaşı ve Özaslan 2015)

Eklem Dışı Bulgular

RA hastalığında eklem dışı bulgular sık görülür (Delibaşı ve Özaslan 2015). Hastalık sürecinde kilo kaybı ve yorgunluk gibi belirtiler eklem belirtilerini gölgede bırakacak derecede ağır basmaktadır (Hochberg ve ark 2010). Eklem dışı kimi belirtiler hastalık aktivitesini gösterir ve tek başına tedavi gerektiren morbidite kaynağı olabilirler (Akar 2013)

RA hastalarının % 20-30' u arasında görülen romatoit nodüller, ekstansor yüzeylerde, mekanik baskıya maruz kalan alanlarda ve eklem çevresinde gelişir. Bununla beraber meninksler ve plevra dahil hemen bütün bölgelerde bulunabilirler (Akar 2013). En sık oksiput bölgesi, el sırtı ve dirsekte olekranon altında görülür. Aynı zamanda sklera, akciğer ve kalpte de bulunabilirler (Delibaşı ve Özaslan 2015). Metotreksat tedavisi alan bazı hastalarda nodül sayısı artabilmektedir (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013) .

Plevrapulmoner belirtiler arasında plevrapulmoner nodüller, intertisyel fibroz, plevral hastalık, arterit ve pnömoni görülebilir (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013) ve erkeklerde daha sık görülür (Akar 2013). Plevrit hastalığı semptomatik olarak sık olmamakla birlikte otopside sıklıkla kanıtı görülmektedir. Pulmoner nodüller kümeler halinde veya tek başlarına bulunabilirler (Akar 2013). Nadir de olsa hastalarda pulmoner hipertansiyon görülebilir (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013).

Romatoit vaskülit, hastalığı şiddetli ve RF değeri yüksek olan hastalarda görülür ve hemen tüm organ sistemlerini etkiler. Romatoit vasküliti şiddetli olan hastalarda cilt ülserleri, cilt nekrozu, iç organlarda infarktüs, mononöritis multipleks ve polinöropati görülür (Akar 2013). Periferik nöropatiye yol açan damar vasküliti en sık görülen vaskülit olup iskemik ülserasyon ve nadir olarak nekrotizan vaskülit tipleri hastalarda görülen tiplerdir (Delibaşı ve Özaslan 2015).

RA hastalarında kardiyak tutulum tipi olarak en sık perikardit gösterilebilir (Delibaşı ve Özaslan 2015). Yapılan otopsi vakaların % 50' sinde asemptomatik perikardit gözlemlenmiştir (Akar 2013). Bu hastalarda perikard sıvısındaki glukoz konsantrasyonu ve kompleman düşükken, Ig ve LDH düzeyleri yüksektir (Delibaşı ve Özaslan 2015). Hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak RA ile kardiyovasküler ölüm ve konjestif kalp yetmezliği insidansında artış gösterilmiş ve hastalıklara göre insidans, antiinflamatuvar tedavi ile azaltılabilmektedir (Akar 2013).

Nörolojik bulgularda sık karşılaşılan, median sinir sıkışmasına bağlı karpal tünel sendromudur. Tibial sinir sıkışmasına bağlı tarsal tünel sendromu gelişir (Delibaşı ve Özaslan 2015).

Göz bulguları arasında en sık görülen sjöngren sendromudur ve hastaların % 15-20' sinde keratokonjuktivitis sikka ile birlikte görülebilir. Episklerit, ağır olmayan ve geçici bir bulgu olmasına karşın sklerit, gözün daha derin katlarında, ciddi inflamatuvara neden olur (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013).

Hastaların % 1' inden az oranda görülen Felty sendromu RA, nötropeni ve splenomegaliden oluşur (Shah ve Clair 2015). Bu hastalarda RA' nın sistemik bulguları ve subkutan nodüller mevcut olup çoğu zaman RF değeri yüksektir ve nötropeni sonucu infeksiyon sık görülür (Akar 2013).

Sekonder osteoporoz, romatoit tutuluma bağlı sık gelişen bir durumdur ve hastalık, kronik steroid (glukokortikoid) kullanımıyla kötüleşebilir (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013). Steroid tedavisi bu hastalarda kemik kitle kaybına sebep olabilmektedir (Akar 2013).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Bir çok sistemik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi RA hastalığı, spesifik olmayan artmış CRP ve ESH gibi belirteçlerle kendini gösterir (Shah ve Clair 2015). RA hastalarının hemen tümünde ESH ve akut faz reaktanı olan CRP, eklem hasarı ve hastalık aktivitesine bağlı olarak artış gösterir (Akar 2013). RA hastalığının teşhisinde önemli yer tutan serum RF ve anti-CCP antikorlarının tespiti diğer hastalıklardan ayrılmasında önemli yer tutmasına karşın tam olarak teşhise yönelik spesifik testler değildir ve RA' nın ortaya çıkmasıyla birlikte diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla birlikte tespit edilebilir (Shah ve Clair 2015). Bu nedenle RA tanısı için spesifik bir test yoktur (Akar 2013). RA hastalarının % 80' inde RF değeri pozitiftir (Delibaşı ve Özaslan 2015). Fakat RF varlığı teşhis için zayıftır ve sağlıklı bireylerin % 5' inde bulunduğu için RA tanısı konmaya yeterli değildir (Akar 2013). RF değeri, klinik bulgular olan hastalarda doğru tanı konması ve yüksek RF değeri hastalık riskini belirlemede kullanılabilir (Akar 2013).

RA tanısında kullanılan anti-CCP, RF' den daha spesifik olmasına rağmen hastalık teşhisi için spesifitesi % 100 değildir. Anti-CCP, RF pozitif olan hastalarda görülür. Ayrıca RF negatif olduğu durumlar da görüldüğü tespit edilmiştir. Anti-CCP' nin RF hastalığında RF' ye göre daha özgül ve duyarlı olduğundan RA hastalığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. (Akar 2013). Fakat yine de hastalık teşhisi için yeterli değildir. Diğer laboratuvar testleri arasında hastalarda lökosit sayısı normal veya yüksek, trombositoz ve eozinofili olabilir. Elektroforezde alfa 2- globulin yüksek iken albuminin düşük olduğu belirtilmiştir (Delibaşı ve Özaslan 2015).

Hastalığın teşhisi için sinoviyal sıvı analizinde her ne kadar inflamatuvar artrit varlığı doğrulansa da spesifik bulgu mevcut değildir (Akar 2013).

2.1.7. Radyolojik Değerlendirme

RA hastalığının erken dönemlerinde, radyolojik değerlendirme büyük oranda tanıya yardımcı olmadığı görülmüştür (Akar 2013). En erken radyolojik bulgu fizik muayene ile de tespit edilebilen eklem efüzyonu ve yumuşak doku şişkinliğidir (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013). Hastalığın ileri dönemlerinde eklem aralığında daralma, artiküler kıkırdak harabiyeti, sinoviyum yerlerinde ve kıkırdak etrafındaki kemiklerde erozyonlar, subluksasyon ve ligament gevşekliği görülür (Delibaşı ve Özaslan 2015).

2.1.8. Tanı

RA tanısı, belirtiler ve şikayetler bireye göre değişiklik gösterdiğinden dolayı geç konabilir (Akar 2013). Fonksiyonel sakatlığın en önemli nedeni hastalığın erken dönemlerinde eklem iltihabına bağlı hasardır (Shah ve Clair 2015). Tüm ekstremitelerde büyük ve küçük eklemleri tutan, simetrik inflamatuvar poliartrit, hastalığın inflamatuvar özelliğini gösteren sabah sertliği, subkutan nodüller, RF ve anti-CCP antikorları, radyolojik bulgularda etkilenen eklemin çevresinde erozyon ve demineralizasyon varlığı tanı koymayı doğrular niteliktedir. Kesin tanıda RA dışındaki diğer inflamatuvar hastalıkların eliminasyonu önemlidir. Hastalığın tanısı için kullanılan RF, anti-CCP, ESH ve CRP gibi belirteçler kesin tanı için yetersiz kalmaktadır (Akar 2013).

1934 yılında kurulan Amerikan Romatoloji Cemiyeti, 1987' de RA için sınıflama kriterleri belirlemiştir. Kriterler şunlardır:

- Eklem ve eklem çevresinde bir saat süren sabah sertliği
- Üç veya daha fazla eklemde artrit (PİF, MKF, bilek, dirsek, diz)
- El bileklerinde artrit (MKF, PİF, el bileği)
- Simetrik artrit
- Romatoit nodüller,
- Anormal düzeydeki RF yüksekliği
- Radyolojik değişiklikler (tutulan eklemlere komşu bölgelerde kemik dekalsifikasyonu ve el bileği grafilerinde erozyonlar)

Bu kriterlere göre; iki veya daha fazla klinik tanısı olan hastalar dışlanmamakla beraber, bu yedi kriterden dördü veya daha fazlası pozitifse, RA hastası olarak sınıflandırılabilmektedir (Arnett ve ark 1988).

2.1.9. Tedavi

RA tedavisini en çok etkileyen değişken, genel iltihap yükünü yansıtan hastalık aktivitesinin şiddetidir (Shah ve Clair 2015). Tedavide amaç, inflamasyonun azaltılması, ağrının hafifletilmesi, eklem yapılarının korunması, sistemik tutulumun kontrol altına alınması ve fonksiyonların idame ettirilmesidir. Tedavi uygulamaları palyatif yaklaşımlar olarak görülmeli ve tedavideki temel amaç hastalığın belirti ve bulgularını hafifletmek olmalıdır (Akar 2013).

Medikal tedavide NSAİİ' ler; COX-2 inhibitörleri ve salisilatlar yaygın olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar semptomatik etkili olmasına rağmen hastalığın ilerlemesini engellemezler. Steroidlerin düşük dozda semptomatik etkileri vardır. Kemik erozyonlarını önleyici etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Eklem içinde geçici lokal etki sağlayan steroidler, tekrarlı kullanımlarında dejeneratif artrite yol açabilmektedir. Etkisi geç ortaya çıkan fakat hastalığın ilerleyişini önlemede etkili olan modifiye edici ilaçlar temel tedavi ilaçları olarak bilinirler ve akut faz yanıtı düzeylerini azaltıcı etkileri vardır. Sık kullanılan modifiye edici ilaçlar; metotreksat, sulfasalazin ve hidroksiklorokindir. Bunlar dışında nadiren kullanılan altın tuzları ve D-penisilamin diğer modifiye edici ilaçlardır. Eklemlerdeki ilerleyici hasarı yavaşlatmada kullanılan biyolojik ajanlar; TNF-α nötralize edici ilaçlar (etanercept, adalimumab, infliksimab), B hücrelerini uzaklaştıran ilaçlar (rituksimab), IL-1 nötralize ediciler (anakinra) ve T hücresini aktive edici etkiye sahip (abatasept) ilaçlardır. Bazı hastalarda hastalık sürecini hafifletmede etkili olan immunsupresif ilaçlar ise siklosporin, leflunomid, siklofosfamid ve azotioprindir. İmmunsupresif amaçlı kullanılan ilaçlar romatoit vaskülit tutulumunda kullanılmaktadır (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013).

2.2. Biyokimyasal Belirteçler

Biyokimyasal belirteçler, kan ve/veya diğer vücut sıvılarında bulunan (Sönmezer ve Tülek 2015), patolojik süreçler ve terapötik müdahaleye karşı farmakolojik tepkiler dahil olmak üzere, genellikle normal olmayan bazı biyolojik durumların objektif göstergeleri olan belirteçlerdir (Veytsman ve Baranova 2015).

Genellikle serum ve idrar gibi standart biyolojik sıvılar tercih edilerek kullanılan belirteçler hızlı, doğru, basit ve ucuz bir şekilde ölçülebilmelidir (Jain 2010).

İdeal bir biyokimyasal belirteç belli bir hastalık veya hastalık durumu ile özel olarak ilişkilendirilmeli ve benzer fizyolojik koşulları ayırt edebilmelidir (Jain 2010). İnfeksiyon alanında biyokimyasal belirteç, infeksiyon hastalığıyla pozitif korelasyon göstermeli, kanda uzun süre kalmalı, hastalığın seyrini ve prognozunu belirtmeli aynı zamanda terapötik kararları kolaylaştırmalıdır (Jain 2010).

İnflamasyon markırı olarak yaklaşık 178 biyobelirteç tanımlanmış olup sık kullanılanlar şunlardır:

- C-Reaktif Protein (CRP)
- Prokalsitonin (PCT)
- Pentraxin 3
- İnterlökin-1β
- İnterlökin-6
- İnterlökin-8
- İnterlökin-10
- Adrenomedullin (ADM)
- Neopterin (Pierrakos ve Vincent 2010, Sankar ve Webster 2013).

2.2.1. Pentraxin 3

Pentraxin ailesi kısa ve uzun pentraxin olmak üzere iki gruba ayrılır (Alessi ve ark 2009, Deban ve ark 2011). Pentraxin 1 olarak da adlandırılan C-reaktif protein (CRP) ve Pentraxin 2 olarak da adlandırılan Serum Amiloid P (SAP), pentraxin ailesinin kısa zincirli üyeleridir (Lu ve ark 2012). CRP ve SAP infeksiyon ve doku hasarı boyunca inflamasyon sitokinleri olan İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör (TNF) ve İnterlökin-1β (IL-1β)' nın uyarılmasıyla hepatositlerden salgılanırlar (Lech ve ark 2013)

C-reaktif protein (CRP), 1930' larda insan serumunda tanımlanan akut faz proteinlerin prototipik üyesidir (Tillett ve Francis 1930). İnfeksiyonun başlamasını

izleyerek 4-6. saatlerde salınmaya başlar; her 8 saatte bir ikiye katlanarak 36-50.saatlerde en yüksek düzeyine ulaşır (Povoa 2002). CRP düzeyleri travma, yanık, akut pankreatit, inflamatuvar hastalık, myokard infarktüsü ve malignite nedeniyle yükselebilir (Povoa 2002, Pepys ve Hirschfield 2003).

Endotel hücreler, dendritik hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, makrofaj, adipositler ve lökositlerden salınan Pentraxin 3 (PTX 3) (Alles ve ark 1994, Abderrahim-Ferkoune ve ark 2003, Doni ve ark 2003, Garlanda ve ark 2005), uzun zincirli pentraxin ailesinin ilk üyesidir. Pentraxin 3' ten sonra tanımlanan uzun pentraxin üyeleri, Nöral Pentraxin 1 (NP 1 veya NPTX 1) (Omeis ve ark 1996), Nöral Pentraxin 2 (NP 2 veya NPTX 2) (Hsu ve Perin 1995) ve trans membran protein olan Nöral Pentraxin Reseptör (NPR)' dür (Dodds ve ark 1997). CRP ve SAP' ı içeren kısa petraxinler iki ekzonda düzenlenir ve kromozom 1' de bulunurlar (Lech ve ark 2013). PTX3 geni ise kromozom 3 band q25' te yerleşmiş, 3 ekzon ve 2 introndan meydana gelmiştir (Breviario ve ark 1992, Inforzato ve ark 2012).

Plazma/serum PTX 3 konsantrasyonu endotoksik şok, sepsis, meningokokal hastalıklar, pulmoner tüberküloz, dang virüsü infeksiyonu gibi infeksiyonlarda yükseldiği gözlemlenmiştir (Azzurri ve ark 2005, Mairuhu ve ark 2005, Sprong ve ark 2009, Mauri ve ark 2010, Moalli ve ark 2011).

Bazı klinik durumlarda özellikle klasik biyomarkırlarla PTX 3 kombinasyonu tanı konulmasını daha da kolaylaştırır. Son zamanlarda PTX 3' ün bir biyokimyasal belirteç olabileceğini destekleyen bir takım çalışmalar olmuştur (Yaman ve ark 2015).

Hollan ve ark 2010' da koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalar içinde inflamatuvar romatizmal hastalığı olan ve olmayan hastaların serum PTX 3 düzeylerini karşılaştırmışlar ve KAH ile ilişkisini araştırmışlar. Araştırmaya KAH tanısı almış ve inflamatuvar romatizmal hastalığı olan 69 hasta, inflamatuvar romatizmal hastalığı olmayan 53 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olan 30 birey dahil edilmiştir. KAH' ı bulunan inflamatuvar romatizmal hastaların, inflamatuvar romatizmal hastalığı olmayan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre ortalama serum PTX 3 düzeyleri daha yüksek bulunmuş, inflamatuvar romatizmal hastalarda yüksek serum PTX 3 seviyeleri, bu hastalarının yüksek kardiyovasküler riski ile ilişkili olabileceği savunulmuştur. PTX 3' ün inflamatuvar romatizmal hastalarda

kardiyovasküler hastalığın şiddeti için bir biyolojik belirteç olarak kullanılabiliceğini belirtmişlerdir (Hollan ve ark 2010).

Akut akciğer hasarı (Acute Lung Injury; ALI) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) akciğerleri kapsayan, doğal bağışıklık ve diğer inflamasyon mekanizmalarının ani bir şekilde harekete geçirilmesiyle karakterizedir. PTX 3' ün ARDS hastalarında yükseldiği rapor edilmiştir (Mauri ve ark 2008). Ahıskalıoğlu ve ark 2015'te yaptıkları çalışmada PTX 3 seviyelerinin akciğer hasarı ve hayatta kalma arasında önemli bir ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu bağlamda yaptıkları çalışmada ALI/ARDS hastalığının erken dönemlerinde yükselen PTX 3' ün etkisini incelemek, diğer inflamasyon göstergeleri olan TNF-α, IL-1β ve CRP ile karşılaştırıp tedavi sonrasında bu belirteçlerin değişimini gözlemlemeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda artmış PTX 3 düzeylerinin birincil ALI/ARDS tanısı konmuş hastalarda akciğer hastalığı şiddeti ve hastalığın klinik seyri ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. PTX 3' ün yüksek düzeylerde seyretmesi mortalite ile ilişkili olup diğer biyokimyasal belirteçler olan CRP ve WBC ile güçlü bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Ahiskalioglu ve ark 2015).

Weitoft ve ark 2016 yılında yaptıkları çalışmada otoantikoru bulunan ve bulunmayan RA' lı hastaların sinoviyal sıvı ve serumdaki PTX 3 konsantrasyonlarını ölçmüş ve seropozitifli RA' lı hastalarda sinoviyal sıvıdaki PTX 3 değerlerinin seronegatifli hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek, buna karşın serum PTX 3 değerlerinde farklılık olmadığını gözlemlemişlerdir (Weitoft ve ark 2016).

Kardiyovasküler hastalıklarda (KVH), doğal bağışıklık sistemi önemli rol oynamaktadır ve pentraxin ailesi doğal bağışıklık sistemin kritik bileşenlerini oluşturmaktadır (Liu ve ark 2011). Son zamanlarda artmış plazma PTX 3' ün kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Peri ve ark 2000, Latini ve ark 2004, Kotooka ve ark 2008, Suzuki ve ark 2008, Matsui ve ark 2010, Liu ve ark 2011). Bu çalışmalara dayanarak Liu ve ark 2011' de yaptıkları araştırmada artmış plazma PTX 3' ün kardiyovasküler risk faktörü olduğunu ve KVH' nin tedavisinde ve önlenmesinde PTX 3' ün etkili olabileceğini belirtmişlerdir (Liu ve ark 2011).

Kahlow ve ark 2016 yılında yaptıkları çalışmada RA' lı hastalarda hastalık aktivitesini ve/veya subklinik aterosklerozu yansıttığını belirlemek için serum PTX 3 düzeylerini incelemiş ve çalışma sonucunda serum PTX 3 değerleri obez olmayan RA' lı hastalarda, obez olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kahlow ve ark (2016) bu çalışma sonucunda PTX 3 seviyelerinin RA' lı hastalarda inflamatuvar sürecini yansıtmadığını, obez olmayan RA' lı hastalarda aterojenez sürecinde koruyucu bir rol oynayacağını iddia etmişlerdir ve PTX 3' ün insan hastalıkları ile ilgili rolünün açığa kavuşması için daha çok çalışma yapılması gerektiğini savunmuşlardır (Kahlow ve ark 2016).

2.2.2. Neopterin

Pteridinler, biyolojik bir materyalden ilk olarak 1889 yılında izole edilmiştir (Haavik 1989). Kimyasal yapısından dolayı pteridin sınıfına giren (Millner ve ark 1998) ve pirizano pirimidin bileşiği olan neopterin (NPT), T hücreler tarafından üretilen İnterferon-gama (IFN-γ)' ya yanıt olarak aktive olan monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenir (Shady ve ark 2015).

İntraselüler bakteriyel infeksiyonlar esas olarak bağışıklık sistemindeki hücreleri uyarırken, NPT seviyeleri önemli düzeyde yükselir. NPT' nin diğer inflamasyon belirteçleri kombinasyonu ile, ağır infeksiyonların daha iyi izlenebildiği ve prognozun daha iyi değerlendirildiği tespit edilmiştir. Böylece çeşitli hastalıkların patogenezini anlamamıza yardımcı olabileceği, fakat teşhis ve prognoz için diğer sitokinlerle kombinasyonu gelecekte daha çok yoğun çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (Yanchun ve Zhidong 2011).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; otoimmun hastalıklar, infeksiyonlar, maligniteler, allograft reddi, kardiyak ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsünde NPT düzeylerinin anormal düzeyde değiştiği, artmış serum ve üriner NPT seviyelerinin, hücre aracılı bağışıklık ile ilişkili durumları tanı ve prognozda klinik değeri olabileceğini göstermiştir (Berdowska ve Zwirska-Korczala 2001).

RA patogenezinde NPT' nin rolü henüz belirlenememiştir (El-Lebedy ve ark 2017). Aktif RA hastalığı bulunanlarda NPT değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Arshadi ve ark 2013). EL-Lebedy ve ark (2016) RA tedavisi gören hastalarda NPT' nin bir biyokimyasal belirteç olabileceği konusunda araştırma

yapmışlardır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography= HPLC) metoduyla, tedavi gören 120 RA' lı hasta ile 100 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan ölçümlerde, NPT düzeylerinde anlamlı artış gözlemlenmesine karşın hastalık aktivitesi arasında önemli ölçüde korelasyon gözlenmemiştir. El-Lebedy ve ark (2016) bu verilere dayanarak NPT' nin RA'lı hastalarda bir biyobelirteç olduğunu fakat tedavi gören RA' lı hastaların hastalık aktivitesi için bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır (El-Lebedy ve ark 2017).

DAS (Disease Activity Score), şişmiş eklemler, hassas/yumuşak eklemler, akut faz cevabı ve genel sağlık ile ilgili bilgileri birleştiren RA hastalık aktivitesinin klinik bir indeksidir. DAS-28 (Disease Activity Score-28), orijinal DAS'a benzer bir endeks olup, 28 hassas/ yumuşak eklem sayısı, 28 şişmiş eklem sayısı, ESH (Eritrosit Sedinemntasyon Hızı) ve görsel bir analog ölçekte opsiyonel genel sağlık değerlendirmesidir (Fransen ve van Riel 2005). D'agostino ve ark 2013' de erken RA hastalarında plazma NPT konsantrasyonlarını değerlendirmek ve NPT değerlerinini hastalık aktivitesiyle ilişkilendirmek amaçlı bir çalışma yapmışlardır. Birleşik Krallık Ulusal Romatoid Artrit Derneği tarafından önerilen DAS-28 kriterlerine göre 4 gruba ayrılan 27 erken RA' lı hasta grubu ve 38 gönüllü sağlıklı kontrol grubunun bulunduğu bu çalışmada ELISA yöntemiyle NPT ve anti-siklik sitrünilat peptid (anti-CCP) değerleri ölçülmüştür. NPT değerleri RA tanısında kullanılan klasik serolojik belirteçlerle kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda sağlıklı gönüllülerin NPT konsantrasyonu normal değerlerde çıkarken erken RA hastalarının NPT değerleri anlamlı ölçüde yüksek çıkmıştır. D'agostino ve ark (2013) bu çalışma sonucunda erken RA hastalarında artmış NPT değerlerinin bağışıklık yanıtın uyarılmasını gösterebileceğini, DAS-28 ve NPT konsantrasyonları arasındaki iyi korelasyon RA hastalığının değerlendirilmesini kolaylaştıracağını savunmuşlardır (D'Agostino L ve ark 2013).

Abu Shady ve ark 2015 yılında yaptıkları çalışmada juvenil idiopatik artrit (JIA) hastalarında plazma NPT düzeylerini ölçerek NPT düzeylerinin inflamatuvar hastalık ve hastalık aktivitesiyle ilişkisini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda JIA hastalarının NPT değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuş, erken dönem JIA hastalarının NPT düzeylerinin yükselmesi bağışıklık tepkisinin uyarılmasını gösterebileceğini ve NPT 'nin JIA hastalarında inflamasyonu ve

hastalık aktivitesi ile ilgili olarak hassas bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (Shady ve ark 2015).

Arshadi ve ark 2013' te yaptıkları çalışmada 418 RA' lı hasta ve 398 sağlıklı bireyin plazma NPT düzeylerini ölçmüştür. Ölçüm işlemi HPLC yöntemi ile gerçekleştirilmiş, tüm hastaların hastalık aktivitesi DAS-CRP yöntemi ile hesaplanmıştır. RA hastalarında NPT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Aktif hastalığı bulunanların plazma NPT düzeyi artmış, aynı zamanda hastalık aktivitesi parametreleri ile korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak, Arshadi ve ark (2013), NPT'nin RA hastalarında hastalık aktivite skoru analizinde ve arka plan inflamasyonunda hassas bir belirteç olduğunu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (Arshadi ve ark 2013).

Hastaneye yatışın en sık nedenlerden biri olan sepsis, son yıllarda tanı ve tedavideki büyük ilerlemeye rağmen, yüksek mortalite oranı ile karakterize bir hastalıktır. Sepsiste etkili tedavinin en önemli unsurlarından biri tanının erken konmasıdır (Sapa ve ark 2017). Bu önemli bilgilere dayanarak Sapa ve ark 2016' da yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda çözünür CD163 (sCD163)' ün tanısal değerini sepsis belirteci olarak değerlendirmiş, PCT ve NPT ile karşılaştırmıştır. Çalışmada, sepsis tanısına en duyarlı parametrenin NPT olduğu ancak NPT' nin tanısal özelliğe en düşük özgüllüğe sahip olduğunu, NPT ve sCD163' ün sepsis tanısında umut veren parametreler olduğunu belirtmiştir. Sapa ve ark (2016), NTP ve sCD163' ün hastalarda sepsis tanısındaki değeri PCT ile karşılaştırılabilir olabileceği sonucuna varmışlardır (Sapa ve ark 2017).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Grupların Oluşturulması

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu' nun 21.02.2018 tarih ve 2018/69 numaralı etik kurul kararı ile tez projesi olarak onaylanmış ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 18202023 numarası ile desteklenmesine karar verilmiştir.

Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği' ne başvuran Romatoit Artrit tanısı almış 30 hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 30 kontrol grubu şeklinde oluşturulmuştur.

3.2. Örneklerin Toplanması

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler bilgilendirilip onayları alındıktan sonra her birinin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, HT, DM, heredite, sigara, egzersiz) kaydedildi.

Çalışmamızda, RA hastalarının rutin takip amaçlı alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri kullanıldı. Numuneler 3000 rpm, 10 dakika santrifüj yapıldıktan sonra elde edilen serum ependorf tüplere aktarılıp biyokimyasal analiz gerçekleştirilinceye kadar -80 °C' de muhafaza edildi.

3.3. Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler

- PTX 3 ELISA kiti (Sino Gene Clon Biotech Co., Ltd, Çin)
- Standart solüsyonu (1x0,5 ml)
- Standart dilüent solüsyonu (1x1,5 ml)
- Konjugat reaktifi (1x6 ml)
- Numune dilüenti (1x6 ml)
- Kromojen solüsyonu A (1x6 ml)
- Kromojen solüsyonu B (1x6 ml)
- Stop (durdurma) solüsyonu (1x6 ml)
- Yıkama solüsyonu (1x20 ml)
- HPLC kolonu (PhenomenexLuna 5 µm C18, 50x4.6mm, partno: 00b-4041-e0)
- HPLC grade su 2,5 L (Sigma Aldrich, CAS Number: 7732-18-5)

- Asetonitril 2,5 L (Sigma Aldrich; CAS Number: 75-05-8)
- Etanol (Sigma Aldrich; CAS Number: 64-17-5)

3.4. Kulanılan Cihazlar ve Malzemeler

RA hastaları ve sağlıklı bireylerin serum PTX 3 ve NPT analizleri için çizelge 3.1' de gösterilen cihaz ve materyaller kullanılarak yapılmıştır.

Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan cihazlar ve malzemeler

Cihaz	**Marka**
Kromatografi cihazı HPLC (High Performance Liquid Chromatography)	Thermo Ultimate 3000 UHPLC
ELISA cihazı	BMG LABTECH CLARIOstar
Etüv	Memmert UNB 400
Mikroplaka yıkayıcı	Kayto RT-2600
Santrifüj cihazı	Beckman Coulter Allegra^{TM} X-2212
Vorteks	(VortexDragonlab MX-S, Almanya)
Ayarlanabilir Otomatik pipetler	(Brand, Almanya)
Örnek saklama tüpleri	Ependorf marka, 1,5 mL
Hassas terazi	(Radwag AS 220/C/2, Türkiye)
Derin dondurucu	Arçelik (-80 º C)
Distle su cihazı	ELGA purelab option-q

3.5. Biyokimyasal Analiz

Hasta ve sağlıklı bireylerden alınan ve -80 °C' de muhafaza edilen numuneler çalışılmak üzere oda sıcaklığında (20-25 °C) 20-25 dakikalık dinlenme süresinden sonra analiz edilebilir duruma getirildi. PTX 3 Elisa Sandviç yöntemi ile, NPT kromatografik yöntem ile çalışıldı.

PTX 3 Analizi: PTX 3 analizi için PTX 3 ELISA kiti (Sino Gene Clon Biotech Co., Ltd, Çin) kullanıldı.

Çalışma öncesinde -80 °C' de bekletilen numuneler oda sıcaklığında (20-25 °C) 20-25 dakikalık dinlenme süresinden sonra çalışabilir hale gelmesine kadar beklendi ve vortekslendi. PTX 3 düzeyleri, ELISA (Human Pentraxin 3 (PTX 3)

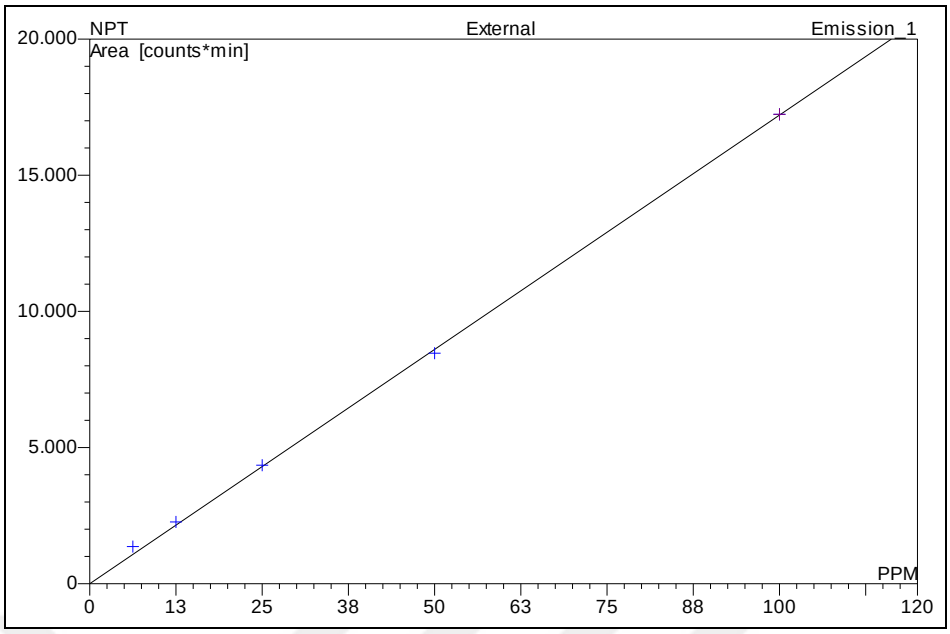
SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd) kiti kullanılarak, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı' nda bulunan BMG LABTECH CLARIOstar cihazında 450 nm dalga boyu ile okundu ve standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak PTX 3 standart grafiğine göre sonuçlar değerlendirildi.

Neopterin Analizi: Neopterin analizi kromatografik yöntem ile HPLC cihazında çalışıldı.

Numuneler -80 °C' den çıkarılıp oda sıcaklığında (20-25 °C) 20-25 dakikalık dinlenme süresinden sonra çalışabilir hale gelene kadar beklendi ve vortexlendi. Her bir numune için 100 µL numune üzerine protein presipitasyonu amacıyla 200 µL etanol eklenerek 1 dakika vortekslendi. 12 000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatan kısmı insert viallere alındı ve 20 µL enjeksiyon volümünde kromatografi cihazına enjeksiyon yapıldı.

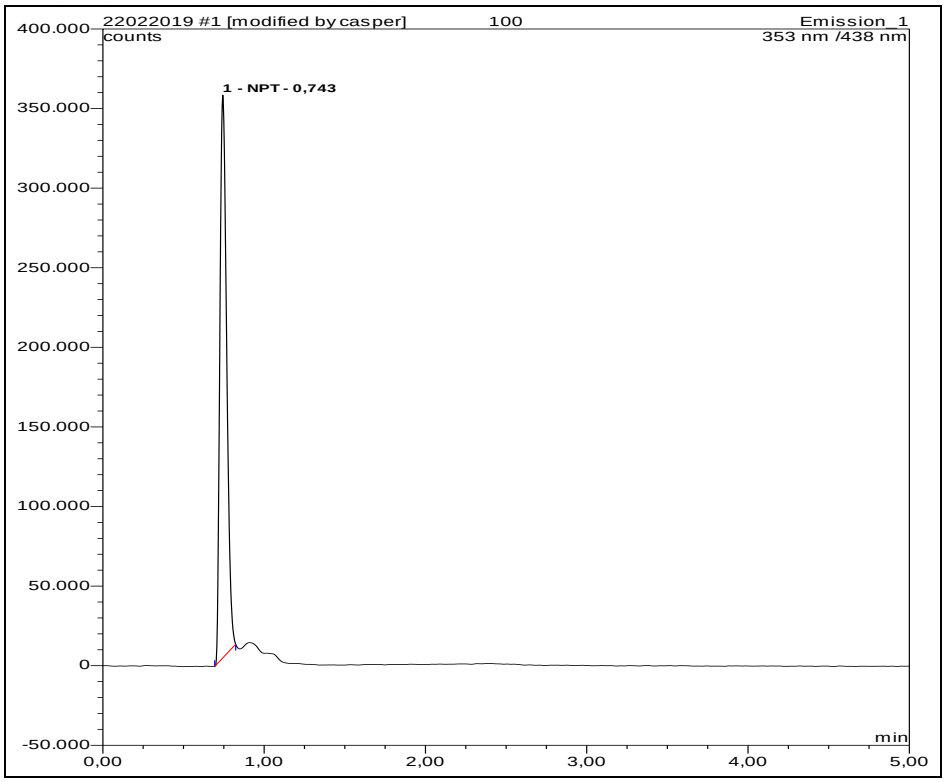
Kromatografik analiz, Thermo Ultimate 3000 UHPLC sistemi ile gerçekleştirildi. Kromatografik ayırım, Phenomenex Luna C18 (50x4.6 mm, parça no: 00b-4041-e0) kolonu ve mobil faz olarak su:asetonitril (99:1, v:v %) karışımı ile izokratik elüsyonla gerçekleştirildi. Kolon fırın sıcaklığı 35 ° C' ye optimize edildi, akış hızı 1.5mL / dakika olacak şekilde ayarlandı. Ölçümler floresan dedektörde 353-438 nm dalga boylarında gerçekleştirildi. Total analiz süresi ise 5 dakikaya ayarlandı.

Neopterin saf standardı 0,05 M NaOH' ta çözülerek ana stok hazırlandı. Daha sonra bu ana stoktan hareketle 100 ng/ml, 50 ng/ml, 25 ng/ml, 12.5 ng/ml, 6.25 ng/ml, 3.12 ng/ml, 1.56 ng/ml, 0.78 ng/ml konsantrasyonlarındaki neopterin çözeltileri hazırlandı. Bu standartlara göre kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 3.1).

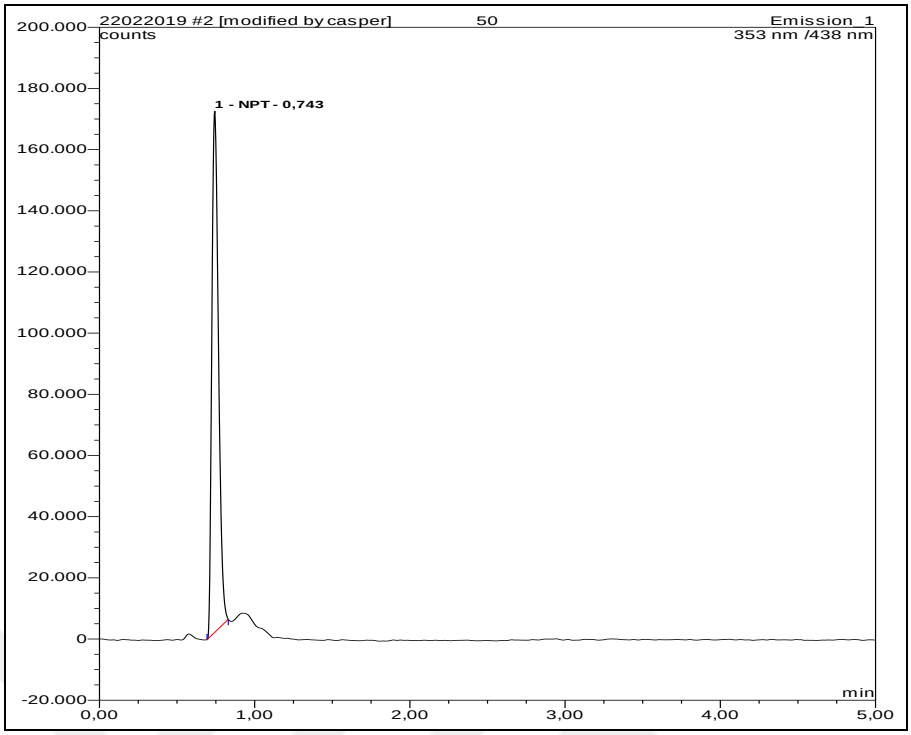


Şekil 3.1. Neopterin standart grafiği

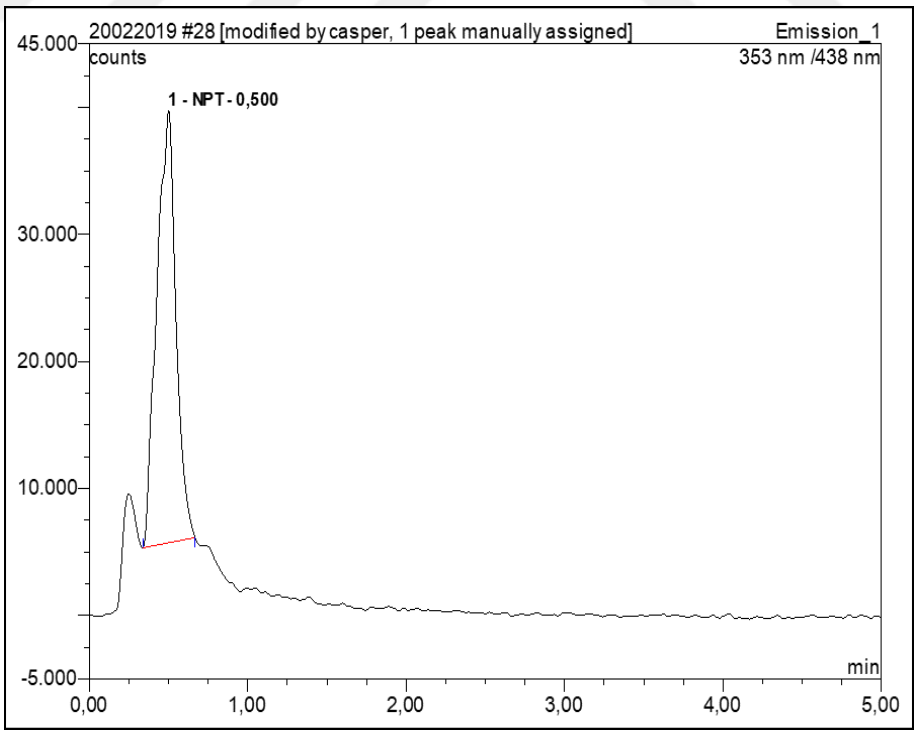
Aşağıda, şekil 3.2, şekil 3.3 ve şekil 3.4 ‘te standart konsantrasyonlarına, şekil 3.5 ve şekil 3.6’ da çalıştığımız numunelere ait örnek kromatogramlar verilmiştir.



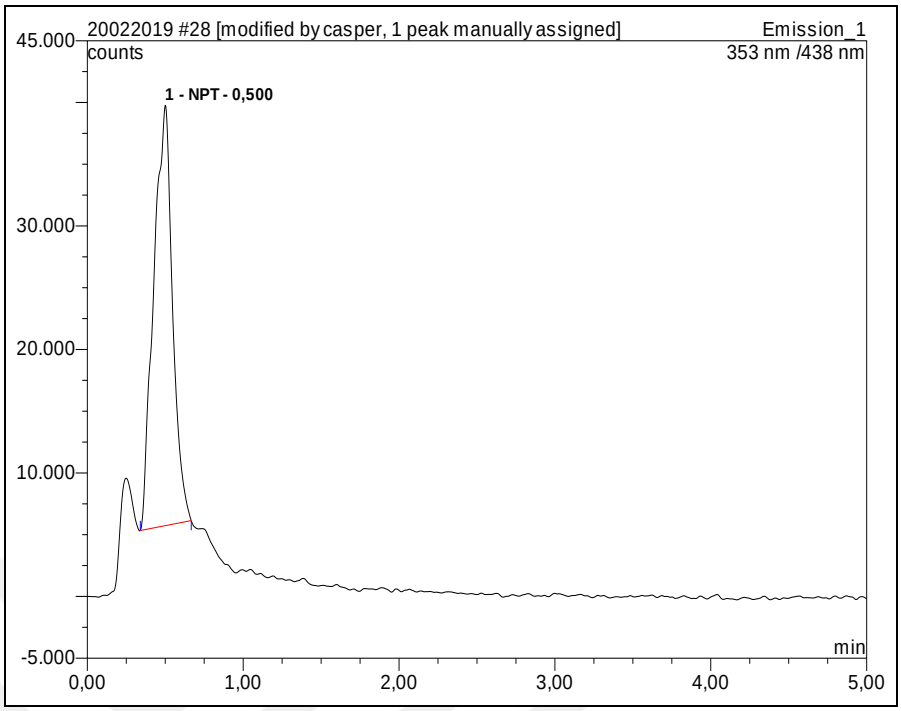
Şekil 3.2. Neopterin 100 ng/ml standart kromatogramı



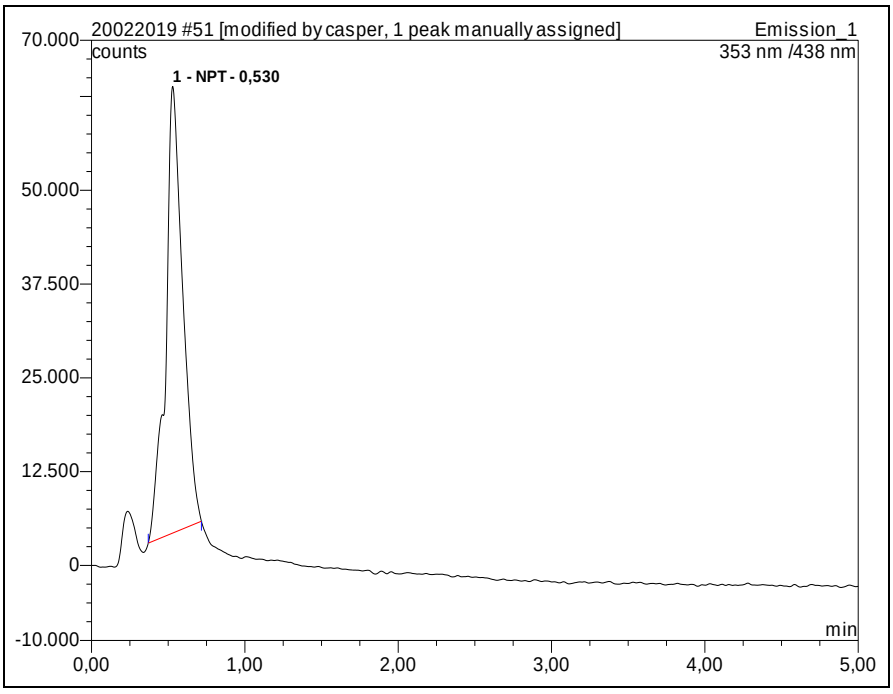
Şekil 3.3. Neopterin 50 ng/ml standart kromatogramı



Şekil 3.4. Neopterin 6,25 ng/ml standart kromatogramı



Şekil 3.5. Neopterin 27,0 ng/ml örnek kromatogramı



Şekil 3.6. Neopterin 44,0 ng/ml örnek kromatogramı

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences (20.0 Veri Analizi SPSS) programı kullanılarak yapıldı. Karşılaştırma yapmak üzere Shapiro Wilk testi kullanılarak, verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığına bakıldı. Shapiro– Wilk testi sonucuna göre p değeri 0,05' ten büyük olanlara Independent t testi; p değeri 0,05' ten küçük sonuç gösterenlere ise Mann Whitney U Testi uygulandı. $p<0,05$ olanlarda ise istatiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu kabul edildi. Shapiro –Wilk testi sonucuna göre p değeri 0,05' ten büyük olanlara Pearson Korelasyon testi kullanılırken p değeri 0,05' ten küçük olanlara ise Spearman' ın korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniğine' ne başvuran ve romatoit artrit teşhisi konulan 30 hasta ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 birey üzerinde yapıldı.

Çalışmaya katılanların çoğunluğunu 39 (%60) kişi ile kadınlar oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan 30 kişilik hasta grubunun 10' u (% 33,3) erkeklerden, 20' si (% 66,6) kadınlardan oluşmaktadır. Çalışmadaki 30 kişilik kontrol grubunun 11' i (% 36,6) erkeklerden, 19' u (% 63,4) kadınlardan oluşmaktadır (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hasta	10	33,3	20	66,7	30	100
Kontrol	11	36,6	19	63,4	30	100
Toplam	21	35,0	39	65,0	60	100

Hasta grubunun yaş ortalaması 51,70 ± 10,12 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 50,30 ± 6,68 yıl olarak bulundu (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri

		Hasta	Kontrol
Yaş Ortalama ± SD		51,70 ± 10,12	50,30 ± 6,68
Cinsiyet	Kadın (%)	20 (% 66,7)	19 (% 63,4)
	Erkek (%)	10 (% 33,3)	11 (% 36,6)

Hasta bireylerin özgeçmişine bakıldığında; 5 (% 16,7) hastada HT, 4 (% 13,3) hastada DM, 6 (% 20) hastada Heredite, 1 (% 3,4) hastada sigara kullanımı ve 6 (% 20) hastada düzenli egzersiz faaliyeti mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu ile ilgili veriler çizelge 4.3' te gösterildi.

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol grubunun özgeçmiş özellikleri

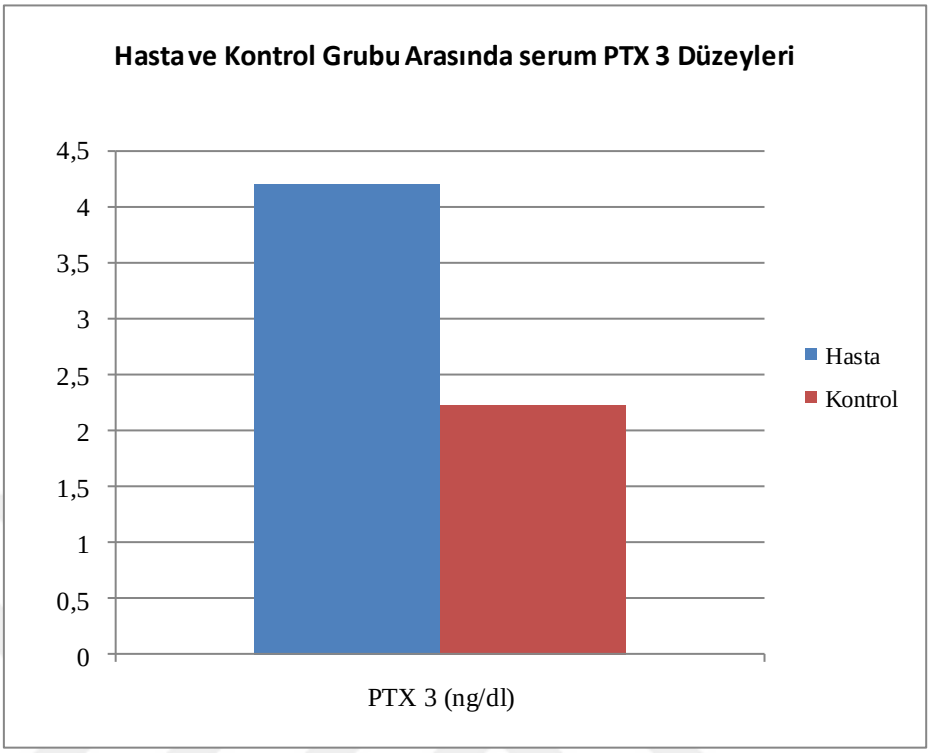
		Hasta (n=30)		Kontrol (n=30)	
		N	**%**	**N**	**%**
HT	**Yok**	25	83,3	30	100
	Var	5	16,7	0	0
DM	**Yok**	26	86,7	30	100
	Var	4	13,3	0	0
SİGARA	**Yok**	29	96,6	30	100
	Var	1	3,4	0	0
HEREDİTE	**Yok**	24	80	30	100
	Var	6	20	0	0
EGZERSİZ	**Yok**	24	80	30	100
	Var	6	20	0	0

Çalışmamızda hasta grubunun PTX3 ve NPT düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Bulgular çizelge 4.4' te verildi.

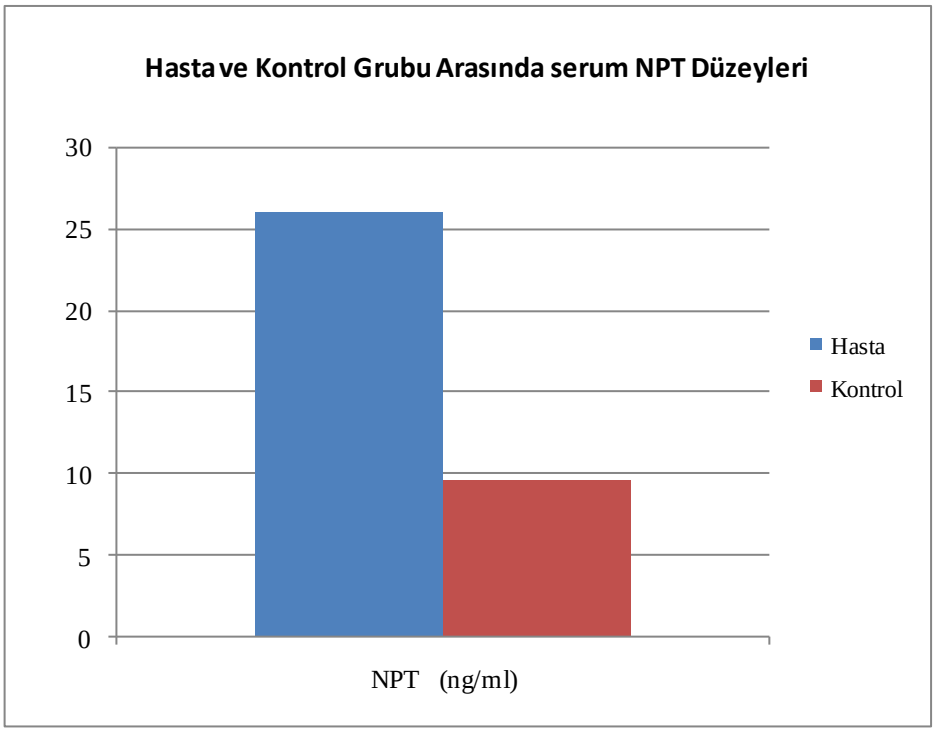
Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol grubunun serum PTX 3 ve NPT düzeyleri

Parametreler	Hasta	Kontrol	p
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
PTX 3 (ng/dl)	4,19 ± 1,01	2,23 ± 0,39	<0.01
NPT (ng/ml)	25,99 ± 7,24	9,55 ± 0,74	<0.01

Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama serum PTX 3 ve NPT değerleri şekil 4.1 ve şekil 4.2' de verildi.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama serum PTX 3 düzeyleri



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama serum NPT düzeyleri

Hasta grubunda yaş-PTX 3, yaş-NPT ve PTX 3-NPT parametreleri arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon bulunmadı. Kontrol grubunda ise yaş-PTX 3 ($p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon, PTX 3-NPT ($p<0.05$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Kontrol grubuna ait parametreler arasındaki korelasyonlar

Parametreler	Yaş	PTX 3	NPT
Yaş	1	**-0,362***	0,190
PTX 3		1	**0,378***
NPT			1

* $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Romatoit artrit nedeni bilinmeyen, ilk olarak eklemleri tutan çok sayıda sistemi ilgilendiren inflamatuvar bir hastalıktır (Delibaşı ve Özaslan 2015, Akar 2013). Kronik inflamatuvar artritin en yaygın şekli olan RA (Shah ve Clair 2015) genellikle çevre eklemleri simetrik tutan inflamatuvar sinovittir. Hastalığın temel özelliği sinoviyal inflamasyon sonucunda oluşan kıkırdak hasarı ve erozyon yapabilmesi dolayısıyla eklem bütünlüğünün bozulmasıdır. Eklem hasarı, bazı hastalarda oligoartrit şeklinde hafif ve kısa süreli olabilirken bazı hastalarda ise poliartrit şeklinde inatçı ve ilerleyici durumda olabilecek belirgin işlev bozukluğu ile karakteristiktir (Akar 2013).

RA dünya populasyonunun % 0,5-1' ini etkiler (Shah ve Clair 2015, Kelley ve ark 2009) ve bir çok populasyonda prevelansı nispeten sabittir (Silman ve Pearson 2002). Erkeklere göre kadınları yaklaşık üç kat daha fazla etkiler ve yaşla birlikte hastalığın sıklığı artar. RF pozitif olan hastalarda birinci dereceden akrabalarda RA hastalığı görülme oranı normale göre dört kat daha fazla olması hastalığın genetik faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürür. Hastaların yaklaşık % 10' unda birinci derece de etkilenmiş akrabalarının olması genetik yatkınlığı destekler niteliktedir. Hastalık riskini sadece genetik faktörlerin açıklayamaması, hastalık etiyolojisinde çevresel faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (Akar 2013) ve çevresel faktörlerin en önemlisi sigaradır (Kelley ve ark 2009, Akar 2013, Fauci ve Langford 2013). Sigara içen kadınların RA riski 2,5 kat fazladır (Shah ve Clair 2015). Bu bilgilere rağmen RA' yı başlatan çevresel etkenler belirsizliğini korumaktadır (Barış 2014).

Normal olmayan bazı biyolojik durumların objektif göstergeleri olan biyokimyasal belirteçler (Veystman ve Baranova 2015), kan ve/ veya diğer vücut sıvılarında bulunan belirteçlerdir (Sönmezer ve Tülek 2015). Kan ve idrar gibi standart biyolojik kaynaklar tercih edilerek kullanılır ve doğru, basit ve hızlı bir şekilde analiz yapılmalıdır (Jain 2010). Yaklaşık 178 adet tanımlanan (Pierrakos ve Vincent 2010, Sankar ve Webster 2013) infeksiyon alandaki biyokimyasal belirteçler hastalığın seyrini ve prognozunu belirtmeli ve hastalıkla pozitif korelasyon sağlamalıdır (Jain 2010).

Akut faz reaktanı olarak uzun ve kısa olmak üzere iki gruba ayrılan pentraxin ailesinin (Aleesi ve ark 2009, Deban ve ark 2011) tanımlanan ilk üyesi CRP' dir. SAP, kısa pentraxinlerin tanımlanan ikinci üyesidir (Lu ve ark 2012). Kısa pentraxinler olarak tanımlanan CRP ve SAP hepatositlerden doku hasarında ve infeksiyon boyunca IL-6, TNF ve IL-1β gibi sitokinlerin uyarılmasıyla salgılanırlar (Lech ve ark 2013).

Uzun pentraxinlerin ilk üyesi olan PTX 3, vücudun bir çok bölgesinden (dendritik hücre, düz kaz hücreleri, endotel hücreler, fibroblastlar, adipositler, makrofaj, lökositler) salgılanır (Alles ve ark 1994, Abderrahim-Ferkoune ve ark 2003, Doni ve ark 2003, Garlanda ve ark 2005) ve sepsis, endotoksik şok pulmoner tüberküloz, dong virüsü infeksiyonu, meningokokal hastalıklar gibi infeksiyonlarda arttığı gözlenmiştir (Azzuri ve ark 2005, Mairuhu ve ark 2005, Sprang ve ark 2009, Mauri ve ark 2010, Moalli ve ark 2011).

Neopterin, kimyasal yapısından dolayı (Milner ve ark 1998), biyolojik bir materyalden ilk defa 1889' da izole edilen pteridinler (Haavik 1989) sınıfına girer. Pirizano primidin bileşiği olan NPT makrofajlar ve monositler tarafından IFN-γ' ya yanıt olarak sentezlenir (Shady ve ark 2015).

Bu çalışmamızda romatoit artrit hastalığı olan bireyler ile sağlıklı bireylerin serum PTX 3 ve NPT düzeylerini tayin ederek PTX 3 ve NPT' nin romatoit artrit'te biyokimyasal belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızı RA hastalığı bulunan 30 birey ve herhangi bir hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı bireyden oluşturduk.

Doğal bağışıklık sistemi KVH' de önemli rol oynamaktadır ve pentraxin ailesi doğal bağışıklık sisteminin kritik bileşenlerini oluşturanlardandır (Liu ve ark 2011). Artmış plazma PTX 3' ün kardiyovasküler olaylarla ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalara (Peri ve ark 2000, Latini ve ark 2004, Kotooka ve ark 2008, Suzuki ve ark 2008, Matsui ve ark 2010) dayanarak Liu ve ark 2011' de yaptıkları çalışmada artmış plazma PTX 3' ün kardiyovasküler risk faktörü olduğunu ve KVH' nin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceğini, bununla birlikte yüksek plazma PTX 3 ve KVH arasında ilişkiyi belirlemek için geniş kapsamlı bir çalışma gerekli olduğunu belirtmişlerdir (Liu ve ark 2011).

Koroner Arter Hastalığı (KAH) olan hastalar içinde inflamatuvar hastalığı olan ve olmayan hastalar ve sağlıklı biraylerle yapılan karşılaştırmada serum PTX 3 düzeylerinin, KAH' ı bulunan romatizmal inflamatuvar hastalarda, romatizmal hastalığı bulunmayan ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada inflamatuvar romatizmal hastalarının yüksek serum PTX 3'ün kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalığın şiddeti için bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Hollan ve ark 2010).

Otoantikoru bulunan ve bulunmayan RA' lı hastaların sinoviyal sıvı ve serum PTX 3 konsantrasyonunu ölçen Weitoft ve ark (2016), yaptıkları çalışma sonucunda serum PTX 3 değerlerinde farklılık gözlemlemediklerine karşın seropozitifli RA hastalarının sinoviyal sıvıdaki PTX 3' ün seronegatifli hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlar ve sinoviyal sıvıdaki PTX 3' ün polimorfonükleer granülositlerin kaynağı olabileceğini savunmuşlardır (Weitoft ve ark 2016).

RA' lı hastalarda Fetuin- A, ESH, PTX 3 ve CRP değerlerini ölçen Tekeoğlu ve ark (2016), yaptıkları çalışmada hastalarda PTX 3, Fetuin- A, CRP ve ESH değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuş ve yüksek PTX 3, Fetuin- A, CRP, ESH düzeylerin RA patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (Tekeoğlu ve ark 2016). Çalışmamız Tekeoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur.

Kahlow ve ark 2016 yılında yaptıkları çalışmada serum PTX 3 düzeylerini incelemiş, çalışma sonucunda serum PTX 3 değerleri obez olmayan RA' lı hastalarda, obez olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kahlow ve ark (2016) bu çalışma sonucunda PTX 3 seviyelerinin RA' lı hastalarda inflamatuvar sürecini yansıtmadığını, obez olmayan RA' lı hastalarda aterojenez sürecinde koruyucu bir rol oynayacağını iddia etmişlerdir ve PTX 3' ün insan hastalıkları ile ilgili rolünün açığa kavuşması için daha çok çalışma yapılması gerektiğini savunmuşlardır (Kahlow ve ark 2016).

Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre hasta grubunda PTX 3 seviyeleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde RA hastalarında serum PTX 3 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Çalışmamızda serum NPT düzeyleri RA' lı hatalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

RA patogenezinde NPT' nin rolü henüz belirlenememiştir (El-Lebedy ve ark 2017). Aktif RA hastalığı bulunanlarda NPT değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Arshadi ve ark 2013). EL-Lebedy ve ark (2016) RA tedavisi gören hastalarda NPT' nin bir biyokimyasal belirteç olabileceği konusunda yaptıkları araştırmada, tedavi gören 120 RA' lı hasta ile 100 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan ölçümlerde, NPT düzeylerinde anlamlı artış gözlemlenmesine karşın hastalık aktivitesi arasında önemli ölçüde korelasyon gözlenmediği belirlenmiştir. El-Lebedy ve ark (2016) NPT' nin RA'lı hastalarda bir biyobelirteç olduğunu fakat tedavi gören RA' lı hastaların hastalık aktivitesi için bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (El-Lebedy ve ark 2017).

D'agostino ve ark 2013' de erken RA hastalarında plazma NPT konsantrasyonlarını değerlendirmek ve NPT değerlerinin hastalık aktivitesiyle ilişkilendirmek amaçlı bir çalışma yapmışlardır. Birleşik Krallık Ulusal Romatoid Artrit Derneği tarafından önerilen DAS-28 kriterlerine göre 4 gruba ayrılan 27 erken RA' lı hasta grubu ve 38 gönüllü sağlıklı kontrol grubunun bulunduğu bu çalışmada ELISA yöntemiyle NPT ve anti-siklik sitrünilat peptid (CCP) değerleri ölçülmüştür. NPT değerleri RA tanısında kullanılan klasik serolojik belirteçlerle kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda sağlıklı gönüllülerin NPT konsantrasyonu normal değerlerde çıkarken erken RA hastalarının NPT değerleri anlamlı ölçüde yüksek çıkmıştır. D'agostino ve ark (2013) bu çalışma sonucunda erken RA hastalarında artmış NPT değerlerinin bağışıklık yanıtın uyarılmasını gösterebileceğini, DAS-28 ve NPT konsantrasyonları arasındaki korelasyon RA hastalığının değerlendirilmesini kolaylaştıracağını savunmuşlardır (D'Agostino L ve ark 2013).

Abu Shady ve ark 2015 yılında yaptıkları çalışmada juvenil idiopatk artrit (JIA) hastalarında plazma NPT düzeylerini ölçerek NPT düzeylerinin inflamatuar hastalık ve hastalık aktivitesiyle ilişkisini değerlendirmiş ve çalışma sonucunda JIA hastalarının NPT değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Erken dönem JIA hastalarının NPT düzeylerinin yükselmesi bağışıklık tepkisinin uyarılmasını gösterebileceğini ve NPT 'nin JIA hastalarında inflamasyonu ve hastalık aktivitesi analizinde hassas bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (Shady ve ark 2015).

Arshadi ve ark 2013' te yaptıkları çalışmada tüm hastaların hastalık aktivitesi DAS-CRP yöntemi ile hesaplanmış olan 418 RA' lı hasta ve 398 sağlıklı bireyin plazma NPT düzeylerini ölçmüştür. RA hastalarında NPT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Aktif hastalığı bulunanların plazma NPT düzeyi artmış, aynı zamanda hastalık aktivitesi parametreleri ile korelasyon göstermiştir. Arshadi ve ark (2013), NPT'nin RA hastalarında hastalık aktivite skoru analizinde ve arka plan inflamasyonunda hassas bir belirteç olduğunu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (Arshadi ve ark 2013). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; çalışmamız NPT düzeylerinin bu çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada; Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniği' ne başvuran 30 adet romatoit artrit hastalığı teşhisi konulmuş bireylerin ve 30 adet sağlıklı bireyin, alınan kan örneklerinden artan serumlarında pentraxin 3 ve neopterin düzeyleri ELISA ve HPLC metodu kullanılarak tespit edilmeye çalışılmış ve hastalık ile ilişkisi değerlendirilerek teşhis ve tedavide bir biyokimyasal belirteç olarak kullanımının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda PTX 3 ve NPT değerlerinin RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fark bulunmuş ve RA hastalığının tanısı için değerlendirilen diğer laboratuvar testleri ile kombine bir şekilde çalışılabileceği düşünülmektedir. Fakat PTX 3 ve NPT değerleri hastalar ve sağlıklı bireyler içerisinde demografik veriler arasında değişkenlik gösterebildikleri ve RA hastalarının hastalık şiddetini düşürmek veya baskılamak amacıyla kullandıkları antiinflamatuvar ilaçlar analiz verilerini etkileyeceğinden dolayı tek başlarına tanı amaçlı kullanılamayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, RA hastalığı ile PTX 3 ve NPT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Biyokimyasal belirteç adayı olan PTX 3 ve NPT düzeylerinin hasta serumlarında arttığı ve bu testlerin tanıda yardımcı olabileceği, RA gibi diğer iflamatuvar hastalıklarda da araştırma yapılması gerekliliğini doğurduğu düşüncesindeyiz. Bununla birlikte daha geniş hasta kohortunda çalışıldıktan sonra PTX 3 ve NPT' nin RA için tanı amaçlı olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasqualini F, Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ, 2003. Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNFalpha-induced secreted protein of adipose cells. J Lipid Res, 44, 5, 994-1000.

Ahiskalioglu EO, Dogan N, Kiziltunc A, Ahiskalioglu A, Coskun AS, Kursad H, Aksoy M, 2015. Is Pentraxin-3 an Early Biomarker of Primary Acute Respiratory Distress Syndrome in the Intensive Care Unit? A Prospective Study. Acta Medica, 31, 639.

Akar S, 2013. Romatoid Artrit. In: Harrison's principles of internal medicine Türkçe Eds: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL et al, 17th ed. İzmir, p. 2083- 92.

Alessi P, Leali D, Camozzi M, Cantelmo A, Albini A, Presta M, 2009. Anti-FGF2 approaches as a strategy to compensate resistance to anti-VEGF therapy: long-pentraxin 3 as a novel antiangiogenic FGF2-antagonist. Eur Cytokine Netw, 20, 4, 225-34.

Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A, 1994. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. Blood, 84, 10, 3483-93.

Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S et al, 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 31(3), 315-324.

Arshadi D, Nikbin B, Shakiba Y, Kiani A, Jamshidi AR, Boroushaki MT, 2013. Plasma level of neopterin as a marker of disease activity in treated rheumatoid arthritis patients: association with gender, disease activity and anti-CCP antibody. Int Immunopharmacol, 17, 3, 763-7.

Azzurri A, Sow OY, Amedei A, Bah B, Diallo S, Peri G, Benagiano M, D'Elios MM, Mantovani A, Del Prete G, 2005. IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection. Microbes and infection, 7, 1, 1-8.

Barış S, 2014. Romatoid artrit. In: Robbins Temel Patoloji. Eds: Kumar M, Abbas AK, Aster JC, 9th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, p. 801-03.

Berdowska A, Zwirska-Korczala K, 2001. Neopterin measurement in clinical diagnosis. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 26, 5, 319-29.

Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M, et al., 1992. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. The Journal of biological chemistry, 267, 31, 22190-7.

D'Agostino L E, Ventimiglia F, Verna JA, Colina Ade L, Aguirre Y, Arturi A, Capparelli A, 2013. Correlation between DAS-28 and neopterin as a biochemical marker of immune system activation in early rheumatoid arthritis. Autoimmunity, 46, 1, 44-9.

Deban L, Jaillon S, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A, 2011. Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX3. Cell Tissue Res, 343, 1, 237-49.

Delibaşı T, Özaslan E, 2015. Romatoid Artrit. In: Dahiliye. Eds. Ankara: Tusem Eğitim Sağlık Ltd. Şti., p. 263-70.

Dodds DC, Omeis IA, Cushman SJ, Helms JA, Perin MS, 1997. Neuronal pentraxin receptor, a novel putative integral membrane pentraxin that interacts with neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin-associated calcium-binding protein 49. The Journal of biological chemistry, 272, 34, 21488-94.

Doni A, Peri G, Chieppa M, Allavena P, Pasqualini F, Vago L, Romani L, Garlanda C, Mantovani A, 2003. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells. European journal of immunology, 33, 10, 2886-93.

El-Lebedy D, Hussein J, Ashmawy I, Mohammed AM, 2017. Serum level of neopterin is not a marker of disease activity in treated rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol, 36, 9, 1975-9.

Fauci A. S, Langford C. A, 2013. Harrison's Rheumatology, McGraw-Hill Education, p. 802-21.

Fransen J, van Riel PL, 2005. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clinical and experimental rheumatology, 23, 5 Suppl 39, S93-9.

Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A, 2005. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. Annu Rev Immunol, 23, 337-66.

Haavik J, 1989. [From butterflies to neurobiology and the diagnosis of AIDS. The 100th anniversary of the discovery of pteridines]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke, 109, 19-21, 1986-9.

Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H, 2010. Rheumatology: Elsevier Health Sciences UK, p: 801-21.

Hollan I, Bottazzi B, Cuccovillo I, Forre OT, Mikkelsen K, Saatvedt K, Almdahl SM, Mantovani A, Meroni PL, Feiring Heart Biopsy Study G, 2010. Increased levels of serum pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, in patients with inflammatory rheumatic disease. Arthritis Care Res (Hoboken), 62, 3, 378-85.

Hsu YC, Perin MS, 1995. Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. Genomics, 28, 2, 220-7.

Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C, Valentino S, Mantovani A, 2012. Pentraxins in humoral innate immunity. Advances in experimental medicine and biology, 946, 1-20.

Jain KK, 2010. Introduction. In: The Handbook of Biomarkers. Eds: Jain KK. Totowa, NJ: Humana Press, p. 1-21.

Kahlow BS, Petisco R, Skare TL, Goeldner I, Nisihara RM, Messias-Reason IJ, 2016. Serum pentraxin 3 levels are negatively associated with carotid intima media thickness in non-obese rheumatoid arthritis patients. Int J Cardiol, 221, 298-301.

Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Text book of rheumatology. Eight edition. United States of America, WB Saunders Company, 2009; 1013- 1096.

Kotooka N, Inoue T, Aoki S, Anan M, Komoda H, Node K, 2008. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol, 130, 1, 19-22.

Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, Vago L, Pasqualini F, Signorini S, Soldateschi D, Tarli L, Schweiger C, Fresco C, Cecere R, Tognoni G, Mantovani A, Lipid Assessment Trial Italian Network I, 2004. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. Circulation, 110, 16, 2349-54.

Lech M, Rommele C, Anders HJ, 2013. Pentraxins in nephrology: C-reactive protein, serum amyloid P and pentraxin-3. Nephrol Dial Transplant, 28, 4, 803-11.

Liu Q, Tu T, Bai Z, Liu Z, Zhou S, 2011. Elevated plasma pentraxin 3: a potential cardiovascular risk factor? Med Hypotheses, 77, 6, 1068-70.

Lu J, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD, 2012. Pentraxins and Fc receptors. Immunol Rev, 250, 1, 230-8.

Mairuhu AT, Peri G, Setiati TE, Hack CE, Koraka P, Soemantri A, Osterhaus AD, Brandjes DP, van der Meer JW, Mantovani A, van Gorp EC, 2005. Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. Journal of medical virology, 76, 4, 547-52.

Matsui S, Ishii J, Kitagawa F, Kuno A, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M, Kan S, Nakano T, Naruse H, Tanaka I, Nomura M, Hishida H, Ozaki Y, 2010. Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Atherosclerosis, 210, 1, 220-5.

Mauri T, Bellani G, Patroniti N, Coppadoro A, Peri G, Cuccovillo I, Cugno M, Iapichino G, Gattinoni L, Pesenti A, Mantovani A, 2010. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. Intensive Care Med, 36, 4, 621-9.

Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Patroniti N, Peri G, Mantovani A, Pesenti A, 2008. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. Crit Care Med, 36, 8, 2302-8.

Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aigner RM, Fuger GF, Reibnegger G, 1998. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. Clinical chemistry, 44, 1, 161-7.

Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, Sironi M, Bottazzi B, Mantovani A, Garlanda C, 2011. Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. J Biomed Biotechnol, 2011, 830421.

Omeis IA, Hsu YC, Perin MS, 1996. Mouse and human neuronal pentraxin 1 (NPTX1): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. Genomics, 36, 3, 543-5.

Pepys MB, Hirschfield GM, 2003. C-reactive protein: a critical update. Journal of Clinical Investigation, 111, 12, 1805-12.

Peri G, Introna M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R, 2000. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. Circulation, 102, 6, 636-41.

Pierrakos C, Vincent JL, 2010. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care, 14, 1, R15.

Povoa P, 2002. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med, 28, 3, 235-43.

Sankar V, Webster NR, 2013. Clinical application of sepsis biomarkers. J Anesth, 27, 2, 269-83.

Sapa A, Rak A, Wybieralska M, Machon J, Krzywonos-Zawadzka A, Zawadzki K, Welna M, Wozniak M, 2017. Diagnostic usefulness of sCD163, procalcitonin and neopterin for sepsis risk assessment in critically ill patients. Adv Clin Exp Med, 26, 1, 101-8.

Shady MM, Fathy HA, Ali A, Youness ER, Fathy GA, 2015. Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity. J Pediatr (Rio J), 91, 4, 352-7.

Shah A, Clair EWS, 2015. Rheumatoid Arthritis. In: Harrison's principles of internal medicine Eds: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL et al. New York: McGraw-Hill Education, p. 2136-249.

Silman, A. J, Pearson, J. E, 2002. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res, 4 Suppl 3, S265-272. doi:10.1186/ar578

Sonmezer MC, Tulek N, 2015. Biomarkers in Bacterial Infections and Sepsis. Klimik Dergisi/Klimik Journal, 28, 3, 96-102.

Sprong T, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, van der Meer JW, van Deuren M, 2009. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. Shock (Augusta, Ga.), 31, 1, 28-32.

Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Sagara M, Kubota I, 2008. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. Am Heart J, 155, 1, 75-81.

Tekeoglu I, Harman H, Sag S, Altindis M, Kamanli A, Nas K, 2016. Levels of serum pentraxin 3, IL-6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis. Cytokine, 83, 171-5.

Tillett WS, Francis T, 1930. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. The Journal of Experimental Medicine, 52, 4, 561-71.

Veytsman B, Baranova A, 2015. High-Throughput Approaches to Biomarker Discovery and Challenges of Subsequent Validation. In: General Methods in Biomarker Research and their Applications. Eds: Preedy VR, Patel VB. Dordrecht: Springer Netherlands, p. 3-16.

Weitoft T, Larsson A, Saxne T, Manivel VA, Lysholm J, Knight A, Ronnelid J, 2016. Pentraxin 3 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis with and without autoantibodies. Scand J Rheumatol, 46, 5, 346-52.

Yaman H, Akgul EO, Kurt YG, Cakir E, 2015. Pentraxin 3 as Biomarker. In: General Methods in Biomarker Research and their Applications. Eds: Preedy VR, Patel VB. Dordrecht: Springer Netherlands, p. 267-90

Yanchun L, Zhidong H, 2011. Significance of humoral neopterin in clinical diagnostics and prognosis. Journal of Medical Colleges of PLA, 26, 1, 45-51.

9. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Siirt' te doğdum. İlk öğretimimi Siirt Fevzi Çakmak İlk Okulu ve Mehmet Akif Ersoy Orta Okulunda tamamladım. Daha sonra Orta öğretimimi Siirt Lisesi' nde tamamladım. Önlisans eğitimimi Kafkas Üniversitesi Kars Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar bölümünde tamamladım. Daha sonra Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü' nü tamamladım.. Yüksek Lisans eğitimim Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü' nde devam etmektedir. İş hayatına 2009 yılında Özel Siirt Hayat Hastanesi Laboratuvar Bölümü' nde başladım. 2011 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı Konya Beyhekim Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' nda çalışmaktayım.