



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I SEMUNDJEVE TE BRENDESHME

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Dr. Ervin RAPUSHI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

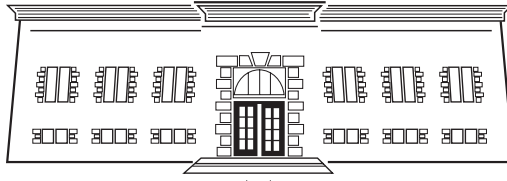
‘DOKTOR’

SPECIALITETI: REUMATOLOGJI

**TEMA: Monitorimi i Artritit Reumatoid përmes vleresimit të
aktivitetit biologjik të nivelit serik të IL-6**

UDHËHEQËS SHKENCOR: **PROF. Teuta BACKA (CICO)**

Tirane, 2021



UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANE

FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I SEMUNDJEVE TE BRENDESHME

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Dr. Ervin RAPUSHI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

‘DOKTOR’

SPECIALITETI: **REUMATOLOGJI**

**TEMA: Monitorimi i Artritit Reumatoid permes vleresimit te
aktivitetit biologjik te nivelit serik te IL-6**

UDHËHEQËS SHKENCOR: **PROF. Teuta BACKA (CICO)**

Mbrohet me date:/...../.....

PERPARA JURISË

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| 1. Prof. Alma IDRIZI | KRYETAR |
| 2. Prof. Ndok MARKU | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Etleva QIRKO | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Zamira YLLI | ANËTAR |
| 5. Prof. Ass. Ermira ZICISHTI | ANËTAR |

FALËNDERIME

Mirënjohje për të gjithë profesorët, kolegët dhe bashkëpunëtorët e mi që më mbështetën dhe më inkurajuan në çdo moment të këtij rrugëtimi të gjatë.

Falënderime të veçanta për udhëheqësen shkencore, Prof. Teuta BACKA (ÇIÇO) për ndihmën e pakufishme edhe të kudogjendur profesionale dhe njerëzore.

Falënderime për Prof. Zamira Ylli, Prof. Ass. Artur Zoto, Dr. Shm. Anila Mitre si edhe stafin e Shërbimit të Klinikës së Reumatologjisë QSUNT, Shërbimi i Laboratorit Imunologjik QSUNT, klinikave POLIKLINIKA GJERMANE by ATLAS, NEO-STYLE, INTERMEDIKA që ishin pjesë e rëndësishme e realizimit të këtij studimi.

Falënderime për familjen time për të gjithë mbështetjen ,suportin dhe mirëkuptimin në realizimin e këtij punimi.

Faleminderit!

ABSTRAKT

Tema: Monitorimi i Artritit Reumatoid nëpërmjet vlerësimit të aktivitetit biologjik të nivelit serik të IL-6.

Hyrje: AR është një sëmundje inflamatore autoimune me prekje artikulare dhe ekstra artikulare. Në fispatologjinë e AR marrin pjesë shumë qeliza dhe citokina inflamatore përgjegjëse për dëmtimet artikulare dhe ekstra-artikulare, por IL-6 aktualisht është vërtetuar se qëndron në bazën e fispatologjisë së AR.

Qëllimi: Monitorimi i aktivitetit të AR sipas DAS28-CRP dhe HAQ-DI nëpërmjet nivelit serik të IL-6.

Objektivat: Gjetja e një korrelacioni ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe vlerës së ERS, IL-6 dhe PCR, IL-6 dhe aktivitetit të sëmundjes sipas DAS-28-PCR, IL-6 dhe HAQ në pacientët me AR. Evidentimi i sensitivitetit të IL-6 si një parashikues për ecurinë e aktivitetit të sëmundjes dhe pamundshmërinë që paraqesin pacientët me AR.

Materiali dhe Metoda: Ky është një studim transversal ku janë marrë në studim pacientë me artrit reumatoid gjatë periudhës maj 2010 - mars 2013. Të gjithë pacientët plotësonin kriteret sipas ACR/EULAR 2010 për diagnozën e AR. Të gjithë pacientëve u matën nivelet serike të IL-6, PCR, ERS dhe aktiviteti i tyre i sëmundjes u përcaktua sipas DAS-28 dhe HAQ përmes programit REUMKIT.

Rezultatet: Në studim u përfshinë 43 pacientë, 11 meshkuj (25.58%) dhe 32 femra (74.42%), moshë mesatare e pacientëve të marrë në studim është 52.79 vjeç. Në varësi të aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP pacientët u ndanë në dy grupe: ata me aktivitet të lartë 25 pacientë dhe me aktivitet të moderuar 18 pacientë. Aktiviteti i sëmundjes evidentohet më i lartë në grupmoshën \leq 45 vjeç dhe pas moshës 61 vjeç. U gjet një korrelacion i fortë pozitiv midis IL-6 dhe nivelit serik të PCR dhe ERS si dhe me nivelin e aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP, HAQ-DI në të gjithë pacientët. Korrelacioni i DAS28-CRP me IL-6, rezultoi në një korrelacion me efekt të lartë sinjifikativ $p = 0,0005$ $r = 0,71$. Korrelacioni i IL-6 me HAQ, rezultoi në një korrelacion të fortë sinjifikativ $p = 0,0005$ $r = 0,61$. Parashikuesi më i fortë i disabilitetit (pamundësisë) së sëmundjes ishte DAS-CRP me aktivitet të lartë me OR 8.06.

Konkluzioni: IL-6 luan një rol të rëndësishëm në patogjenezën e AR. Niveli serik i IL-6 korrelohet me nivelin serik të proteinave të fazës akute të inflamacionit si PCR dhe ERS në pacientët me AR. Niveli serik i IL-6 korrelohet me nivelin e aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP, korrelohet me shkallën e pamundshmërisë sipas HAQ-DI në pacientët me AR. Pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes kanë rreth 8 herë më shumë gjasa të kenë pamundësi të lartë sesa një pacient me aktivitet të ulët të sëmundjes. Rekomandohet të vlerësohet niveli serik i IL-6 si një parashikues i shkallës së pamundësisë në jetën e përditshme që kanë pacient me AR.

Fjalë kyçe: RA, IL-6, CRP, ESR, DAS28, HAQ-DI.

ABSTRACT

Topic: Monitoring of Rheumatoid Arthritis through assessment of biological activity of serial level of IL-6.

Introduction: RA is an autoimmune inflammatory disease with articular and extra articular involvement. Many inflammatory cells and cytokines responsible for the articular and extraarticular damage are involved in AR pathology, but IL-6 has currently been shown to be the basis of RA pathology.

Purpose: Monitoring RA activity according to DAS28-CRP and HAQ-DI through the serum level of IL-6.

Objectives: To find a correlation between the serial level of IL-6 and the value of ERS, IL-6 and PCR, IL-6 and disease activity according to DAS-28-PCR, IL-6 and HAQ in patients with RA. Evidence of IL-6 sensitivity as a predictor of disease activity progression and disability presented by patients with RA.

Material and Method: This is a transversal study where patients with rheumatoid arthritis were studied during the period May 2010 - March 2013. All patients met the criteria according to ACR / EULAR 2010 for the diagnosis of RA. All patients had their serum levels of IL-6, PCR, ERS measured, and their disease activity was determined according to DAS-28 and HAQ through the REUMKIT program.

Results: The study included 43 patients, 11 males (25.58%) and 32 females (74.42%), the average age of patients admitted to the study is 52.79 years. Depending on disease activity according to DAS28-CRP patients were divided into two groups: those with high activity 25 patients and moderate activity 18 patients. The disease activity is highest in the age group ≤ 45 years and after the age of 61 years. A strong positive correlation was found between IL-6 and the serum level of PCR and ERS as well as with the level of disease activity according to DAS28-CRP, HAQ-DI in all patients. The correlation of DAS28-CRP with IL-6, resulted in a correlation with high significance $p = 0.0005$ $r = 0.71$. The correlation of IL-6 with HAQ, resulted in a strong significant correlation $p = 0.0005$ $r = 0.61$. The strongest predictor of disease disability (inability) was high-activity DAS-CRP with OR 8.06.

Conclusion: IL-6 plays an important role in the pathogenesis of RA. Serum level of IL-6 correlates with serum level of acute phase inflammation proteins such as PCR and ERS in patients with AR. Serum level of IL-6 correlates with the level of disease activity according to DAS28-CRP, correlates with the degree of inability according to HAQ-DI in patients with RA. Patients with high disease activity are about 8 times more likely to have high disability than a patient with low disease activity. It is recommended to assess the serum level of IL-6 as a predictor of the degree of disability in the daily life of patients with RA.

Key words: RA, IL-6, CRP, ESR, DAS28, HAQ-DI.

PËRMBAJTJA

FALENDERIME	iii
ABSTRAKT (Shqip)	iv
ABSTRAKT(Anglisht)	v
LISTA E FIGURAVE	viii
LISTA E GRAFIKEVE	ix
LISTA E TABELAVE	xi
SHKURTIME	xii
PARATHENIE	xiii
KAPITULLI I	
1.1 HYRJE	1
1.1.1 Historiku i AR.....	1
1.1.2 AR Epidemiologjia.....	2
1.1.3 Prevalenca e AR.....	2
1.1.4 Incidenca e AR.....	2
1.1.5 Faktorët e rriskut për të zhvilluar AR.....	3
1.1.6 Patogjeneza e AR.....	3
a. Faza e inflamacionit jo specifik të sinovias.....	3
b. Faza amplifikuese nga aktivizimi i limfociteve T.....	3
c. Faza e inflamacionit kronik.....	4
1.1.7 Sinoviti Reumatoid.....	7
1.1.8 Patogjeneza e periudhave të riaktivizimit apo rebound të AR.....	6
1.1.9 Patogjeneza e dëmtimeve sistemike në AR.....	7
1.2 IL-6	8
1.2.1 Roli i IL-6 në patogenezën e AR.....	9
1.2.1.a Përgjigja imune e adaptuar.....	9
1.2.1.b Roli i IL-6 në kalimin nga inflamacioni akut në atë kronik.....	9
1.2.1.c Roli i IL-6 në zhvillim e simptomave artikulare në AR.....	10
1.2.1.d IL-6 dhe erozionet kockore.....	10
1.2.1.e Roli i IL-6 në turnoverin e matriksit jashtëqelizor.....	11
1.2.2 Roli i IL-6 në prekjet sistemike të AR.....	11
1.2.2.a Përgjigja e fazës akute.....	11
1.2.2.b Anemia dhe inflamacioni kronik.....	11
1.2.2.c Osteoporoza.....	11
1.2.2.d Lohja dhe aksi hipotalamo-hipofizar-adrenal.....	12
1.2.2.e IL-6, lipidet dhe inflamacioni.....	12
1.2.3 Roli i IL-6 në dëmtimet artikulare pas AR.....	12

1.3 Dëmtimet artikulare në AR	13
1.3.1 Artikulacionet e vogla të duarve.....	13
1.3.2 Artikulacionet cubiti.....	14
1.3.3 Artikulacionet scapulo humerale.....	14
1.3.4 Artikulacionet e këmbëve.....	14
1.3.5 Artikulacionet talo krural.....	14
1.3.6 Artikulacionet e gjunjeve.....	16
1.3.7 Artikulacionet koksofemorale.....	15
1.3.8 Kolona cervikale.....	15
1.3.9 Artikulacionet temporomandibulare.....	16
1.3.10 Artikulacionet krikoaritenoide.....	16
1.3.11 Kockat e vogla të veshit.....	16
1.3.12 Artikulacionet sterno-clavicular dhe manubriosternal.....	16
1.4. Dëmtimet ekstra artikulare në AR	17
1.4.1 Dëmtimet e skeletit.....	17
1.4.2 Dëmtimet muskulare.....	17
1.4.3 Dëmtimet e lëkurës.....	18
1.4.4 Dëmtimet okulare.....	18
1.4.5 Infeksionet.....	18
1.4.6 Neoplazite.....	19
1.4.7 Vaskulitet.....	19
1.4.8 Dëmtimet e veshkave.....	20
1.4.9 Dëmtimet pulmonare.....	20
1.4.10 Dëmtimet kardiake.....	21
1.5. Testet laboratorike në AR	22
1.6. Ekzaminimet radiologjike në AR	23
1.7. Kriteret e diagnozës së AR	24
1.8. Vlerësimi i aktivitetit të AR	24
1.8.1 DAS28.....	25
1.8.2 HAQ-DI.....	26
1.9. Dekursi i sëmundjes AR	28
1.10. Trajtimi në AR	29
 KAPITULI II	
2.1 Qëllimi.....	37
2.2 Objektivat.....	37
2.3 Materiali dhe metodat.....	38
2.4 Përpunimi statistikor.....	41

KAPITULI III

3.1 Rezultatet për korelacionin ndërmjet IL-6 me DAS28-CRP.....	42
3.2 Rezultatet për korelacionin ndërmjet IL-6 dhe HAQ-DI.....	53

KAPITULLI IV

4.1 Diskutimi	61
---------------------	----

KAPITULLI V

5.1 Përfundimet.....	70
5.2 Rekomandimet	71

REFERENCAT	72
-------------------------	-----------

LISTA E FIGURAVE

Figura 1. Papyrusi Ebers, referenca më e vjetër e shkruar e AR.	1
Figura 2. Harta botërore e AR (WHO 2018).	2
Figura 3. Panusi dhe qelizat inflamatore në AR.	4
Figura 4. Roli i limfociteve T dhe B në sinovitin reumatoid.	5
Figura 5. Citokinat proinflamatore dhe anti-inflamatore në AR.	7
Figura 6. Struktura e IL-6.	8
Figura 7. Aktivizimi i rrugës inflamatore në AR nga IL-6.	7
Figura 8. Efektet sistemike të IL-6.	12
Figura 9. Dëmtimet e duarve në AR, pamje e radiografisë së dorës në AR.	14
Figura 10. Dëmtimet e këmbës në AR, pamjet e radiografisë së këmbëve në AR.	15
Figura 11. Dëmtimet e gjurit në AR. pamje e radiografisë së gjurit në AR	15
Figura 12. Vaskuliti reumatoid.	20
Figura 13. Dëmtimet pulmonare në AR.	21
Figura 14. DAS28-CRP.	26
Figura 15. HAQ-DI	27

LISTA E GRAFIKEVE

Grafiku 1. Shpërndarja e pacientëve me AR në përqindje sipas gjinisë.	42
Grafiku 2. Shpërndarja e aktivitetit të sëmundjes DAS28 sipas gjinisë.	43
Grafiku 3. Shpërndarja e aktivitetit të sëmundjes DAS28 sipas grupmoshave.	44
Grafiku 4. Shpërndarja e IL-6 në përqindje sipas gjinisë.	44
Grafiku 5. Shpërndarja e nivelit serik të IL-6 sipas grupmoshave.	45
Grafiku 6. Nivelet e ESR në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.	46
Grafiku 7. Nivelet e FR në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.	46
Grafiku 8. Nivelet e PCR në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.	47
Grafiku 9. Shpërndarja e artikulacioneve me artralgi(TENDER) në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.	47
Grafiku 10. Shpërndarja e artikulacioneve me artrite(SWALLEN) në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.	48
Grafiku 11. Nivelet e IL-6 në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.	48
Grafiku 12. Lidhja e IL-6 me ERS.	49
Grafiku 13. Lidhja e IL-6 me PCR.	49
Grafiku 14. Lidhja e IL-6 me numrin e artikulacioneve me artralgi(TENDER).	50
Grafiku 15. Lidhja e IL-6 me numrin e artikulacioneve me artrite(SWALLEN).	50
Grafiku 16. Lidhja e nivelit serik të IL-6 me DAS28.	51
Grafiku 17. Shpërndarja e HAQ-DI sipas gjinisë.	54
Grafiku 18. Shpërndarja e HAQ-DI sipas grupmoshave.	55
Grafiku 19. Nivelet e ESR në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ të ulët.	55
Grafiku 20. Nivelet e PCR në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ të ulët.	56
Grafiku 21. Shpërndarja e numrit të artikulacioneve me ndjeshmeri(TENDER) në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe me HAQ të ulët.	56
Grafiku 22. Shpërndarja e numrit të artikulacioneve me artrite(SWALLEN) në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe me HAQ të ulët.	57

Grafiku 23. Nivelet e IL-6 në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe me HAQ të ulët.	58
Grafiku 24. Nivelet e DAS28-PCR në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ të ulët.	58
Grafiku 25. Korelacioni i IL-6 me HAQ-DI.	60
Grafiku 26. Korelacioni i DAS28-CRP me IL-6.	60

LISTA E TABELAVE

Tabela 1. Karakteristikat e përgjithshme të pacientëve me AR sipas aktivitetit të sëmundjes.	41
Tabela 2. Korelacioni ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe vlerave të treguesve të inflamcionit, moshës dhe kohëzgjatjes së sëmundjes.	44
Tabela 3. Parashikuesit e pavarur të aktivitetit të sëmundjes DAS28 në regresionin logjistik univariabël dhe multivariabël.	50
Tabela 4. Karakteristikat e përgjithshme të pacientëve me AR me pamundësi të lartë dhe të ulët.	52
Tabela 5. Korelacioni midis HAQ-DI dhe faktorëve të tjerë.	57
Tabela 6. Parashikuesit e pavarur të HAQ-DI.	58

SHKURTIME

AR	Artriti Reumatoid
ESR	Eritrosedimentacioni
PCR	Proteina C Reaktive
IL-6	Interleukina 6
IL-1	Interleukin 1
IL-11	Interleukin 11
TNFα	Tumor Necrosis Factor α
LIF	Leukemia Inhibitor Factor
IL-1β	Interleukina 1 β
INFγ	Interferon γ
DAS 28	Disease Activity Score 28
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
MBDA	Multi Biomarker Disease Activity
NSAID	Non Steroid Anti Inflammatory Drugs
HCQ	Hydroxychloroquine
MTX	Methotrexat
AZA	Azathioprin
CYC	Cyclophosphamide
RTX	Rituximab
TCZ	Tocilizumab

PARATHËNIE

Artriti reumatoid (AR) është një patologji e indit lidhor, i cili zë një vend të rëndësishëm në patologjitë inflamatore kronike autoimune (kolagenozat).

AR prek të gjitha moshat, racat si edhe të dy seksist ku ëe shpesh preken femrat. AR është një sëmundje sistemike autoimune ku alterimet e sistemit imun qoftë atij humoral apo qelizor luajnë nëe rol të rëndësishëm në patogenezën dhe në dëmtimet jo vetëm artikulare, por edhe ëe ato sistemike (extra artikulare).

AR për morbizitetin që shkakton dhe shkallën e lartë të invaliditetit aktualisht konsiderohet si një patologji me ngarkesë psiko-sociale dhe ekonomike. Invalidizimi në AR nuk është vetëm muskolo-skeletik, por ai shkon më tej për shkak të prekjeve organore edhe më të rënda se dëmtimet artikulare.

Sot kur flitet për diagnozën e AR një rëndësi të veçantë zë evidentimi i sinovitis të hershëm në mënyrë të tillë që të identifikohet ky sinovit si sinovit i AR dhe mjekimi të fillohet sa më herët.

Nuk është vetëm AR si sëmundje e cila ka ngarkesën e saj për shkak të ‘vuajtjes’, por vuajtja nuk është thjesht artikulare, por edhe vuajtje psikologjike që mbart pacienti i semurë me AR.

Inflamacioni i zhvilluar në AR nuk është lokal, por gjithëpërfshirës, çka do të thotë se produktet inflamatore (citokinat dhe mediatorët e tjerë të inflamacionit) e marrin gjenezën e tyre në cipën sinoviale dhe më pas qarkullojnë duke atakuar çdo organ. Gjetje kjo që mbështetet në faktin se niveli i këtyre citokinave gjendet i rritur jo vetëm në likidin synovial, por edhe në serumit e këtyre të sëmurëve.

Loja inflamatore dhe niveli serik i këtyre citokinave gjendet i rritur edhe përpara se AR të jetë klinikisht i dukshëm, janë këto citokina që shkaktojnë lodhjen, subfebrilitetin, diskonfortin tek këta pacientë përpara se të manifestohet prekja artikulare.

Për shumë kohë monitorimi i aktivitetit të AR është bazuar në vlerat e eritrosedimentacionit dhe PCR, por njohja në detaje e patogenezës së AR nëpërmjet rolit të sistemit imun dhe produkteve inflamatore të tij (citokinat) dhe era e re e trajtimit të AR me preparate biologjike (antitropa monoklonal) që frenojnë transmetimin apo pengojnë lidhjen me receptorin specifik tregon që indikatorë të tjerë nevojiten për të vlerësuar këtë aktivitet.

IL-6 është identifikuar si citokina e AR, përgjegjëse për ngjarjet e klinikës së tij.

Evidentimi i kësaj cytokine në raport me markerat e tjerë të inflamacionit dhe aktivitetin e sëmundjes do na ndihmojë të kuptojmë dekursin e AR dhe ndoshta momentin më të mirë për të hyrë një pacient në trajtim biologjik.

KAPITULLI I

1. HYRJE

Artriti reumatoid (AR) është një sëmundje inflamatore, kronike, sistemike autoimmune me prekje artikulare dhe sistemike, me periudha relapsi dhe remisioni. Ai karakterizohet nga inflamacioni në synovie, i cili çon në destruksion të kartilagor artikulare dhe kockën jashtë artikulare^{1,2}.

AR është artriti inflamator më i shpeshtë, megjithëse është konsideruar një sëmundje e artikulacioneve, përgjigja imune jonormale shkakton një sërë manifestimesh ekstraartikulare. Akoma mbetet mister se pse në AR cipa sinoviale mbetet targeti primar i kësaj sëmundje³.

1.1 Historiku AR

AR është një nga sëmundjet më të vjetra në botë, me referenca për simptoma të ngjashme me ato që përshkruhen sot si klinika e AR prej Egjiptianëve të lashtë (1500BC) (Fig.1). Janë gjetur edhe evidenca të AR në mumjet Egjiptiane. Simptomat e AR janë përshkruar edhe në tekstet e Hipokratit në Greqinë e lashtë (400BC) dhe rreth periudhës 200AD shkruantari mjekësor Roman përmend termin ‘rheumatismus’.



Figura 1. Papyrusi Ebers, referenca më e vjetër e shkruar për AR.

1600 Hipoteza e parë mbi natyrën sistemike të simptomave muskulo–skeletike të A.R.

1858 Për herë të parë përdoret termi Artrit Reumatoid.

1880 Përshkrimi për herë të parë i simptomave të A.R.

1907 Bëhet diferencimi për herë të parë i OA nga A.R.

1954 Konferenca e parë mbi kërkimet dhe trajtimet e AR në moshën e mesme.

2010 ACR/EULAR klasifikuan kriteret ‘moderne’ për diagnozën hershme të AR.

1.2 AR epidemiologjia

AR godet rreth 6 milion njerëz në vit, rreth 21 milion njerëz në botë vuajnë me artrit reumatoid, prej të cilëve 3 milion janë vetëm në Europë (statistikat e OBSH-së për vitin 2018, Fig.2). Diferenca ndërmjet incidencës dhe prevalencës vlerësohet nëpërmjet moshës së popullatës, prevalenca e AR mund të rritet ose të qëndrojë e njëjtë edhe nëse incidenca qëndron e njëjtë ose ulet dhe kjo për shkak se pacientët me AR jetojnë më gjatë^{4,5,6,7}.

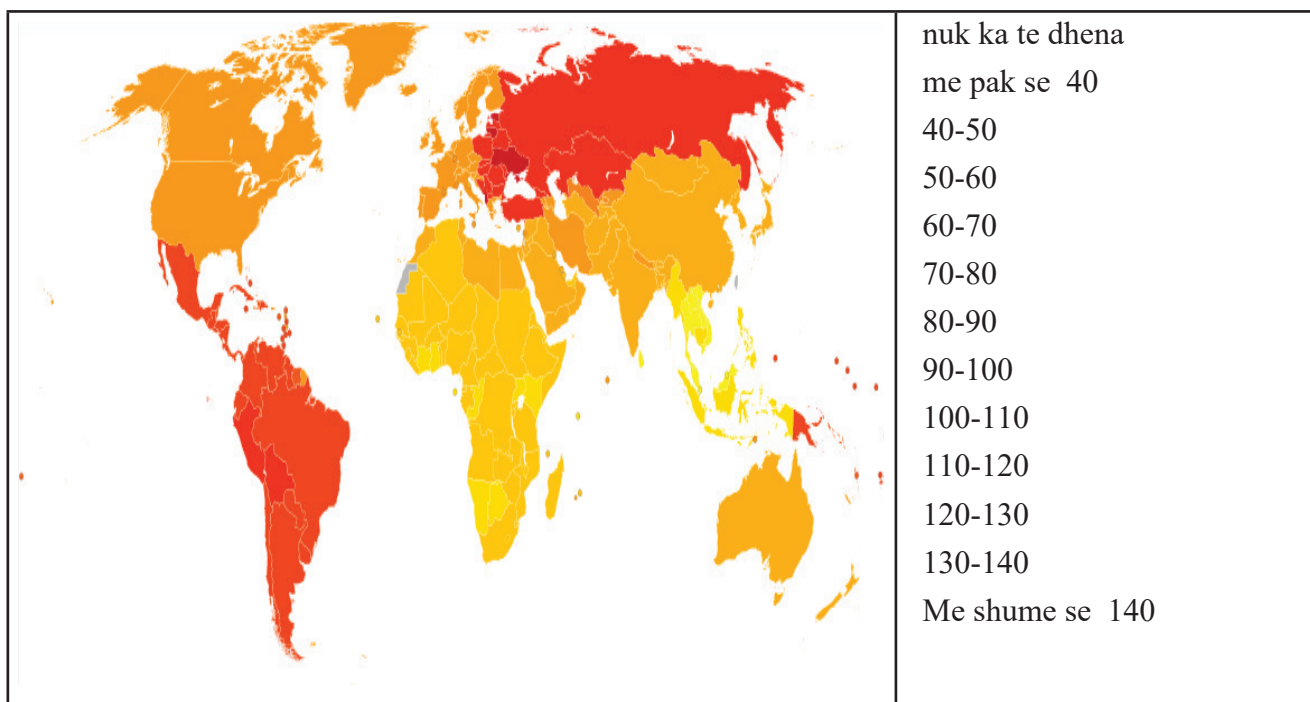


Figura 2. Harta boterore e AR per 100.(WHO 2018)

1.3 Prevalenca e AR

Prevalenca e AR është 0.5-1% të popullatës Janë të pranishme variacionet gjeografike: ndryshimet në strukturën moshore, ndryshimet në profilin gjenetik, ndryshimet në dietë, infeksionet endemike. Prevalenca në botë ka pësuar rënie në 29% te meshkujt dhe në 40% te femrat, rënie kjo që i dedikohet ndryshimeve në ekspozimin ndaj faktorëve të rrishtit, trajtimit me preparate të reja^{7,8,9}.

1.4 Incidenca e AR

Incidenca e AR gjendet në 20-300/100.000 banorë, e ndarë sipas seksit në meshkuj 0.1-0.2/1000 dhe për femrat 0.2-0.4/1000. AR është një sëmundje që prek më tepër femrat sesa meshkujt në një raport F:M 2-3 : 1. AR paraqet dy periudha moshore në të cilën fillon, në moshën 42.2 ± 10.4 vjeç si edhe në moshën 68 ± 4.6 vjeç.¹⁰

1.5 Faktorët e rriskut për të zhvilluar AR

Janë identifikuar disa faktorë që ndikojnë në shfaqjen e AR si faktori gjenetik, hormonal, infeksioz dhe të tjerë. 60% e pacientëve me AR paraqesin HLA DRB1(+). Ky antigen I histokompatibilitetit indor përcakton 40% të influencës gjenetike. Këta pacientë kanë me të shprehura: erozionet kockore në radiografi, FR pozitiv dhe noduse reumatoide. Dy janë argumentet që mbështesin rolin e faktorit infeksioz në AR: prezenca në artikulacione e produkteve mikrobiale dhe disa preparate antimikrobiale kanë efekt modifikues në sëmundje. Efekti hormonal në AR i dedikohet efektit të estradiolit, AR prek më shumë femrat, remision të sëmundjes në tremujorin e fundit dhe riakutizim pas lindjes. Të tjerë faktorë si: duhanpirja, obeziteti, antioksidantët e ulur në serum, dieta, hiperprolaktinemia, nulipariteti, pluhuri i silicit, vajrat minerael kanë efektin e tyre në zhvillimin e AR. Është gjetur një incidencë e ulur e AR në pacientët e diagnostikuar me skizofreni si edhe në disa sëmundje neurodegenerative^{11,12,15}.

1.6 Patogjeneza e AR.

Etiopatogjeneza e artritit reumatoid është e panjohur, por mendohet se faktorët gjenetikë, mjedisorë, hormonalë, imunologjikë si dhe infeksionet e ndryshme influencojnë në shfaqjen e sëmundjes.

Faktori gjenetik në 50 % të rasteve përbën faktor rrisku për shfaqjen e artritit reumatoid dhe është gjetur një lidhje e fortë me alelet DRB1*0401 dhe DRB1*0404¹¹.

Agjentët infeksioz si epstein barr virus, cytomegalo virus, parvovirus, mycoplasma, escherichia coli dhe proteus influencojnë në shfaqjen e artritit reumatoid. Është vënë re një lidhje ndërmjet boshtit hipotalamik-hipofizës-gjëndrës adrenale dhe prodhimit të citokinave, si dhe është parë se hiperprolaktinemia përbën rrisht për artritit reumatoid^{13,14}.

Autoantitruapat, siç janë faktori reumatoid dhe anti-citrulin peptid janë evidentuar në pacientë përpara se të zhvillohet artritit reumatoid, në fazën preartikulare të artritit reumatoid^{16,17}.

Gjithashtu faktorët ambientalë kanë influencën e tyre në artrit dhe janë faktorë rrisht¹².

Ngjarjet kryesore në patogenezën e AR përfshijnë:

1.6.a Faza e inflamacionit jospecific të sinovias

Një stimul i panjohur shkakton grumbullim nën sinovie të makrofagëve dhe mononuklearëve (q.mieloidë para fillimit të simpt / q.mieloidë+limf T pas fillimit të simptomave), pasuar nga çlirimi prej tyre i citokinave (TNF, IL- β , IL-6) të cilat aktivizojnë qelizat Ag-prezantuese (makrofag, limfocit B, qeliza dentritike, sinoviocit të modifikuar) për t'i prezantuar limfociteve T peptidet antigenike¹⁸.

1.6.b Faza amplifikuese nga aktivizimi i limfociteve T

Pas ndërveprimit qelizor të limf T me qelizat Ag-prezantuese të likidit sinovial, limf T:

a- Aktivizohen, prodhojnë citokina sidomos INF γ duke shkaktuar amplifikim të inflamacionit

b- Limfocytes T CD4+ diferencohen në limf T që shfaqin CD 154 (ligand CD40). Këta të fundit nxisin^{19,20}:

- aktivizimin poliklonal të limfociteve B

- diferencimin e limf B të memories në plazmocite, të cilët shkaktojnë prodhim lokal të autoantikorpave (FR, CCP etj) që çojnë në krijimin e komplekseve imune të cilat agravojnë sinovitin në mënyrë indirekte dhe direkte nga depozitimi lokal^{21,22}.

1.6.c Faza e inflamacionit kronik

Lokalisht citokinat e çliruara nga limfocitet T dhe autoantikorpave nga plazmocitet shkaktojnë aktivizim të kondrociteve, sinoviociteve, osteoklasteve, të cilat sekretojnë molekula efektore që shkaktojnë dëmtim indor permanent²³.

1.7 Sinoviti reumatoid

Karakterizohet nga: hipertrofia dhe hiperplazia e qelizave sinoviale, dëmtim i mikrovaskulaturës nga tromboza dhe neovaskularizimin, edema dhe prolapsimi i sinovias në hapësirën artikulare, agregimi përreth vazave të vogla të sinovias (kryesisht venulave postkapilare) të qelizave si limfocite T të pajisura në sipërfaqe me antigen aktivizues CD 69, këto janë kryesisht limf T memorie CD4+ dhe më pak limfocite T memorie CD 8+, limfocite B dhe plazmocite, të cilat prodhojnë antikorpe poliklonale si FR dhe antikorpe kundër komponenteve të sinovias si anti CCP, mastocite nga degranulimi I të cilave çlirohet histaminë, fibroblaste të aktivizuara që prodhojnë kolagenze dhe cathepsin, të cilat shkaktojnë degradimin e komponenteve të matriksit articular, qeliza stromale mezenkimale të aktivizuara (qeliza mieloide), osteoklaste të cilat përveçse tek synovia gjenden në sasi të konsiderueshme tek zonat e erozioneve kockore, qelizat antigen prezantuese kryesisht makrofage dhe qeliza dendritike^{24,25,26,27,28}(Fig. 3).

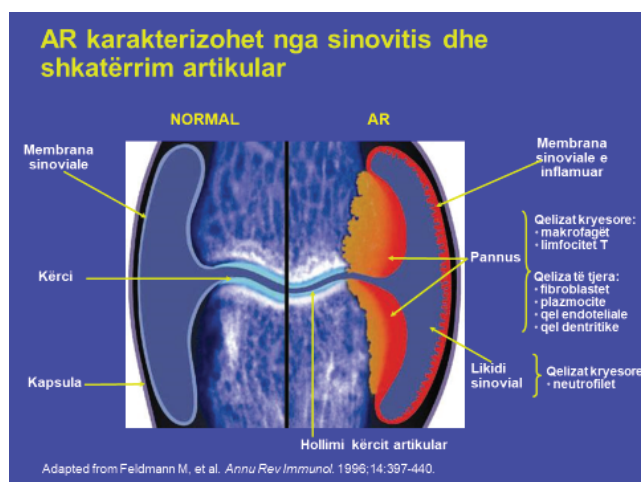


Figura 3. Panusi dhe qelizat inflamatorre ne AR.

Përgjegjësit kryesorë për sinovitin rheumatoid janë limfocitet T CD4+ (Fig.4), fakt ky që mbështetet në të dhënat e mëposhtme:

- ❖ Predominim në sinovie i limfociteve T CD4+²⁹
- ❖ Gjatë akutizimeve të AR rritet përqëndrimi i receptorëve për IL-2 (prodhuar nga limfocite T të aktivizuara) në gjak dhe në likid sinovial
- ❖ Sëmundja përmirësohet nga largimi limf T me metoda të ndryshme si drenimi ductus torakal / limfazerëzë periferike / frenim i proliferimit të limf T me medikamente si cyclosporine dhe leflunomide / frenimi i aktivizimit të limfociteve T me abatacept – konkurues për stimulimin e limfociteve T³⁰
- ❖ Shumica e aleleve HLA-DR që predispozojnë për AR kanë si funksion: dhënie formë të limfociteve T CD4+ në timus, të lidhin peptidet antigenike dhe t'i paraqesin këto të fundit tek limfocitet T CD4+ në periferi³¹.



Figura 4. Roli i limfociteve T dhe B ne sinovitin reumatoid.

Të gjitha qelizat që marrin pjesë në inflamacionin e AR e ushtrojnë efektin e tyre nëpërmjet citokinave dhe sot flitet për “stuhitë citokinike në AR”, përgjegjëse për dëmtimet lokale dhe sistematike në AR. Këto citokina që marrin pjesë në patogenezën e AR ndahen në dy grupe kryesore:

- Citokinat proinflamatorë, prodhohen nga limfocitet T, qelizat mieloide të aktivizuara, fibroblaste, qeliza endoteliale, shkaktojnë inflamacion të indit sinovial, likidit sinovial dhe proliferim të sinovias, dëmtim të kockës dhe kërcit dhe janë përgjegjëse për manifestime sistematike të AR.
- Citokinat antiinflamatorë, janë citokina të prodhuara lokalisht që shkaktojnë: frenim të aktivizimit të limfociteve T dhe proliferim të tyre, frenim të diferencimit të limfociteve, frenim të migrimit të qelizave tek vendi i inflamacionit, gjenerojnë një popullatë qelizash T rregulluese për të kontrolluar inflamacionin. Kryesorja e këtyre citokinave është TGF-β (transforming growth factor β).

Ndërveprimet qelizore të limfociteve T

Në sinovian reumatoide limfocitet T CD4⁺²⁹ diferencohen: kryesisht në limfocite T helper 1, të cilat prodhojnë INF γ (proinflamator) dhe me pak në limfocite T helper 2, të cilat prodhojnë IL-4 (antiinflamator). Sasia e lartë e INF γ dhe sasia e pakët IL-4 për të kundërshtuar efektet e INF γ nxit makrofagët, të cilët prodhojnë IL-1 dhe TNF (proinflamatorë)³¹ si edhe të shfaqin molekula HLA në sipërfaqen e tyre qelizore. Kontakti direkt midis limfociteve T të aktivizuara dhe qelizave mieloide nxit prodhimin e citokinave proinflamatore nga qelizat mieloide. Citokinat e prodhuara nga limfocitet T ndikojnë tek limfocitet B dhe shkaktojnë, proliferimin e limfociteve B, diferencimin e limfociteve B në plazmocite, të cilat prodhojnë Ig³² që shkaktojnë formimin e komplekseve imune, për pasojë aktivizimin e komplementit, pasuar nga prodhim i anafilatoxinave kryesisht C3a dhe C5a ,të cilat shkaktojnë agravimin e inflamacionit. Kontributi i limfociteve B në patogenezën e AR vihet re gjatë përdorimit të rituximab (antikorp monoklonal ndaj CD20) pas të cilit shfaqet ulje e numrit të limf B³³ dhe ulje e nivelit të FR, të cilat shoqërohen me përmirësim të shenjave dhe simptomave të inflamacionit.

1.8 Patogjeneza e periudhave të riakutizimit apo rebound te AR.

Në sinovie gjatë periudhave të riakutizimit, inflamacionit kronik i mbivendoset inflamacioni akut i cili shoqërohet me eksudim të likidit sinovial (artrite). Eksudati përmban më shumë PMN se mononuklearë.

Gjatë inflamacionit akut prodhohen antikorpe ndaj komponentëve indorë → formohen komplekse imune → aktivizohet komplementi → prodhohen anafilatoksina, faktorë

↓ kemiotaktik dhe leukotriene B4

↓ ↓

Kemiotaksis i neutrofileve

Qelizat endoteliale të venulave postkapilare mundësojnë ekstravazim

Histamina e çliruar nga mastocitet që infiltrojnë sinovian e lehtëson ekstravazimin

PgE2 i prodhuar lokalisht paraqet efekt të fuqishëm vazodilatator

Për shkak të ngjarjeve të mësipërme rritet migrimi i PMN në likidin sinovial, fagocitohen më shumë komplekse imune, prodhohen më shumë mediatorë inflamacioni(feedback +).

Mekanizmat patogenik të shkatërrimit të kockës dhe kërcit artikular

Likidi sinovial përmban disa enzima potencialisht të afta për shkatërrimin e kërcit artikular por s'janë këto shkaktarët kryesorë të erozioneve³⁴. Enzimat kryesore përgjegjëse për erozionet janë kollagenase dhe stromelysin. Këto enzima prodhohen nga pannus dhe për këtë arsye erozionet

ndodhin ngjitur me sinovien e inflamuar. Citokinat inflamtoare janë ato që nxisin inflamacionin, por njëkohësisht edhe ngjarjet për dëmtimet postinflamtoare^{35,36}.

IL-1 dhe TNF → veprojnë tek pannus → prodhohen collagenase dhe proteaza të tjera neutrale

↓

nxisin kondrocite in situ → prodhohen enzima proteolitike → shkatërrim in situ i kërcit

frenohet sinteza e matriksit të ri.

IL-1 / TNF / IL-6 → aktivizohen osteoklastet → osteoklastet grumbullohen lokalisht dhe

shkaktojnë rezorbim lokal të kockës^{37,38,39}.

Fibroblaste / Makrofagë → prodhojnë PGE₂⁴¹ (paraqet efekt të dobët rezorbues).

1.9 Patogjeneza e dëmtimeve sistemike në AR.

Çlirimi nga sinovia e inflamuar në gjak të IL-1, IL-6 dhe TNF shoqërohet me dobësi të përgjithshme trupore, lodhje, rritje të PCR dhe ESR. Këto manifestime sistemike përmirësohen nga administrimi i antittrupave monoklonal për TNF dhe të receptorëve të tretshëm të TNF. Kur nga sinovia e inflamuar kalojnë në gjak komplekset imune të prodhuara lokalisht në sinovian reumatoide shfaqet vaskuliti sistematik(Fig.5).

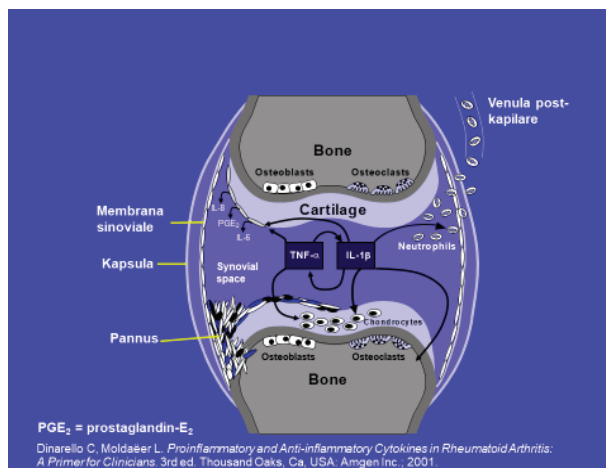


Figura 5. Citokinat proinflamtoare dhe anti-inflamtoare në AR.

Veçori në patogjenezen e AR

Stadeti kryesor i patogenezës variojnë me kalimin e kohës d.m.th. agravohen ose përmirësohen, por nuk shërohen. Koha e nevojshme për të kaluar nga një stad tek tjetri varion në pacientë të ndryshëm. Procesi inflamator në AR është kronik d.m.th. ndodhin ngjarje të njëpasnjëshme që nxisin amplifikim progresiv të inflamacionit. Pasi limfocitet e memories T dhe B janë krijuar, terapia antiinflamtoare përmirëson shenjat e sëmundjes, por në çastin që ndërpritet terapia ndodh riakutizim i sëmundjes.

1.2 IL-6

IL6 është një proteinë e cila prodhohet nga shumë qeliza përfshi edhe limfocitet T, monocitet etj. Ajo stimulon limfocitet B në sintezën e imunoglobulinave, gjithashtu IL6 është e përfshirë në diferencimin e limfociteve T citotoksike si edhe është një faktor madhor në rregullimin e proteinave të përgjigjes të fazës akute nga hepari^{41,43}.

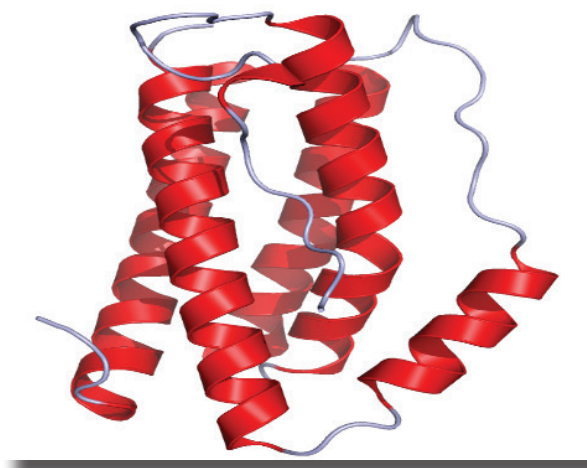


Figura 6. Struktura e IL-6

Receptori i IL6 përbëhet nga një zinxhir (gp130) i cili është i njëjtë me shumë interleukina të tjera si edhe nga një zinxhir tjetër specifik për këtë interleukin(IL-6R). IL-6R gjendet në sipërfaqet e qelizave, lidhet me IL6 dhe më pas për të vazhduar aktivitetin e kësaj interleukine ai kombinohet me gp130⁴²(Fig.6).

Gjendet një korrelacion i fortë ndërmjet aktivitetit të IL-6 dhe nivelit serik të proteinave të fazës akute si CRP, α 1-antitripsines, fibrinogjenit dhe haptaglobinës në pacientët me AR. Një nivel i lartë i IL-6 gjendet në likidin sinovial të pacientëve me AR dhe shumë qeliza sinoviale të pacientëve me artropati prodhojnë IL-6. In situ hibridizimi i indit sinovial gjithashtu tregon IL-6 mRNA në shtresën e brendshme dhe studimet imunohistokimike kanë treguar prezencën e proteinës IL-6 në shtresën e brendshme dhe nën të. Edhe shumë makrofag të sinovies shprehin gjene të IL-6, por pjesa më e madhe e IL-6 prodhohet nga sinoviocitet e tipit B⁴¹.

Roli kryesor i IL-6 në AR (Fig 7) është treguar në shumë studime klinike ku duke përdorur një antitrop monoklonal, i cili lidhet me IL-6R ka treguar efikasitet në përmirësimin e shenjave dhe simptomave të sëmundjes si edhe në uljen e aktivitetit të AR.

Citokinat me strukturë të ngjashme me IL-6 që paraqesin subunitete receptoresh në sipërfaqe gjithashtu janë të përfshira në AR. Disa prej këtyre si IL-11, faktori inhibues i leucemisë dhe onkostatin-M evidentohen në sinovian reumatoide⁴⁴ dhe janë dedektuar në efuzionin sinovial. Efektet biologjike të këtyre faktorëve janë komplekse, por ata mund të jenë edhe protektiv si psh duke rritur ekspresionin e proteazave inhibuese si inhibitori indor i metalproteinazave apo të kenë efekte proinflatore duke rritur ekspresionin e kemokinave. Keto citokina ndoshta janë pjesë e familjes së IL-6.

IL-6 stimulon proceset inflamatore në shumë sëmundje si: AR, LES, Castelman disease, aterosclerozen, DM, Hepatit autoimun primar apo sekondar, sëmundje neoplzaike (karcinoma e gjirit, prostatës dhe ajo pankreatike), sëmundje infektive si encefaliti nga Enterovirus 71, sëmundje neurologjike, sëmundje psikiatrike (Skizofrenia, depresioni madhor), Astma bronkiale.

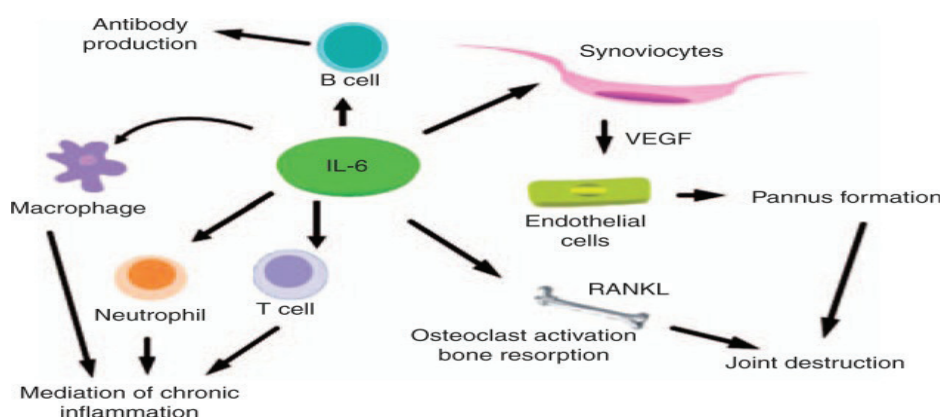


Figura 7. Aktivizimi i rrugës inflamatore në AR nga IL-6. Në artikulacione indukon formimin e panusit, aktivizon osteoklastet dhe ndërmjeteson sinovitin kronik.

1.2.1 Roli i IL-6 në patogenezën e AR

1.2.1 a. Përgjigja imune e adaptuar

Faktori reumatoid qoftë IgM apo IgG së bashku me antitruapat ndaj peptideve të citrulluara janë të rritura në mënyrë karakteristike në RA. Efikasiteti terapeutik me preparate “shteruese” të qelizave B në AR demonstroi ndikimin e aktivitetit të qelizave B në inflamacionin sinovial dhe dëmtimet artikulare. IL-6 stimulon qelizat B të diferencohen në qelizat plazmatike për të prodhuar imunoglobulinat⁴⁵. IL-6 shkakton diferencimin e qelizave B⁴⁶ dhe është treguar se indukon prodhimin e antitruapave të limfociteve B⁴⁷.

IL-6 ndikon në diferencimin e qelizave T duke stimuluar proliferimin dhe stimulimin e limfociteve T në drejtim të limfociteve TH-17, të cilat prodhojnë IL-17. Në modelet eksperimentale në kavia të sëmundjeve autoimune në praninë e IL-6 dhe duke shndërruar faktorin e rritjes beta (TGF- β), qelizat naive T zhvillohen në qelizat Th 17. Tek njerëzit kjo rrugë është e drejtuar nga IL-6 në kombinim me IL-1 β dhe IL-23 në vend të TGF- β ^{48,44,41}. E gjithë kjo do të sugjeronte që IL-6 ka një rol të rëndësishëm në zhvillimin e përgjigjes imunitare adaptive dhe mund të përfshihet në patogenezën e RA.

1.2.1 b. Roli i IL-6 në kalimin nga inflamacioni akut në atë kronik

Migrimi i neutrofileve nga vazat e gjakut për në inde është tipari më karakteristik i inflamacionit. Sapo ato arrijnë në inde neutrofilet e aktivizuara çlirojnë enzima proteolitike dhe derivate raktive, të cilat shkaktojnë dëmtime indore siç janë ato artikulare në rastin e AR. Neutrofilet shprehin

në membranën e tyre IL-6R ,të cilët aktivizohen nga IL-6. Kur qelizat endoteliale kultivohen me fibroblastet e marra nga sinovia e pacientëve me AR, rritja e nivelit serik të IL-6 në këto kultura shkakton adezimin e neutrofileve me endotelin⁴⁹, e cila përbën hallkën e parë të migrimit të leukociteve për në artikulation⁵⁰. IL-6 është gjithashtu e implikuar në fazën e kalimit të inflamacionit⁵¹ nga ai akut në atë kronik duke nxitur rekrutimin e monociteve. Neutrofilet çlirojnë sIL-6R në momentin që ato arrijnë në vendin e inflamacionit dhe si rezultat shkaktojnë rekrutim të leukociteve përmes aktivizimit të qelizave endoteliale dhe çlirimit të kemokinave^{52, 53,54,50}. Sinjalizimi përmes sIL-6R i qelizave endoteliale çon në rritjen e sekretimit të kemokinave specifike të monociteve⁵⁵. Ky aktivizim i qelizave endoteliale përmes këtij sinjali rezulton në një kalim nga infiltrimi neutrofileve në atë të monociteve.

1.2.1 c. Roli i IL-6 në zhvillimin e simptomave artikulare në AR

Në sinovitin reumatoid IL-6 është një prej citokinave⁵⁶ më të shprehura. Niveli i IL-6 dhe sIL-6R në likidin sinovial korrelohet me karakteristikat histologjike të sinovitis kronik në pacientët me AR⁵⁷, si edhe sIL-6 me infiltrimin leukocitar⁵⁸. IL-6 shkakton inflamacion dhe dëmtime artikulare përmes efektit të saj mbi nivelin e faktorit të rritjes së endotelit vaskular (VEGF) në pacientët me AR. VEGF është një mediator angiogenik i rëndësishëm ,i cili nxit proliferimin dhe migrimin e qelizave endoteliale si edhe rrit permeabilitetin vaskular^{59,60}. Rritja e nivelit të VEGF korrelohet me aktivitetin e sëmundjes në pacientët me AR. IL-6 në prezencën e IL-6R rrit nivelin e VEGF në fibroblastet sinoviale të pacientët me AR dhe trajtimi i këtyre pacientëve me inhibitor monoklonal të IL-6R në mënyrë sinjifikative e redukton nivelin serik të VEGF në këta pacientë⁶¹.

1.2.1 d. IL-6 dhe erozionet kockore

Ngushtimi i hapësirës artikulare dhe erozionet marginale janë shprehje e dëmtimit të kartilagosit dhe kockës në pacientët me AR. Osteoklastet janë mediatorët e erozioneve në artritin inflamator⁶². IL-6 nxit rekrutimin e osteoklasteve duke vepruar në qelizat mëmë hematopoetike në linjën e granulocit-makrofag^{63,64,65}. Efekti rezorptiv i IL-6 dhe rregullimi i aktivizimit të ligandit të receptorit NF-kB(RANKL), aktivizimi i receptorit NF-kB(RANK), osteo-protegerin(OPG), janë studiuar dhe është gjetur se kur IL-6 në prezencë të sIL-6R rrit ekspresionin e RANKL dhe OPG, por zvogëlon ekspresionin e RANK duke induktuar rezorbimin kockor, të dhëna këto që sugjerojnë që sIL-6R influencën në osteoclastogenez⁶⁶. Në AR IL-6 dhe sIL-6R stimulojnë formimin e qelizave osteo-clast-like, në të njëjtin përqëndrim të gjetur në likidin sinovial të pacientëve me AR dhe ky efekt zhduket në shtojmë një antittrup monoklonal IL-6R⁶⁷.

IL-6 është gjithashtu e përfshirë në dëmtimet e kartilagosit artikulare në pacientët me AR pasi IL-6 dhe sIL-6R inhibojnë sintezën e proteoglikaneve në kulturat e kondrociteve artikulare humane nga pacientët me AR⁶⁸.

1.2.1 e. Roli i IL-6 në turnoverin e matriksit jashtëqelizor

Proteinazat si metalproteinazat e matriksit (MMPs) në AR prodhohen nga qelizat e shtresës së brendshme sinoviale, nga fibroblastet, leukocitet e infiltruar, makrofaget^{69,70,71,72,73,74,75} dhe taqetojnë matriksin jashtë qelizor. Gjendet një korrelacion ndërmjet dëmtimit të kartilagos artikulare dhe ekspresionit të MMPs. Qelizat e shtresave sinoviale tregojnë që kanë mbiprodhim të MMPs dhe niveli i tyre është me ilarte në AR sesa në grupet e kontrollit^{76,77,78}. Te pacientët me AR të hershëm, niveli serik i IL-6 dhe CRP korrelojnë me nivelin e MMPs-3⁷⁹, fakt ky që sugjeron se ekziston një lidhje ndërmjet aktivitetit të proteinazave dhe IL-6. Inhibitorët endogjen të metalproteinazave (TIMPs) janë inhibitor endogjen të MMPs. IL-6 në prezencë të sIL-6R indukon TIMP-1mRNA dhe ekspresionin e proteinave në kulturat humane me chondrocyte dhe fibroblastet e sinovias⁸⁰.

1.2.2 IL-6 në prekjet sistematike të AR.

1.2.2 a. Përgjigja e fazës akute

Përgjatë përgjigjes së fazës akute vërehet një çlirim “stuhi citokinik” pro-inflamator si edhe alterim i nivelit të proteinave të fazës akute në plazëm^{81,82}. IL-6 është stimuluesi primar dhe kryesor i sintezës së fazës akute të proteinave përmes stimulimit të hepatociteve. Në pacientët me AR niveli serik i IL-6 korrelojnë me nivelin serik të PCR⁵⁶.

1.2.2 b. Anemia dhe inflamacioni kronik

Anemia inflamatorë kronike gjendet në më shumë se 1/3 e pacientëve me AR dhe në gjysmën e tyre që në vitin e parë të sëmundjes^{83,84}. Anemia është një tjetër faktor i pavarur, i cili kontribuon në pamundësinë fizike të pacientëve me AR. Peptidi hepcidin⁸⁵ prodhohet nga hepatocitet, rregullon metabolizmin e hekurit duke parandaluar transportin e hekurit dhe çlirimin e tij nga makrofaget. Stimulimi i IL-6 indukon shprehjen e hepcidines⁸⁶, çka tregon rolin e rëndësishëm të IL-6 në aneminë inflamatorë të pacientëve me AR.

1.2.2 c. Osteoporozë

Një prishje e ekuilibrit ndërmjet osteoblasteve dhe osteoclasteve rezulton në çrregullim të rimodelimit kockor, e cila çon në osteoporozë. Osteoporozë është një manifestim i zakonshëm sistematik i AR. Është vërtetuar tashmë që niveli serik i rritur i IL-6 stimulon osteoklastogenezën dhe redukton aktivitetin e osteoblasteve gjë e cila shton rezorbimin kockor, redukton formimin kockor dhe dëmton osifikimin⁸⁷. Shprehja e ekzagjeruar e IL-6 rezulton në osteopeni përmes çrregullimit të bilancit ndërmjet osteoklasteve dhe osteoblasteve.

1.2.2 d. Lohdja dhe aksi hipotalam-hipofizar-adrenal

Lohdja është ankesa më e zakonshme në pacientët me AR, rreth 41% të pacientëve raportojnë lodhjen si ankesë të tyre^{88,89,90}. Shkaku i lodhjes në pacientët me AR është i panjohur. Shumë faktorë si dhimbja, citokint, hormonet, psikologjia, faktorët metabolik dhe mjekimet mund të kontribuojnë në lodhje. Çrregullimet në aksin aksin hipotalam-hipofizar-adrenal ndikojnë në lodhjen e pacientëve me AR⁹¹. Shumë citokina si IL-6 mund të modulojnë aksin hipotalamo-hipofizar-adrenal dhe këtë e vërteton fakti që afministrimi i IL-6 në vullnetarët e shëndetshëm shkakton lodhje, ulje të aktivitetit të përditshëm, ulje të përqëndrimit dhe prishje të arkitekturës së gjumit. Këto efekte korrespondojnë me funksionin e aksit hipotalamo-hipofizar-adrenal⁹².

1.2.2 e. IL-6, lipidet dhe inflamacioni

Mortaliteti kardiovaskular është më i rritur në pacientët me AR. Inflamacioni sistemik shkakton aterogenez përmes çrregullimit endotelial dhe dislipidemis^{93,94,95}. Rritja e vlerave serike të CRP shoqërohet me rritje të rrishtit për sëmundje kardiovaskulare⁹⁶. Inflamacioni i shkaktuar nga IL-6 redukton nivelet qarkulluese të lipideve, por mekanizmi me të cilin IL-6 bën këto ndryshime është i paqartë⁹⁷. IL-6 ka efektet e saj në metabolizmin e lipideve duke stimuluar sintezën e acideve yndyrore në hepar dhe lipolizën e indit adipoz. IL-6 gjithashtu nxit sintezën e kolesterolit ndërsa ul sekretimin e kolesterolit^{98,99}. IL-6 dhe CRP janë të lidhura ngushtë me rrishtin kardiovaskular në subjektet e shëndetshme^{100,101}, në mënyrë indipedente nga njera- tjetra mbi efektin që kanë në lipide. IL-6 rrit rrishtin për mortalitet në pacientët me sindromë koronare akute¹⁰². Përsa më sipër IL-6 implikohet si një nga shkaqet e sëmundjes së arterieve koronare(Fig. 8).

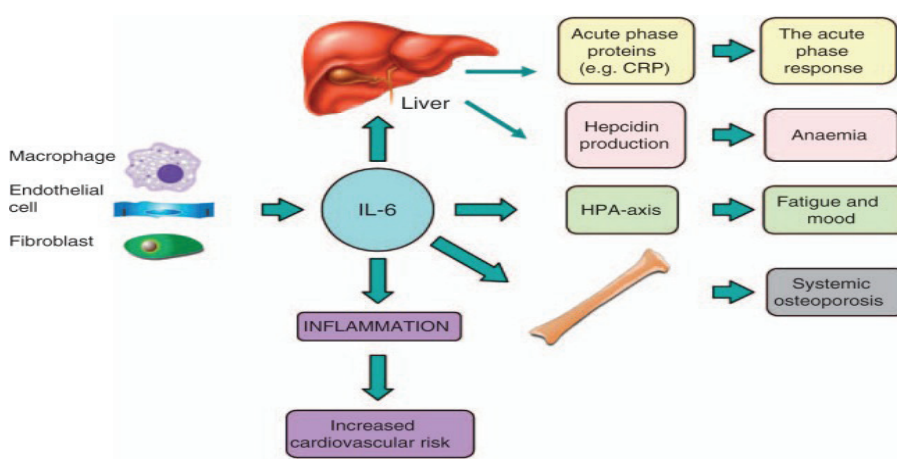


Figura 8. Efektet sistemike te IL-6.

1.2.3 Roli i IL-6 në dëmtimet artikulare pas AR

Në pacientët me AR me dëmtim të kërcit artikular të formës humbje kockore apo geode të cilët paraqesin nivele të rritura serike të IL-6 dhe TNF α paraqesin një rritje të rrishtit për progresion të karakteristikave të vërejtura në radiografi.

Osteoplastet nga kocka subkondrale sklerotike shprehin një fenotip specifik që karakterizohet nga mbiprodhimi i IL-6, TGF- β 1, fosfatazes alkaline. Osteoplastet subkondrale kontribuojnë në degradimin e kartilagos duke stimuluar kondrocitet të prodhojnë më shumë metaloproteaza dhe duke inhibuar sintezën e agrekaneve. Është identifikuar IL-6 si një çelës mediator i aksit fispatologjik osteokondral. Në shumë studime neutralizimi i aktivitetit biologjik të IL-6 parandalon efektet negative të osteoblasteve sklerotike në metabolizmin e kartilagos.

Në ditët e sotme është e një rëndësie të veçantë diagnoza e hershme dhe trajtimi i pacientëve me AR, sidoqoftë t'i ofrosh pacientëve një terapi target me qëllim përmirësimin e jetesës si edhe reduktimin e efektve anësore është e rëndësishme vlerësimi i aktivitetit të AR dhe parashikimi se çfarë pritet në të ardhmen. Ndryshimet periodike të aktivitetit të artritit gjatë periudhave të remisinit dhe ekzacerbimit, të cilat kanë impaktin e tyre në aktivitetin e sëmundjes, duhen vlerësuar periodikisht. Identifikimi i ndryshimeve klinike, nivelin serik të IL-6 dhe progresionet e paraqitura në radiografi në pacientët me AR është e rëndësishme për evidentimin e stadit të AR dhe mjekimin e tij.

1.3 Dëmtimet artikulare në AR

Artikulacionet e duarve preken më shpesh nga AR dhe janë ndër më të parat që japin kliniken e AR.

Në artikulacionin radio-carpal proliferimi sinovial në këto artikulacione rrit presionin në hapësirën artikulare dhe aktivizon një zinxhir enzimatik që shkatërron ligamentet, tendinet, sipërfaqen artikulare, e së bashku bëjnë që artikulacioni të humbë integritetin (kocka e ulnës kërcen mbi proeminencën dorsale). Dëmtimi I tij çon në devijim ulnar të MCF (nga dobësia e mm extensor carpi ulnaris). Mund të ndodhë kompresioni i n.median, sindrom i tunelit karpal. Me progresionin e sëmundjes kemi humbje të hapësirave artikulare me përfundim ankilozën, e cila lidhet me kohëzgjatjen dhe agresivitetin e sëmundjes.

1.3.1 Artikulacionet e vogla të duarve

Karakteristike është prekja simetrike e IFP dhe MCF (II dhe III), më rrallë IFD. Gjetja më e shpeshtë është edema masive e të dy duarve në fillimet akute. Në palpacion: dhimbje mbi art e prekura, prani e likidit articular, trashje e cipës sinoviale. Në inspeksion: deformime karakteristike, fenomen Raynaud apo fenomene të tjera vaskulare Si pasojë e inflamacionit articular dhe periartikular ndodhin deformime si :devijim ulnar I duarve, “qafa e mjelmes”, “kurrizi gamiles”, forma e “cekicit. Tregues I dëmtimit të duarve është ulja e forcës së tyre¹⁰³(Fig. 9).



Figura 9. Demtimet e duarve ne AR, pamje e radiografise se dores ne AR.

1.3.2 Artikulacionet cubiti

Prekja varion 20-60%. Rrallë kanë dhimbje të forta. Shenja e parë, humbja e ekstensionit të plotë. Në faza të avancuara mund të ankilozohen në pozicion fleksioni.

1.3.3 Artikulacionet scapulo humerale

Shkaku kryesor i morbozitetit është dëmtimi i tufës rotatore. Pacienti ankohet për dhimbje dhe kufizim të lëvizjeve aktive e pasive. Tërheqja e papritur mund të japë dhimbje dhe inflamacion të madh, e ngjashme me sepsis^{104,105}

1.3.4 Artikulacionet e këmbëve

Artikulacionet MTF preken më shpesh nga AR. Fillimisht ka vetëm dhimbje, më pas artrite të vërteta.

Gjatë ecurisë vërehet, zhdukje e harkut transversal të këmbës, ulcera ose hiperkeratoze e lëkurës në taban, sublucacion plantar i kokave të MT, deformimi si trekëndësh i këmbës në pjesën e përparme, deformimi i gishtave si “çekiç”, hallux valgus, mbivendosje të gishtave II dhe III mbi të madhin në stadi të avancuara.

Tarset preken më pak, inflamacioni i art.intertarsale çon në humbje të harkut longitudinal, pes planus

1.3.5 Artikulacionet talo krural

Artikulacionet TC preken më rrallë, klinikisht ënjtje anteriore e posteriore të maleolave, në ecurinë e sëmundjes, inflamacioni shkakton tendosje e erozione të ligamenteve, prish inkongruencën dhe jep deformimi në pronacion dhe eversion të këmbës. Tendini i Achilit dëmtohet deri në rupturë si pasojë e vendosjes së nyjeve reumatoide. Dëmtimi i pjesës së pasme të këmbës, jep dhimbje në tabanin e qafën e këmbës, pamundësi për të ecur në terrene jo të sheshta^{106,107}(Fig. 10).



Figura 10. Demtimet e kembes ne AR. Pamje e radiografise se kembeve ne AR.

1.3.6 Artikulacionet e gjunjeve

Inflamacioni dhe proliferimi i sinovies së gjunjëve është i dukshëm. Që në fillim të sëmundjes ka hipotrofi e m.kuadriceps ,kufizim i ekstensionit dhe fleksionit. Pozicioni i fleksionit nga grumbullimi i likidit artikular. Formimi i cistit të Baker-it mund të komprimojë sistemin venoz sipërfaqësor duke dhënë edemë dhe dilatacion venoz, mund të rupturohet duke dhënë klinikën e një tromboflebiti akut^{108,109}(Fig.11).

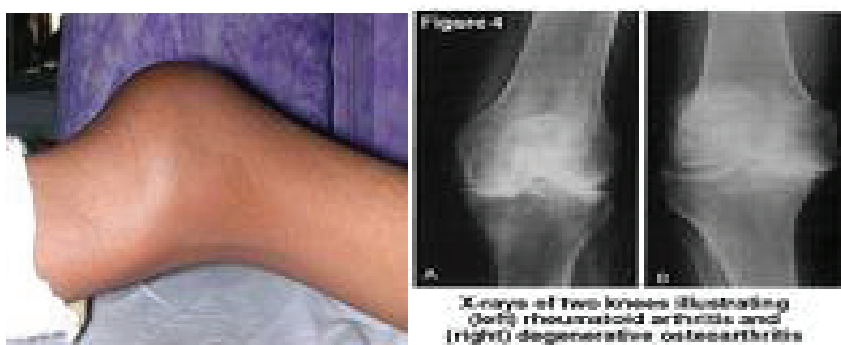


Figura 11. Demtimim i gjurit ne AR. Pamje radiografise se gjurit ne AR.

1.3.7 Artikulacionet koksofemorale

Preken rrallë në fillimet e AR te adultët. Dhimbje dhe kufizim të lëvizjeve gjatë ekzaminimit fizik. Gjysma e pacientëve kanë ndryshime radiologjike në artikulation: koka e femurit shtypet ose rezorbohet, ciste kockore që komunikojnë me hapësirën artikulare, acetabuli rimodelohet dhe zhvendoset medialisht, duke dhënë protruzio acetabuli¹¹⁰.

1.3.8 Kolona cervikale

Artikulationet discovertebrale paraqesin destruksion osteochondral, që mund të çojë në mikrofraktura të vertebrave, degjenerim apo hernie diskale. Kanë dhimbje dhe lëvizshmëri normale në mungesë të spazmave, radiologjikisht evidentohet ngushtim të hapësirave intervertebrale¹¹¹.

Artikulacioni atlantoaksial mund të bëjë subluxacion në 3 drejtime: -anteriorisht, posteriorisht, vertikalisht. Klinikisht vërehet dhimbje irraduese në oksiput, rrallë kuadripareze spastike progresive e ngadaltë me ulje të sensibilitetit të duarve, e padhimbshme. Episode tranzitore të disfunksionit medular nga penetrimi vertikal I densit me parestezi në supe dhe krahë gjatë lëvizjeve të kokës. Në ekzaminimin fizik evidentohet zhdukje e lordozës oksipitocervikale, rezistencë gjatë lëvizjeve pasive protruzion I harkut të aksit ,i cili vërehet nga ekzaminimi me gisht I murit të poshtëm faringeal.

Kur shenjat e komprimit medular cervical shfaqen dhe persistojnë mielopatia progreson shpejt dhe 50% e pacientëve vdesin brenda vitit.

1.3.9 Artikulacionet temporomandibulare

Preken shpesh nga AR, por kanë alterime dhe në pacientë të tjerë (pa AR). Në 55% e pacientëve kanë ankesa gjatë përtypjes, dhimbje kronike dhe vështirësi në lëvizje. Mundet që dhimbja akute e fortë dhe pamundësia për të lëvizur mandibulen të kërkojë aplikimin e glukokortikoideve intrartikulare. Në ekzaminimin objektiv evidentohet ndjeshmëri në art. dhe krepitacione në askultacion .

1.3.10 Artikulacionet krikoaritenoide

Ekzaminimet bioptike tregojnë për artrit të art. Krikoaritenoid¹² në gjysmën e pacientëve me AR. Vetem 30% e pacientëve ankojnë për ngjirje të zërit. Artikulacioni mund të inflamohet dhe të imobilizohet duke shkaktuar aduksion të kordave vokale në qendër që shfaqet me stridor inspirator. Sinoviti asimptomatik mund të çojë në aspirim të përmbajtjes faringeale sidomos natën.

1.3.11 Kockat e vogla të veshit

Mund të preken duke shkaktuar erozione dhe shkurtim të kockëzave nga sinoviti eroziv, nuk ka ankiloze. Klinikisht mund të kemi ulje të dëgjimit.

1.3.12 Artikulacionet sterno-clavicular dhe manubriosternal

Preken shpesh nga AR. Kanë pak shenja klinike kur inflamohen. Artikulacionet sternoklavikular jep dhimbje kur pacienti është në pozicionin shtrirë. Artikulacioni manubriosternal është I parëndësishëm klinikisht.

1.4 Dëmtimet ekstra artikulare në AR

Arthriti reumatoid është një patologji sistemike me variabilitet manifestimesh extraartikulare. Këto manifestime mund të hasen shpesh ,por jo gjithmonë kanë rëndësi klinike. Megjithatë në disa raste ato mund të jenë treguesi kryesor I aktivitetit dhe agresivitetit të sëmundjes dhe të kërkojnë trajtim specifik. Disa nga këto manifestime mund të lidhen me vatra ekstra artikulare të përgjigjes immune. Faktori reumatoid mund të prodhohet në mënyrë të pavarur dhe cilësisht ndryshe në hapësirën pleurale, perikard, muskuj dhe në meningje. Proteina ose komplekse proteinike jokomune në gjakun e pacientëve me AR: antikorpet antifosfolipidike, komplekset imune qarkulluese, krioglobulinat. Pacientët me përgjigje imune sistemike kanë sëmundje të vërtetë reumatoide, jo AR të thjeshtë, vetëm me prekje artikulare. Si rregull këto manifestime hasen tek pacientë me titer të lartë të FR në gjak. Manifestimet ekstraartikulare të AR shoqërohen me mortalitet më të lartë^{129,130}.

1.4.1 Dëmtimet e skeletit

AR ndërlikohet me osteopeni dhe osteoporozë dhe kjo gjë është rezultat i efektetit anësor të medikamenteve të përdorura për kohë të gjatë (glukokortikoidet), aktivizimit të osteoklasteve nga citokinat, inaktivitetit fizik, një grup pacientësh me AR (gratë në periudhën postmenopausale) kanë faktorë të tjerë risku për osteoporosis

Humbja kockore në AR çon në një incidencë më të lartë të frakturave të kockave të gjata. Haset shpesh fraktura e fibules, por dhe fraktura e colli femori dhe frakturat kompresive të vertebrave. Geodet luajnë rol në dobësimin e kockës dhe rrisin mundësinë për fraktura¹¹³.

1.4.2 Dëmtimet muskulare

Dobësia muskulare është e shpeshtë në AR, por nuk është e qartë nëse shkaktohet nga inflamacioni apo është pasojë e dobësimit të refleksive nga dhimbja kronike. Pavarësisht dobësisë muskulare, pak pacientë kanë dhimbje muskulare apo enzima muskulare të rritura. Në disa studime anatomopatologjike janë vënë re grumbullime fokale limfocitesh dhe plazmocitesh shoqëruar me degjenerim të fibrave muskulare – mioziti nodular¹¹⁴.

Evidentohen 5 tipe të ndryshme të prekjës muskulare në AR: pakësim i masës muskulare me atrofi të fibrave të tipit 2 – më e shpeshta, neuromiopati periferike si pasojë e Mononeuritis Multiplex, miopati steroide, miozite aktive dhe nekroza muskulare me infiltrime mononuklearesh – me evidente në pacientët me sinovit të lehtë dhe ESR të lartë, miopati kronike që ngjan me një proces distrofik, kryesisht në stadin e fundit të miozitetit inflamator.

1.4.3 Dëmtimet e lëkurës

Gjetjet më të shpeshta të prekjes kutane në AR janë: nodujt reumatoide, purpura “senile” – me atrofi të lëkurës dhe fragilitet kapilar, kryesisht në pacientët e trajtuar gjatë me GK, eritema palmare (e shpeshtë), Fenomeni Raynaud, Manifestime vaskulitike, purpur e palpueshme (përgjigje ndaj medikamenteve ose shenjë e agresivitetit të sëmundjes), livedo reticularis – shenjë e një vaskulopatie dermale të thellë takohet në shumë patologji sistemike të indit lidhor dhe shoqërohet me titër të lartë të antikorpeve antifosfolipidike në qarkullim^{115,116,117}.

1.4.4 Dëmtimet okulare

Shfaqet okulare të AR konsiderohen si ndërlikime të sëmundjes.

Keratokoknjuktivitis sicca – component I sindromit Sjogren. Shoqërohet me prurit, dhimbje të syve, çon shpesh në blefarit kronik.

Episkleriti – episklera është mjaft e vaskularizuar. Në episklerit syri është i skuqur, por ndryshe nga konjuktiviti nuk ka sekrecione të shtuara përveç lotimit në rast ngacmimi. Episkleriti nuk sjell në mënyrë të drejtpërdrejtë humbje të shikimit, por kjo mund të ndodhë si shkak i keratitit apo kataraktit dytësor.

Skleriti – shkakton dhimbje të forta të syrit dhe kolorim në ngjyrë të kuqe të errët. Në varësi të intensitetit skleriti mund të jetë i lokalizuar dhe sipërfaqësor, ose i gjeneralizuar me ose pa rezorbim granulomatoz të sklerës poshtë shtresës uveale. Ky rezorbim njihet si skleromalacia perforans.

Ndryshe nga sëmundjet okulare sipërfaqësore që trajtohen me steroide topikale, skleriti kërkon trajtim sistematik ose intraokular me kortikosteroide.

1.4.5 Infeksionet

Shfaqja e infeksioneve në AR lidhet me disa faktorë që ndërhyjnë gjatë ecurisë së sëmundjes dhe jo me ndonjë predispozicion për infeksione që varen nga vete sëmundja^{118,119}. Incidenca e infeksioneve si ndërlikim i AR shkon paralel me përdorimin e glukokortikoidëve, barnave biologjike dhe imunosupresore. Shpesh diagnoza e një infeksioni është e vështirë sepse mund të ngatërrohet me një rëndim të AR (në rastin e arthriteve septike). Gjithashtu meqënëse pacientët janë nën efektin imunosupresor të barnave, shenjat klinike të një infeksioni apo gjendjeje septike janë të varfra.

Organet me risk më të lartë për t’u prekur nga infeksionet tek pacientët me AR janë – kockat, artikulationet, lëkura, trakti respirator dhe indet e buta.

Faktorët që predispozojnë për infeksione te pacientët me AR: mosha, manifestimet ekstra artikulare të AR, leukopenia, sëmundje të tjera shoqëruese si patologji kronike pulmonare, alkolizmi, DM, përdorimi i glukokortikoidëve

1.4.6 Neoplazite

Pacientët me AR kanë risk më të lartë se popullata normale për të zhvilluar patologji malinje. Kjo është vënë re për limfomat Hodgkiniane dhe jo Hodgkiniane për të cilat pacientët me AR kanë një risk 2-3 herë më të lartë. Kjo shpesh është e pavarur nga terapia me imunosupresorë. Gjithashtu mendohet se fibroza intersticiale në pulmone tek pacientët me AR mund të jetë faktor risku për Ca Pulmoni.

Përfundim bën Ca i traktit gastrointestinal – pacientët me AR kanë risk më të ulët. Mendohet se për këtë luan rol përdorimi i AIJS të cilët ulin incidencën e shfaqjes së polipeve në kolon

Në shfaqjen e neoplazive tek pacientët me AR luajnë rol dhe medikamentet imunosupresore, të cilat janë të njohura për efektet onkogjene.

Po bëhen studime dhe në lidhje me efektin e medikamenteve biologjike si TNF – inhibitorët. Disa nga këto studime sugjerojnë se efekti onkogen i tyre, edhe nëse ekziston është mjaft i vogël.

1.4.7 Vaskulitet

Vaskuliti sistemik reumatoid është një nga komplikacionet më të rrezikshme të AR(Fig.12). Zakonisht haset në pacientët me AR të mirëvendosur dhe në gjendje të rëndë. Pacientët me sindrom Felty janë më të prirur për të patur vaskulite. Shumë rrallë vaskuliti sistemik shfaqet në fazat e para të AR dhe në këtë rast prognoza është e keqe. Termi vaskulit përdoret për një grup ndërlikimesh extraartikulare që nuk lidhen me granulomat proliferative, por me inflamacionin e enëve të gjakut. Vitet e fundit po haset gjithnjë e më rrallë, kjo ndoshta për shkak të përmirësimeve në terapi me përdorimin e MTX dhe medikamentve biologjike.

Faktorët që influencojnë në zhvillimin e vaskulitit reumatoid janë: seksi mashkull, ttri i lartë i FR në serum, erozionet kockore, hypokomplementemia, nyjet reumatoide, ndërlikimet e tjera estra artikulare, kohëzgjatja e sëmundjes, krioglobulinat qarkulluese.

Nga ana morfologjike vaskuliti ¹²⁰ paraqitet si panarterit. Të gjitha shtresat e murit të vazave janë të infiltuara me mononukleare. Proliferimi i intimes mund të predispozojë për tromboza.

Gjithashtu është vënë re dhe inflamacion e venulave. Dëmtimi vazal shkaktohet nga depozitimi i komplekseve imune qarkulluese në muret e vazave. Kjo hipoteze mbështetet nga faktet e mëposhtme: ulje e nivelit të C2 dhe C4, hiperkatabolizmi i C3, depozitimi i IgG, IgM dhe C3 në arteriet e dëmtuara, sasia e rritur i krioglobulinave në plazëm, pacientët me vaskulit reumatoid shpesh kanë antitropa anti C1q që kontribuojnë në formimin e komplekseve imune.



Figura 12. Vaskuliti reumatoid.

1.4.8 Dëmtimet e veshkave

Preket rrallë nga sëmundja. Dëmtohet në mënyrë indirekte nga terapia. Amiloidoza, amiloidoza AA, vaskuliti dhe sepsis janë nga komplikacionet më jetëkërcënuese të AR. Glomeruliti fokal nekrotizues haset në pacientët me AR dhe vaskulit të diseminuar.

1.4.9 Dëmtimet pulmonare

Në AR dëmtimet pulmonare shfaqen në 6 forma: sëmundje pleurale, fibrozë intersticiale, sëmundje nodulare pulmonare, bronkiolitis, arterit me hipertension pulmonar, sëmundje e rrugëve të vogla respiratore (Fig. 13).

Pleuriti - në rreth 20% të të sëmurëve shfaqet që në fillim të shfaqjes së AR. Nuk shoqërohet me dhimbje të forta, por në disa raste mund të japë dispne.

Fibroza intersticiale – si shkak mendohet rritja e reaktivitetit të qelizave mezenkemale¹²².

Defekti kryesor funksional – ulje e kapacitetit difuzues të gazeve dhe dëmtim i shkëmbimit të gazeve

Të sëmurët me AR që pijnë duhan kanë risk më të lartë për ndërlikime fibrotike pulmonare se popullata normale.

Sëmundja nodulare pulmonare, noduset të vetëm ose në grumbuj, mund të formojnë kavitete duke krijuar fistula bronkopleurale. Në disa raste noduse solitare pulmonare në pacientë me AR janë provuar si reumatoide, por dhe me koekzistencë të karcinomes bronkiale, Sindroma Caplan¹²³ - Pneumokoniozë me AR - vihet re reaksion i fuqishëm fibroblastik me formim granulomash obliterative.

Bronkioliti

Pneumoniti intersticial progreson drejt dëmtimit alveolar dhe bronkiolitit me pasojë insuficiencën e rëndë respiratore. Infiltrimi intersticial me limfocite dëshmon për aspektin imunologjik të sëmundjes.

Arteriti me hypertension pulmonary, më I shpeshtë nga sa mendohej më përpara. Me Echografi joinvazive është arritur të evidentohet në forma të lehta në rreth 30% të pacientëve me AR. Shumica e pacientëve janë asimptomatikë.

Sëmundja e rrugëve të vogla respiratore, prekja e rrugëve të vogla respiratore mund të çojë në ulje të kapacitetit vital deri në 50%. Ka studime të ndryshme që e mbështesin rolin e AR në prekjen e rrugëve të vogla respiratore, ndërsa të tjera e lidhin prekjen e tyre me faktorë të tjerë që shoqërojnë AR. Mendohet se është pjesë e një sindromi më të gjerë exokrinopatik dhe haset më qartë në sindromin Sjogren¹²⁴.

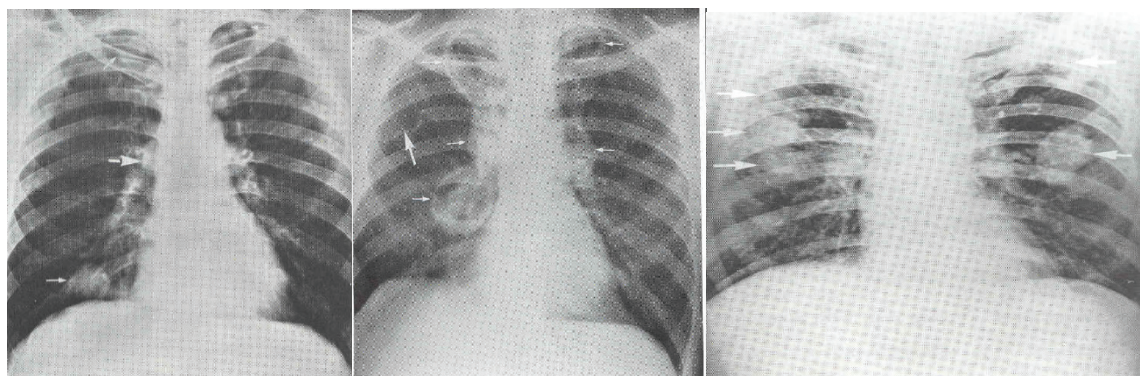


Figura 13. Dëmtimet pulmonare ne AR.

1.4.10 Dëmtimet kardiake

Prekja kardiake në AR ka forma të ndryshme, por është e qartë që rritja e incidencës së saj rrit riskun për vdekje të parakohshme tek pacientët me AR. Ndër shkaqet më të shpeshta të vdekjes janë: Insuficienca kardiake kongjestive dhe IAM. Në një studim të detajuar te pacientë me AR duke përdorur ECHO, EKG, monitorim me Holter u raportua se 70% e pacientëve me sëmundje nodulare dhe 40% e pacientëve me sëmundje jonodulare kanë prekje kardiake. Edhe në qoftë se pacientët nuk kanë të dhëna klinike është vënë re ulje e funksionit diastolik të ventrikulit të majtë dhe të djathtë^{125,126}.

Atheroskleroza, tek pacientët me AR, atheroskleroza shfaqet më herët dhe me frekuencë më të madhe se në popullatën normale. Rol në këtë luajnë molekulat prezente në pergjigjen immune, treguesit e inflamacionit si edhe agjëntet terapeutik.

Perikarditi, diagnostikohet rrallë klinikisht ,por haset në 50% të autopsive të pacientëve me AR. Në një studim ekografik, 3% e pacientëve me AR paraqisnin efuzione perikardiale. Rrallë mund të komplikohet me tamponadë ose perikardit konstriktiv. Pacientët me perikardit si ndërlikim të AR kanë FR pozitiv dhe ½ e tyre kanë noduloze.

Miokarditi shfaqet në dy forma miokardit granulomatoz - strukturë e ngjashme me noduset reumatoide dhe miokardit intersticial – infiltrimi difuz mund të prekë gjithë miokardin, edhe kur nuk ka shfaqje klinike.

Endokarditi studimet ekografike kanë treguar dëmtime të valvules mitrale¹²⁷.

Defekte të përçimit blloku AV- zakonisht tek pacientët me nyje granulomatoze në nivel të nodusit AV ose tufës së Hiss, rrallë shkak i bllokut kardiak mund të jetë dhe amiloidoza¹²⁸.

Arteriti koronar forma agresive të AR shoqëruar me vaskulite mund të zhvillojnë arterit të koronareve që çon në IAM¹²⁶.

Aortiti granulomatoz karakterizohet nga noduse granulomatoze në bazën e aortës – kërkon ndërhyrje kirurgjikale urgjente.

1.5 Testet e laboratorike në AR

Testet e laboratorike të cilat kërkohen për diagnozën e AR përfshijnë:

- Hemogramen me ERS
- Bilanci biokimik
- Uricemia
- PCR
- FR
- Anti-CCP
- AAN
- Elektroforeza e fraxionuar e proteinave
- Fibrinogjeni
- Titri i complementit
- Artrocenteza per vleresimin e likidit sinovial (celula)

Testet laboratorike më të përdorshme të cilat vlerësojnë aktivitetin inflamator të AR janë: Hemograma me ERS (vlerësimi i anemisë inflamatore, trombocitozes), PCR, Fibrinogjeni dhe α 1-abtitripsina.

1.6 Ekzaminimet radiologjike në AR

Për të vlerësuar diagnozën e AR ekzaminimet më të favorshme radiologjike përfshijnë:

- Radiografia plane e artikulacioneve (jep të dhëna të vonshme për diagnozën e AR, por shërben për të ndjekur evolucionin në kohë të stadeve të AR dhe ndryshimet radiologjike si edhe efektet e mjekimit në ndryshimet radiologjike)
- ECHO artikulare evidenton në fazë më të hershme proliferimin sinovial, hipervaskularitetin e AR si edhe ndryshimet e strukturës artikulare (erozionet) gjatë AR.
- MRI e artikulacionit vlerëson ndryshimet që në fazën e sinovitisit të hershëm, dedekton aktivitetin e sinovias si edhe ndryshimet në edemën kockore, dedekton në mënyrë më të hershme erozionet kockore. MRI dedekton erozionet kockore 2 vite përpara se ato të shfaqen në radiografi.
- Shintigrafia kockore shumë pak e aplikueshme evidenton vetëm artikulacionet me karakter inflamator në varësi të fazës së fiksimit të lëndës së kontrastit, nuk është specifike për detektimin e infalacionit në AR.
- Compjuter Tomografi, jep të dhëna në stadin e vonshëm të AR mbasi kanë filluar dëmtimet artikulare, jep të dhëna për formimin e ri kockor dhe ankilozën.
- DXA vlerëson densitetin kockor, përdoret më shumë për të evidentuar çrregullimet e metabolizmit kockor nga aktiviteti i AR si edhe efektet e mjekimit me GK dhe imunosupresor mbi këtë aktivitet metabolik.

1.7 Kriteret e diagnozës së AR

Në vitin 2010 ACR/Eular klasifikuan kriteret për diagnozën e AR^{1,2,3}.

1. Pacientët të cilët kanë të paktën një artikulacion me sinovit
2. Ky sinovit nuk shpjegohet të jetë nga një patologji tjetër

Kriteret klasifikuese për AR	Pikëzimi
A. Prekja artikulare:	
1 art i madh	0
1-3 art të mëdhaja	1
1-3 art të vogla (me ose pa përfshirjen e art të mëdhaja)	2
4-10 art të vogla (me ose pa përfshirjen e art të mëdhaja)	3
>10 art (të paktën njëri të jetë art i vogël)	5
B. Serologjia (të paktën një rezultat është i rëndësishëm për klasifikimin)	
FR neg dhe CCP neg	0
FR poz me titër të ulët ose CCP poz me titër të ulët	2
FR poz i shprehur ose CCP poz i shprehur	3
C. Proteinat e fazës akute:	
CRP normale dhe ERS normale	0
CRP e rritur ose ERS i rritur	1
D. Kohëzgjatja e simptomave:	
< se 6 javë	0
≥ se 6 javë	1

Një pikëzimi $\geq 6/10$ pikë është i nevojshëm për të klasifikuar pacientin se vuan me AR.

1.8 Vlerësimi i aktivitetit të AR

AR është një sëmundje kronike, inflamtoe e cila prek artikulacionet, por impaktin e vet e ka edhe në dëmtimet sistematike, ai shkakton dhimbje artikulare dhe diskomfort në jetën e përditshme. Raportimet e pacientëve për këto diskomforte në praktikën klinike të përditshme përdoren për të vlerësuar dhimbjen, funksionin, dhe kualitetin e jetës. Këto raportime të pacientëve janë inkorporuar në disa indekse të vlerësimit të aktivitetit të sëmundjes së bashku me të dhëna objektive laboratorike siç është eritrosedimentacioni (ESR) dhe proteina C- reaktive (CRP). Në mënyrë të veçantë pikëzimi i aktivitetit të sëmundjes në 28 artikulacione (Disease Activity Score in 28 joints DAS-28) duke inkluduar në këtë aktivitet vlerat e ESR(DAS28-ESR) apo PCR(DAS28-CRP) dhe pyetësi për vlerësimin e shëndetit (HAQ - Health Assessment Questionnaire) janë dy testet më të përdorshme për të vlerësuar aktivitetin e sëmundjes si edhe për të klasifikuar AR në remisio, aktivitet i ulët, aktivitet i mesëm apo aktivitet i lartë.

Përlllogaritja e vlerave të aktivitetit të AR, DAS28 ERS/CRP, HAQ realizohet nëpërmjet programeve të gatshme siç është psh RHEUMAKIT, METEOR 2018, etj.

1.8.1 DAS-28

DAS-28 është testi më i përdorshëm në praktiken e përditshme (Fig. 14), por edhe në studimet klinike për të vlerësuar aktivitetin e AR, por njëkohësisht ai përdoret edhe për të vlerësuar përgjigjen ndaj mjekimit. DAS-28 përdor për vlerësimin e aktivitetit të AR këta indikatorë:

- TJC 28: Numri i atrikulacioneve që paraqesin ndjeshmëri (artralgji) në ekzaminim (0-28)
- SJC 28: Numri i artikulacioneve të ënjtura (me artrite) (0 – 28)
- ESR: vlera e eritrosedimentacionit në momentin që realizohet vlerësimi (ne mm/h) (per DAS28-ESR)

Ose

- CRP: vlera e proteinës C-reaktive në momentin që realizohet vlerësimi (ne mg/l) (per DAS28-CRP)
- GH: vlerësimi i gjendjes së përgjithshme shëndetësore nga pacienti (nga 0=shumë mirë deri në 100=shumë keq)

Të 28 artikulacionet e vlerësuara për ndjeshmërinë dhe ënjtjen janë të njëjtat (art scap-humeral, cubiti, radiocarpal, MCP, IPP si edhe art e anësive inferiore). Përlllogaritja e pikëzimit bëhet sipas ekuacionit të mëposhtëm:

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \text{TJC28} + 0.28 \times \text{SJC28} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$$

$$\text{DAS28-ESR} = 0.56 \times \text{TJC28} + 0.28 \times \text{SJC28} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$$

Interpretimi i pikëzimit të aktivitetit të sëmundjes pas përlllogaritjes nga formula është si më poshtë:

Remision DSA28 nga 0 deri < 2.6

Aktiviteti i ulët DAS28 nga 2.6 deri < 3.2

Aktiviteti i moderuar DAS 28 nga 3.2 deri ≤ 5.1

Aktiviteti i lartë DAS28 ≥ 5.1

Joint score

Type score

Choose from diagram

Tender joints

Swollen joints

Measures

ESR (mm/first hour)

General health (from 0=best to 100=worst)

Score **0.00 Remission** Reset

Figura 14. DAS28-CRP

1.8.2 HAQ

HAQ (Health Assessment Questionnaire) është një indeks i cili vlerëson cilësinë e jetës të lidhur me shëndetin. Në një kontekst ai vlerëson impaktin e AR në jetën e përditshme. Pyetësori është dizenuar në një mënyrë të tillë që plotësohet nga vetë pacienti pa ndihmën e mjekut(Fig.15).

Pacienti përgjigjet për 20 aspekte të jetës së përditshme siç janë: nëse vishtet vetë në sensin që arrin edhe të mbërthejë komçat, a lan me shampo flokët, nëse ngrihet dot nga pozicioni ulur në një karrige, a e rregullon shtratin vetë, a arrin të presë ushqimin, a arrin të ngrejë një gotë plot tek goja, a e hap dot një kuti kartoni me lëng frutash, të ecë jashtë në rrugë të drejtë, të ngjitë 5 shkallë, a arrin të lajë edhe të fshijë trupin, a arrin të lahet në vaskë, a arrin të ulet dhe të ngrihet nga tualeti, të kapet dhe të ngrejë lart mbi krye një objekt 2 kg, të perkulet për të marrë rrobat nga dyshemeja, a e hap derën e makinës, a e hap kavanozin, a e hap edhe e mbyll çelësin e dritës, a bën pazare, a mundet të fshijë me fshesë me korrent, a mundet të hyjë edhe të dalë nga makina. Për secilën kategori pacienti zgjedh një nga 4 opsionet: pa ndonjë vështirësi, me pak vështirësi, me shumë vështirësi, i pamundur për ta realizuar.

Vlera e indeksit të HAQ interpretohet në tri kategori:

- Nga 0 deri në 1: vështirësi e lehtë deri në pamundësi të moderuar
- Nga 1 deri në 2: pamundësi e moderuar deri në severe
- Nga 2 deri në 3: pamundësi severe deri në shumë severe

HAQ-DI Calculator

Are you able to:

dress yourself, including shoelaces and buttons?	Without any difficulty
shampoo your hair?	With some difficulty
stand up from a straight chair?	With some difficulty
get in and out of bed?	With much difficulty
cut your own meat?	With much difficulty
lift a full cup or glass to your mouth?	Without any difficulty
open a new milk or juice carton?	With some difficulty
walk outdoors on flat ground?	Unable to do
climb up five steps?	Without any difficulty
wash and dry your body?	With some difficulty
take a tub bath?	With some difficulty
get on and off the toilet?	With some difficulty
reach and get down a 5 pound object from above your head?	With much difficulty
bend down to pick up clothing from the floor?	Without any difficulty
open car doors?	With some difficulty
open previously opened jars?	With some difficulty
turn faucets on and off?	With much difficulty
run errands and shop?	With much difficulty
get in and out of a car?	With much difficulty
do chores such as vacuuming or yard work?	With much difficulty

Figura 15. HAQ-DI

1.9 Dekursi i sëmundjes (AR)

Epidemiologët kanë përcaktuar shumë pika të vështira për të vlerësuar një patern të AR dhe kjo e lidhur me ecurinë e artritit me periudha acarimi dhe remisioni si edhe ndryshimet që paraqet në komunitetet e ndryshme. Të gjitha të dhënat sugjerojnë që manifestimet klinike të sëmundjes dhe disabiliteti që paraqet kjo sëmundje është në rënie. Të dhënat tregojnë që sëmundja nuk ka ndryshuar, por diagnoza e hershme dhe trajtimi i hershëm efektiv ka ulur mjaft morbiditetin.

Aktualisht janë përcaktuar mjaft mirë kriteret e remisimit të sëmundjes. Dy sistemet e vlerësimit të aktivitetit të sëmundjes më të përdorshme Disease Activity Score, e cila është një metodë matematike, e cila përfshin artikulacionet e ënjtura dhe të dhimbshme, ERS dhe metoda tjetër vlerësimi i shëndetit global të pacientit. Kriteret e American College of Rheumatology (ARC) kërkojnë mungesën e artikulacioneve të ndjeshme, lodhjen, dhimbjen artikulare, edemën artikulare, ngurtësimin mëngjesor së bashku me vlerat normale të ERS.

Me daljen e terapive të reja efikase në trajtimin e AR është bërë shumë e rëndësishme për mjekun të përcaktojë se cili nga pacientët është në rrisht për të zhvilluar sëmundje me rrisht për progresion destruktiv dhe cilët pacientë paraqesin një dekurs më benign të sëmundjes me më pak mundësi për dëmtime destruktive dhe përgjigje më të mirë ndaj një mjekimi të moderuar. Parashikimi se cili pacient do të zhvillojë ose jo erozione shkon paralelisht me rëndësinë e identifikimit se cilët pacientë i kanë zhvilluar aktualisht këto erozione dhe janë duke shkuar drejt progresionit të shkatërrimit kockor. Në disa studime i jepet një rol i rëndësishëm vlerësimit të ndryshimeve radiologjike në momentin e diagnozës si edhe një vlerë shumë të madhe parashikuese nivelit të rritur të FR dhe anti CCP në progresionin radiologjik të këtyre pacientëve si edhe në përzgjedhjen e mjekimit.

Erozionet kockore dhe deformimet mund të mos jenë aspekti më i rëndësishëm i sëmundjes për pacientin ,por është treguar në shumë studime që HAQ (Health Assessment Questionnaire) është një parashikues shumë i rëndësishëm i pamundësisë dhe mortalitetit.

Disa studime kanë vlerësuar disa faktorë të cilët korrelojnë me prognozë të keqe dhe rritje të gjasave për dëmtime artikulare si: FR pozitiv në serum, anti-CCP pozitive në serum, nodujt reumatoid, nivele të rritura të HAQ për pamundësinë, depresioni, persistenca e vlerave të rritura të ERS, prezenca e epitopit QKRAAe klasës së dytë të sistemit të histokompatibilitetit indor.

Në pacientët me AR është vlerësuar që parashikimi i jetës mesatare është më pak sesa grupi i popullatës nën kontroll dhe ky parashikim shkon në 7 vite tek meshkujt dhe në 3 vite tek femrat.

Në shumë studime është vlerësuar se sa më i lartë aktiviteti i artritit (ERS, PCR, nivele të rritura të citokinave inflamatore serike, FR) më shumë në rrisht është pacienti për të zhvilluar komplikacionet e AR (prekje organore, rritje të rrishtit për sëmundje infektive, rrisht për efektet anësore të medikamenteve të përdorura) si edhe ulje e jetës mesatare të pacientëve.

1.10 Trajtimi në AR

Fillimi i trajtimit të AR fillon me diagnozën, vlerësimin e prognozës dhe vendosjen e një plani terapeutik. Baza e mjekimit duhet të jenë DMARDs. Trajimet e kombinuara^{131,132,133} duke përdorur MTX në bazën e tyre, duket se janë më efektive. Mjekimet biologjike në kombinim me MTX ofrojnë mundësinë më të mirë për të ngadalësuar dëmtimet strukturale. Terapitë ndihmëse që përdoren për të ulur dhimbjen e për të përmirësuar funksionin përfshijnë GK, AINS, analgjeziket, proceduarat e fizioterapisë dhe edukimin e pacientit. Pacientët duhet të monitorohen për efektet anësore të mjekimit.

Qëllimi kryesor i mjekimit është të induktohet remisioni^{131,132,133,134}, nëse nuk arrihet ky duhet së paku që të parandalohen dëmtimet strukturore, të përmirësohen shenjat e simptomat e sëmundjes dhe përmirësohet funksioni.

DMARDs

Janë baza e trajtimit të AR. Ata janë zgjedhja e parë, por nuk ka një skemë se cili prej tyre duhet nisur i pari, pasi në pacientë të ndryshëm njeri DMARDs është më efektiv se tjetri. Tolerohen mirë nga pacienti dhe paraqesin shumë pak efekte anësore dhe kanë kosto të ulët.

Ndahen në dy grupe: 1-me molekula të vogla

(më të përdorshmit MTX, HCQ, SSZ)

(më pak të përdorur AZA, CSP, kripërat e arit)

2/A-gjenerata e re e DMARD

-leflunomidi (Arava)

-anti TNF (etanercept, adalimumab, infliximab)

-anti rec IL1 (Anakinra)

2/B-klasat e reja terapeutike të DMARD

-modulatorët costimulues selektiv (Abatacept)

-B-cell target (Rutiksimab-RTX)

-inhibitoret e IL6 (Actemra)

Hydrochyloroquin (HCQ)

Indikohet në format e lehta ose të mesme të AR ose si shoqëruese me DMARDs të tjerë në terapitë e kombinuara në pac me sëmundje agresive. Mekanizmi i veprimit, rrit apoptozën e sinoviociteve rheumatoide. Doza 200-400 mg/ditë. Tolerohet mirë ka pak efekte anësore, janë raportuar pak raste me retinopati deri në humbje të shikimit. Kombinohet shumë mirë me MTX ose SSZ. Në

format e lehta përmirëson dhimbjen e funksionin. Efekte shumë të dobëta në dëmtimet strukturore gjatë krahasimit të Ro-grafive në vite.

Sulfasalazina (SSZ)

Përdoret në format me AR të hershëm ose të mesëm, redukton inflamacionin dhe aktivitetin e sëmundjes. Sintetizohet nga acidi salicilik. Doza është 2000-3000 mg/ditë. Kombinohet shumë mirë me DMARDs e tjerë si MTX, HCQ. Përmirëson klinikën dhe funksionin e art të prekura. Ngadalëson ndryshimet strukturore në Ro-grafi.

Methotrexate (MTX)

Pyetja që bëhet për MTX është jo se kur duhet të përdoret, por cilat janë arsytet pse të mos përdoret MTX. Përbën gurin themelor në mjekimin e AR qoftë si monoterapi, qoftë edhe në terapitë e kombinuara me DMARDs të tjerë.

Faktorët mbështetës të terapisë me MTX:

- 1-fillon shpejt veprimin pasi është administruar brenda pak javëve me 1 marrje në javë.
- 2-ka kosto të ulët dhe monitorimi i toksicitetit është i vogël.
- 3-supreson aktivitetin e sëmundjes në pac me stadi të ndryshme të sëmundjes edhe atëherë kur DMARD të tjerë s'kanë vepruar.
- 4-tolerohet mirë me një kohëzgjatje të marrjes së preparatit deri në 5 vjet.
- 5-ngadalëson ndryshimet strukturale.
- 6-kombinohet shumë mirë me DMARD të tjerë apo me mjekimet biologjike duke rritur efikasitetin e mjekimit.
- 7-paraqet efekte anësore minimale edhe pas 20 vjetësh vëzhgimi të përdorimit të tij.

Leflunomide (LEF)

Mund të përdoret si monoterapi ose i kombinuar me MTX. Vepron duke frenuar enzimen dyhydroorotate dehydrogenase, ai pengon sintezën de novo të nukleotideve pirimidinike. Limf T dhe B kanë sasi të vogël të kësaj enzime dhe nuk kanë rrugë tjetër për sintezën e bazave nukleotidike pirimidinike. Efektet anësore janë kryesisht ato intestinale si diarre, shpesh takohet rash, alopeci dhe rrallë rritje të enzimave hepatike. Përmirëson efektet funksionale dhe ngadalëson ndryshimet strukturore në Ro-grafi. Kombinohet mjaft mirë me MTX në rastet me AR që nuk përmirësohen nga monoterapia me MTX.

Azathioprin (AZA)

Përdoret e vetme ose në kombinim me MTX si terapi për të “kursyer” glukokortikoidet. Kompikacioni i saj madhor është neutropenia. Një faktor që çon në toksicitetin e hershëm nga AZA është prania e aleleve mutante heterozigote për enzimën thiopurine metiltransferaz, e cila bën metabolizimin e AZA, mungesa e kësaj enzime bën që ajo të metabolizohet dobët e të qëndrojë më gjatë në organizëm duke favorizuar dëmtimet hematologjike¹³⁵.

Cyclosporine (CYC)

Inhibon aktivizimin e limf T helper CD4+ duke bllokuar IL-2 dhe limf T^{136,137} e tjera që prodhojnë citokinën 1 duke inhibuar ligandin CD40. Efektet anësore janë doz depedente. E përdorur si monoterapi në dozën 10mg/kg ditë shkakton dëmtim të funksionit renal, ndaj përdorimi i saj në doza 2,5-5mg/kg ditë e kombinuar me doza stabël të MTX ka treguar përparësi në trajtimin e AR. Nëse niveli i creatinines rritet 30% të nivelit para administrimit të saj, atëherë doza e saj ulet ose ndërpritet. Ngadalëson dëmtimet strukturore në Ro-grafi. Gjen përdorim në pacientët që nuk marrin një përgjigje të kënaqshme nga përdorimi i MTX¹³⁸.

Tacrolimus

Vepron duke inhibuar në mënyrë specifike aktivizimin e limf T CD4+. Efektet anësore janë doz dependente, vërehet një rritje e nivelit serik të creatinines ndaj duhet monitoruar doza e tij gradualisht. Përdoret në rastet me AR kur ciklosporina nuk mund të përdoret ose kur përdorimi i MTX nuk ka dhënë rezultate të kënaqshme.

Mjekimet biologjike

Preparatet bio kombinohen shumë mirë me preparatet DMARDs me molekula të vogla veçanërisht me MTX. Kombinimi ka treguar efikasitet në të sëmure me kohë të gjatë me AR dhe me aktivitet të tij duke përmirësuar funksionin e duke ngadalësuar dëmtimet strukturore.

Si më efikas në trajtimin e AR në pacientët në të cilët MTX vetëm nuk ka mundur të ndali aktivitetin e sëmundjes është treguar kombinimi i MTX + preparat biologjik.

Etanercept

Është i pari anti TNF alfa i aprovuar nga FDA për trajtimin e AR. Është një proteinë e krijuar nga fuzioni i një zinxhiri të receptorit TNFp75 me porcionin Fc të imunoglobulines humane IgG1. Pjesa e receptorit lidhet me molekulat e TNF alfa extracel duke e neutralizuar atë, kurse pjesa Fc shërben për zgjatjen e ½ jetës plazmatike të agjentit.

Të gjitha studimet kanë treguar që Entanercepti tolerohet më mirë me më pak efekte anësore sesa MTX. Entanercepti ngadalëson ndryshimet strukturore në Ro-grafi më shumë sesa MTX. Përdorimi i Entanerceptit si monoterapi në AR e hershme çon në një përmirësim klinik më të shpejtë e në disa raste në arritje të remisioinit. Sot skema që rekomandohet është ajo e kombinuar Entanercept+ MTX sepse reduktohet aktiviteti i sëmundjes duke dhënë një stabilitet më të madh, përmirëson funksionin, ngadalëson ndryshimet strukturore më me efikasitet sesa skemat me monoterapi.

Infliximab

Antikorp kimerik monoklonal kunder TNF. Pjesa më e madhe e At është humane ,veç një pjesë e vogël e regjionit Fab është murine. Infliximabi kombinohet shumë mirë me MTX duke dhënë rezultate më të mira,MTX zvogëlon klirensin e medikamentit dhe gjithashtu bën të mundur të ketë më pak imunogjenicitet si rezultat i reduktimit të formimit të antikorpeve human antikimerik. Ka efekte të mira në pac me semundje të gjatë dhe refraktare ndaj mjekimit. Pavarësisht efektit të mirë të tij në përmirësimin e shenjave të funksionit të sëmundjes,efektin e tij spektakolar ky produkt e ka në ngadalësimin e ndryshimeve në Ro-grafi në pac me AR.

Adalimumab

Antikorp monoklonal i gjithi human i drejtuar kundër TNF. Përdorimi së bashku me MTX i këtij agjenti rrit zgjatjen e përgjigjes pasi MTX ngadalëson klirensin e medikamentit. Kombinimi i adalimumabit me MTX është treguar më efikas. Në kombinim me MTX 20mg javë rezultatet në grupet e kontrollit kanë qenë më të mira duke çuar në ndalim të progresionit të dëmtimeve strukturore dhe në përmirësim të shenjave e të simptomave.

Anakinra

IL-1 prodhohet nga sinovia rheumatoide dhe inde të tjera veçanërisht nga makrofaget. Ekziston një proteinë qarkulluese që është antagonist e rec të IL1 e cila është një proteinë e rëndësishme që funksionon si antagonist natyral i IL1,mbi bazen e kësaj proteine e të këtij parimi është krijuar një formë humane rekombinante-Anakinra. Kombinohet mirë me të gjithë DMARDs dhe është parë shumë efikase kur kombinohet me MTX. Kombinimi i saj me anti TNF rrit riskun për infeksione serioze. Është vënë re përparësia e saj për të ngadalësuar dëmtimet strukturore në ro-grafi. Efikasiteti i saj në trajtimin e AR nuk është më i mirë sesa i anti TNFve.

Abadacept

Është një proteinë rekombinante e krijuar nga fuzioni i domenit extracel të limfT citotoksik i lidhur me antigenin-4(CTLA-4) me porcionin Fc të IgG1. Efiaksiteti i tij në trajtimin e AR qëndron në faktin se ai modulon në mënyrë selektive sinjalet costimulatore CD80 ose CD86,CD28 që kërkohen për aktivizimin e plotë të limfT. LimfT kërkojnë dy sinjale për aktivizimin e tyre të plotë:

1-është Ag i shprehur nga MHC dhe i lidhur me rec e limfT.

2-sinjali i dytë është ai costimulator,një nga rrugët më të rëndësishme costimulatore është bashkëshoqërimi i CD80/CD86 në sip e qelizave Ag-prezantuese me CD28 në limfT,duke lehtësuar kështu aktivizimin e limfT.

CTLA-4 ka një afinitet të madh për CD80 ose CD86 sesa ka për CD28,duke konkuruar CD28 për t'u lidhur me CD80 ose CD86. Abatacepti ashtu si edhe CTLA-4 konkuron me CD28 për t'u lidhur me CD80 dhe CD86 dhe mund të përdoret për të moduluar aktivizimin e limfT në mënyrë selektive.

Kombinohet shumë mirë me MTX duke rritur efikasitetin e produktit. Abatacept ngadalëson në mënyrë sinjifikante dëmtimet strukturale me përafërsisht 50% në ndryshimet në Ro-grafi. Indikohet në rastet me AR aktive kur nuk është marrë një përgjigje e kënaqshme nga përdorimi i MTX ose MTX i kombinuar me antiTNF ose Anakinra. Abatacept ofron një përmirësim sinjifikant të funksionit e të reduktimit të dhimbjes. Përdorimi i Abataceptit me MTX rrit riskun për infeksione serioze.

Tofacitinib

Tofacitinib është inhibitor I Janus kinase, ai vepron duke bllokuar veprimin e enzimës Janus Kinaze ,e cila është e përfshirë në inflamacionin që shkakton simptomatologjinë e artritit reumatoid dhe artritit psoriatic. Tofacitinibi është trajtim afatgjatë, efektet pozitive I jep pas javës së 12 të trajtimit. Tofacitinib kombinohet me MTX në trajtimin e AR.

Rutiximab (RTX)

Është një At monoklonal kimerik i drejtuar kundrejt limfB CD20+. CD20 është një target për limfB pasi shprehet në mënyrë uniforme në to por jo në qelizat mëmë dhe në qelizat plazmatike. Duke u lidhur me CD20,RTX “shteron” limfB nëpërmjet disa mekanizmave si: toksiciteit të varur nga komplementi dhe nxitjes së apoptozës. Kombinohet shumë mirë me MTX dhe është parë që kombinimi është shumë më i efektshëm sesa përdorimi i RTX vetëm dhe kjo duket në një përmirësim më të mirë të shenjave e simptomave dhe në ngadalësim të ndryshimeve strukturore në Ro-grafi. Gjen indikacion përdorimi i tij në rastet me AR aktiv që nuk i përgjigjen mjekimit me MTX ose mjekimit të kombinuar MTX+ antiTNF.

Reaks të lidhura me infuzionin ka mundësi që janë të lidhura me lëshimin e citokinave e përfshijnë: prurit, ethe, rash, pireksi teshtima, iritrim të fytit, kollë, bronkospazëm, hipo ose hipertension. Duke qenë se RTX bën një rënie sinjifikante të limf B qarkulluese, si rezultat kemi një rënie të imunoglobulinave sidomos të IgM (pak nën normen) duke rritur riskun për infeksione, por në të vërtetë nuk është vënë re ndonjë infeksion serioz gjatë studimeve

Actemra \ RoActemra (Tocilizumab)

Antikorp monoklonal human që inhibon rec e IL6. IL6 është citokina më e shprehur në sinovian rheumatoide dhe çelësi për inflamacionin kronik. Mekanizmi i veprimit: Actemra/RoActemra lidhen me rec e IL6, sIL-6R dhe mIL-6R duke penguar këtë të fundit të lidhet dhe t'i aktivizojë ata. Nuk ka nevojë për rregullim të dozës në pacientët e moshuar, por preparati kundërrindkohet në pacientët me moshë <18 vjec. Kombinohet shumë mirë me MTX, GK, AINS, nuk preferohet kombinimi i saj me preparate bio si anti TNF ndikohet në rastet me AR me aktivitet të lartë si monoterapi dhe në rastet me përgjigje të pakënaqshme ndaj trajtimit me DMARDs ose me antiTNF. Pacientët që janë duke u mjekuar me preparate që metabolizohen nga citokromi CYP450 si atrovastatin, ciklosporin, Ca-bll, doza e tyre duhet të monitorohet, pasi actemra shton aktivitetin e këtij citokromi, monitorimi duhet të bëhet edhe pasi ndërpritet actemra pasi ajo ka ½ plazmatike të gjatë.

Glukokortikoidet

Përdorimi i GK për një kohë të shkurtër e me dozë të ulët rezulton në reduktimin e shenjave e të simptomave të sëmundjes e në përmirësim të funksionit. Gk janë më të shpejtë në përmirësimin e simptomave e shenjave të sëmundjes me një dozë ditore $\leq 7.5\text{mg}^{139}$ me një marrje të vetme në mëngjes. Efektet për doza më të larta e për kohëzgjatje të madhe nuk shton efektin tyre, por vetëm nxit osteoporozën (këtë pasi Gk në kocka reduktojnë prodhimin e osteoklastve dhe prodhimin e osteoblastve duke çuar në reduktim të formimit kockor), gjithashtu ata rrisin sëmundshmërinë.

Argumentet që mbështesin terapinë me doza të ulta të prednizonit janë: vetë procesi reumatoid zvogëlon prodhimin kockor, duke pasur parasysh nga sa thamë më sipër për efektin e Gk në OP del me vlerë përdorimi i minidozë prednizon, studime të ndryshme kanë treguar që në doza minimale ata janë të aftë që të ulin inflamacionin, në doza të ulta Gk reduktojnë ndryshimet e progresionit radiologjik të sëmundjes^{140,141}.

Gk kombinohen shumë mirë me DMARDs duke bërë të mundur që të arrihet më herët remisioni dhe përmirësimi i shenjave dhe simptomave të sëmundjes. Gk mund të administrohen p/os ose në formën e injektabelë ditore ose në formën depo me metilprednizolon në mënyrë intermitente.

NSAID

NSAID janë preparatet më të përdorshme dhe më efektivet në terapinë adjuvante në AR, duke sjellë efekte analgjezike dhe anti-inflmtoare. Futja e agjentëve selektivë COX-2, ka sjellë debate në lidhje me sigurinë, toksicitetin e koston e NSAID në terapinë e AR. Për çdo person që përdor ata për një kohë të gjatë duhet të identifikohen fillimisht faktorët e riskut në lidhje me përdorimin e NSAID: moshë e madhe, histori për ulçer peptike (me ose pa infex me H. pylori), përdorimi i njëhershëm i Gk dhe antikoagulanëve, trombocitopenia apo disfunksion i trombociteve, gravidancë, Insuficencë Kardiake Kongest e rëndë, cirroze, Insuficencë Renale, intolerancë nga aspirina, astma apo polipozë nazale.

Se cili nga NSAID duhet zgjedhur për t'u përdorur, ngelet ende e vështirë për t'i dhënë një përgjigje.

Preparatet selektive COX-1 dhe COX-2.diferanca ndërmjet tyre qëndron në faktin se COX-1 është një enzimë që shprehet në të gjitha indet që e sintetizojnë atë , ndërsa COX-2 induktohet në monocite makrofaqe, qeliza endoteliale, qeliza e synovias, osteoblaste nga citokint e produktet e tjera të prodhuara gjatë inflamacionit. Inhibitorët e COX-2 janë më efektivet në trajtimin e AR. Përdorimi me efikasitet i cox-2 vjen nga:risku i ulët që ato kanë për zhvillimin e hemorragjisë GI, nuk kanë efekt sinjifikant mbi trombocitet, nuk paraqesin ndonjë disavantazh në lidhje me veshkën, gjithsesi një risk për rritjen e HTA dhe për insuficencë renale duhet të kihet gjithmonë parasysh. Inhibitorët selektivë të COX-2 mund të rrisin risqet për evente kardiovaskulare.

Strategjia e mjekimit në AR

Fillimi i mjekimit në AR bëhet duke u mbështetur në një plan terapeuatik , i cili bazohet në: moshën e pacientit, stadin e sëmundjes, statusin socioekonomik të pacientit, sëmundje të tjera shoqëruese dhe në mundësitë e kombinimit të preparateve. Është shumë e rëndësishme ndjekja nga afër e pacientit për të monitoruar aktivitetin e sëmundjes, efektet e terapisë dhe efektet anësore të preparateve.

Strategjitë që përdoren klasifikohen në:

- 1-monoterapi.
- 2-terapitë e kombinuara "step-up".
- 3-terapitë e kombinuara "step-down" duke ulur gradualisht dozat e prednizonit.
- 4-terapia e kombinuar e MTX me biopreparatet.

Terapitë e kombinuara bazohen në faktet se cilët prej agjentëve veprojnë në një segment të caktuar të procesit fispatologjik në synovia dhe preparatet e kombinuara paraqesin efekt sinergjik kundrejt njeri-tjetrit.

Në shumë raste MTX përbën “gurin e themelit” për terapitë e kombinuara. Terapitë e kombinuara “step-up” duke u nisur me MTX (20mg jave), e duke shtuar SSZ (2000 mg ditë) e me pas HCQ (400mg ditë)-**triple therapy**, ka rezultuar shumë efektive në arritjen e remisioinit sesa terapitë me MTX vetëm apo terapitë e kombinuara MTX+SSZ apo MTX+HCQ.

Terapitë e kombinuara “step doën”, dhe MTX+biopreparate kanë rezultuar në një përmirësim më të hershëm të funksioinit dhe në ngadalësim më të shprehur të dëmtimeve strukturale në Ro-grafi.

Sipërfundim të këtij seksioni mund të themiqë terapitë e kombinuara me 3 DMARDs (MTX+SSZ+HCQ) dhe terapia e kombinuar MTX+ mjekimet biologjike, paraqesin potenciale avantazhesh më të mëdha në trajtimin e AR.

KAPITULLI II

QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.1 Qëllimi

Monitorimi i aktivitetit të AR sipas DAS28-CRP dhe HAQ-DI nëpërmjet nivelit serik të IL-6.

2.2 Objektivat

1. Gjetja e një korrelacioni ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe vlerës së ERS në pacientet me AR.
2. Gjetja një korrelacioni ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe vlerës së PCR në pacientet me AR.
3. Gjetja e një korrelacioni ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-PCR në pacientet me AR.
4. Gjetja e një korrelacioni ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe aktivitetit të sëmundjes sipas HAQ në pacientet me AR.
5. Evidentimi i sensitivitetit të IL-6 si parashikues për ecurinë e aktivitetit të sëmundjes dhe pamundshmërise që paraqesin pacientet me AR.

2.3 Materiali dhe Metoda

Ky është një studim transversal ku janë marrë në studim pacientë me artritis reumatoid, gjatë periudhës maj 2010 - mars 2013.

Pacientët kanë qenë të shtruar në klinikën e Reumatologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tiranë, si dhe pacientë të konsultuar ambulatorisht pranë “Poliklinikes Gjermane” në Tiranë. Të gjithë pacientët që u përfshinë në këtë studim plotësonin kriteret e përcaktuara nga ACR/EULAR 2010 për diagnozën e artritit reumatoid. (19, 151, 212, 291, 292)

Pacientët e marrë në studim ishin të diagnostikuar me AR dhe nën trajtim për të me methotrexat, glukokortikoid, AINS. U përjashtuan nga ky studim ata pacientë, të cilët ishin nën mjekim biologjik apo ata pacientë të cilët vuanin nga patologji të tjera, të cilat influencojnë në vlerën e treguesve të inflamacionit për PCR, ESR, në vlerën e nivelit serik të IL-6 apo që paraqisnin patologji të tjera, të cilat prekin sistemin muskuloskeletik dhe influencojnë në nivelin e HAQ.

Për kryerjen e këtij studimi pacientët u analizuan:

Në planin klinik

Pacientëve iu morën të dhënat anamnesticke si: ankesat, historiku i sëmundjes, anamneza e jetës sipas së cilës u vlerësuan patologji të tjera që mund të kenë kaluar më përpara ose aktuale si dhe ekzaminimi objektiv i sistemit muskuloskeletik për përcaktimin e artikulacioneve të dhimbshme dhe ato me artrite (me sinovite).

Në planin laboratorik

Të gjithë pacientëve të marrë në studim iu vlerësua niveli i eritrosedimentacionit (ESR $\leq 15-20$ mm/h), niveli serik i PCR (≤ 5 mg/L, Turbidimetri), FR (≤ 20 UI/ml, Turbidimetri), IL-6 (≤ 4 pg/mL, Human IL-6 ELISA).

ESR - kalkulohet duke matur shkallën në të cilën eritrocitet sedimentojnë në një tub testi në një orë. Vlera normale e eritrosedimentacionit është përcaktuar duke përdorur metodën Eestergren: **Meshkuj: ≤ 15 mm/hr. Femra: ≤ 20 mm/hr.**

Ka shume faktorë të cilët influencojnë në vlerën e ESR si: metoda jo e mirë e marrjes, procedimi jo korrekt, infeksionet, sëmundjet sistemike autoimmune, neoplazit, sëmundjet mieloproliferative, pacientët me moshë mbi 50 vjeç paraqesin nivele të rritura të ESR

PCR - është një proteinë që prodhohet nga hepari dhe gjendet në serum. Niveli serik i PCR rritet në infeksionet bakteriale, virale apo edhe në dëmtime të mëdha indore. Nivele të rritura të PCR gjithashtu gjenden edhe në përgjigje të inflamacionit. Niveli i PCR bie kur trajtohet infeksioni apo inflamacioni. Sëmundjet sistemike autoimmune siç është AR shkakton inflamacion të shprehur dhe shoqërohet me nivele të larta serike të PCR si edhe bie kur AR është në remision. Metoda e matjes së PCR është me Turbidometri dhe vlera normale varion në disa laboratore ,por variabli I normalitetit raportohet: $\leq 3-5 \text{ mg/L}$.

FR – është autoantitropi i parë që kërkohet kur një pacient suspektohet me AR. FR konsiderohet një kompleks imunoglobulinash, të cilat prodhohen si rezultat i një përgjigje imune ndaj indeve të veta. FR nuk është specifik për AR ,pasi ka shumë faktorë të cilët influencojnë në vlerën serike të FR. Rreth 20% e pacientëve me AR të konfirmuar mund të kenë nivel normal te FR (seronegativ) dhe 5% e popullatës mund të kenë FR pozitiv dhe nuk kanë AR. Një vlerë negative apo normale e FR nuk e përjashton AR ,si edhe një vlerë pozitive e tij nuk e vërteton diagnozën e AR.

Metoda e matjes së nivelit serik të FR është me Turbidometri dhe vlera normale e FR serik është 0-20 IU/ml.

Disa situata dhe procedura mjekësore, të cilat rrisin nivelin serik të FR janë: sëmundjet sistemike autoimune, infeksionet kronike, diabeti, endokarditi bakterial, sëmundjet neoplazike, vaksinimi, transfuzioni si edhe niveli serik i FR rritet me moshën, është e rëndësishme të përmendet që, nëse niveli serik i FR është i rritur ,ai do të qëndrojë i rritur edhe pavarësisht se sëmundja autoimune shkon në remision.

IL-6 - është një marker jospecifik e lidhur me një përgjigje inflamatore dhe nuk është diagnostikuese për një sëmundje specifike ,por jep të dhëna për procesin inflamator në një fazë të sëmundjes. Rritja e nivelit serik të IL-6 duhet të interpretohet në kontekstin klinik të pacientit.

Niveli serik normal i IL-6 nuk e përjashton mundësinë e një procesi inflamator në vazhdim e sipër.

IL-6 ka një stabilitet të limituar. Pas centrifugimit plazma në mënyrë të menjëhershme duhet të ngrihet apo të vendoset në frigorifer. Mostra mund të mbahet në temperaturura frigoriferike për vetëm 24 orë, pas së cilës ajo duhet të ngrihet. Ruajtja e plazmës në temperaturën e ambientit për një kohë të gjatë jep rezultate të gabuara.

Niveli serik normal i IL-6: $\leq 4 \text{ pcg/mL}$ dhe metoda e matjes është Human IL-6 ELISA.

Përgjatë gjendjeve inflamatore përqendrimi serik i IL-6 rritet në disa situata: në shumë studime klinike ajo paraqitet si një sinjal alarmi në përgjigjet ndaj infeksioneve si sepsis/septicemia, inflamacion autoimun dhe neoplazik. Përqendrim i rritur i IL-6 raportohet në disa sëmundje të lokalizuara (infeksion post proteze, periodontits) dhe sistemike(sepsis, semundje autoimune dhe neoplazi).

Nivele serike të rritura të IL-6 gjenden në sëmundjet sistemike në aktivitet apo në riaktivizimet e tyre si: AR, LES, SPA, sëmundje inflamatore të zorrës. Pavarësisht se IL-6 është një citokin, biomarker jospesifik i inflamacionit sistemik, ajo paraqet një rëndësi të madhe në vlerësimin klinik të ecurisë dhe në vendosjen e terapisë specifike.

Ekzaminimet e sistemit muskuloskeletik

U realizua ekzaminimi manual i sistemit osteoartikular për të përcaktuar artikulacionet me artralgi (tender) dhe artikulacionet me artrite (sëallen). Për disa pacientë për të rritur shkallën e diagnostikimit për vlerësimin e sinovias u përdorën edhe mjete të tjera diagnostike si ECHO artikulare dhe MRI e artikulacionit. RO grafia u përdor si një mjet tjetër ndihmës për të përcaktuar dëmtimet artikulare dhe për të bërë diagnozën diferenciale me osteoartritin në fazat me sinovit dhe për të përjashtuar disa forma të artriteve që paraqesin sinovite si gouta, psoriazi pa elemente të dukshme kutane apo spondiloartropatite,

Vlerësimi i aktivitetit të AR

U përdorën dy metoda për vlerësimin e aktivitetit të artritit nëpërmjet programit Rheumakit, DAS28-ERS/CRP, HAQ-DI.

DAS-28

Të gjithë pacientët u vlerësuan për aktivitetin e sëmundjes sipas DAS 28 duke vlerësuar 28 artikulacione se sa prej tyre ishin artralgjike (tender) dhe me artrite (sëallen) në varësi të vlerës së CRP serike.

Duke u bazuar në vlerën e DAS28-CRP pacientët për aktivitetin e sëmundjes u klasifikuan në katër grupe: remision ($DAS28 \leq 2.6$), aktiviteti i lehtë ($2.6 < DAS28 \leq 3.2$), aktiviteti i moderuar ($3.2 < DAS28 \leq 5.1$) dhe aktiviteti i lartë ($5.1 < DAS28$).

HAQ-DI

Është nga metodat më të përdorshme për vlerësimin e aktivitetit të përditshëm në AR. HAQ-DI vlerëson nivelin e aftësisë së përditshme në jetën e pacientëve duke vlerësuar lëvizjet e ekstremiteteve të sipërme dhe aktivitetin lokomotor të ekstremiteteve të poshtme. Janë 20 pyetje, të cilat përfaqësojnë aktivitetet e jetës së përditshme si veshjen, zgjimin në mëngjes nga gjumi, ushqyerjen, ecjen, higjienën etj. Për secilën prej 20 pyetjeve pacientit iu shtruan 4 alternativa prej të cilave ai zgjodhi atë se si ndihej (pa asnjë vështirësi, me disa vështirësi, me shumë vështirësi, i pamundur për ta realizuar).

Sa më i lartë pikëzimi, aq më e madhe pamundësia (HAQ-DI 0 deri në 1: vështirësi e lehtë deri në pamundësi të moderuar, HAQ-DI 1 deri në 2: pamundësi e moderuar deri në severe, HAQ-DI 2 deri në 3: pamundësi severe deri në shumë severe) (20).

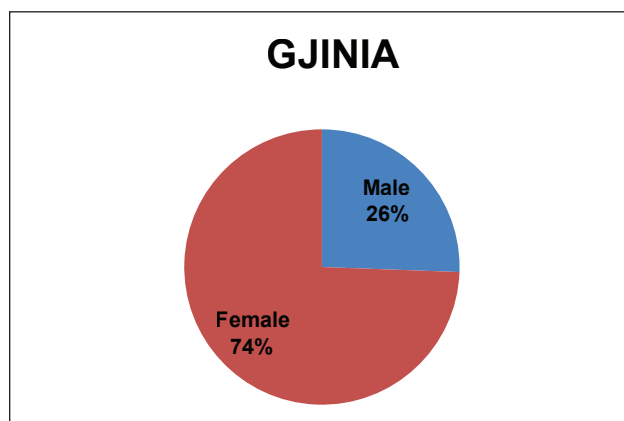
2.4 Përpunimi statistikor

Të gjitha të dhënat u regjistruan dhe u përpunuan përmes programit të përpunimit statistikor SPSS version 20. Variablat e vazhdueshëm u shprehën si mesatare \pm devijacion standard (SD). Variablat kategorike u shprehën në përqindje. Ndryshimet midis dy grupeve për variabla të vazhdueshëm u përcaktuan me anë Student t-test për kampionë të pavarur, ndërsa për variablat kategorike u përcaktuan përmes testit Hi-katror. Lidhjet mes variablave sasiore u analizuan përmes koeficientëve të korrelacionit të Pearson. Për të identifikuar parashikuesit e pavarur të DAS 28 u përdor analiza e regresionit logjistik. Të gjitha ndryshoret me vlera sinjifikance nën 0.1 në analizën univariate u përfshinë në modelin përfundimtar. Vlera e p-së < 0.05 u konsiderua sinjifikante nga pikëpamja statistikore. Analiza e regresionit logjistik u aplikua për të parashikuar nivelin serik të IL-6 ne aktivitetin e AR.

KAPITULLI III

3. REZULTATET

Në studim u përfshinë 43 pacientë, 11 meshkuj (25.58%) dhe 32 femra (74.42%)(Grafiku 1), mosha mesatare e pacientëve të marrë në studim është 52.79 vjeç (SD 12.53vjeç), kohëzgjatja mesatare e sëmundjes në pacientët e diagnostikuar me artritet në këtë grup është 28.83 (SD 17.47 muaj).



Grafiku 1. Shpërndarja e pacientëve me AR në përqindje sipas gjinisë.

3.1 Rezultatet për korrelacionin e IL-6 me DAS-CRP

Në varësi të aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP pacientët u ndanë në dy grupe: ata me aktivitet të lartë 25 pacientë me moshë mesatare 52.6±12.91 vjeç dhe me kohëzgjatje të sëmundjes 26.64±17.62 muaj dhe aktivitet të moderuar 18 pacientë me moshë mesatare 53.05±12.34 vjeç dhe me kohëzgjatje të sëmundjes 31.88±17.28 muaj (Tabela 1).

Karakteristikat e përgjithshme të pacientëve me AR DAS-PCR			
Ndryshorja	Pacientët me AR me aktivitet të lartë N= 25	Pacientët me AR me aktivitet të moderuar N= 18	Vlera e p-së
Mosha (mesatare ± SD,vite)	52.6 ±12.91	53.05±12.34	0.90
Femra %	59.4%	40.6%	0.97
Meshkuj %	54.5%	45.5%	0.97
Kohëzgjatja e sëmundjes (mesatare ±SD,muaj)	26.64±17.62	31.88 ± 17.28	0.33
ESR mm/orë (mesatare ± SD, mm/orë)	37.68 ± 9.12	26.16 ± 9.93	0.0005
FR (mesatare ± SD, UI/ml)	44.20±46.13	23.61±17.44	0.05
PCR (mesatare ± SD, mg/L)	11.17± 6.03	5.85 ± 2.97	0.0005
TENDER (mesatare ± SD,)	17.88 ± 2.65	11.50 ± 2.93	0.0005
SWOLLEN (mesatare ± SD,)	8.56 ± 2.12	4.88 ± 1.52	0.0005
IL_6 (mesatare ± SD, pg/ml)	12.57±4.49	6.48±2.67	0.0005

Tabela 1. Karakteristikat e përgjithshme të pacientëve me AR të ndara sipas aktivitetit të sëmundjes.

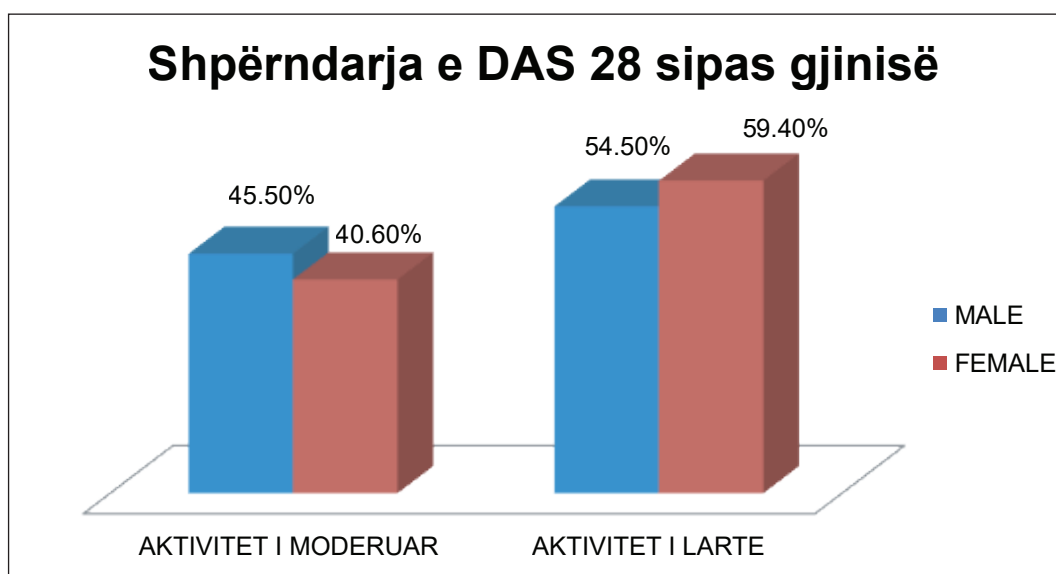
Nuk u vu re ndonjë diferencë statistikisht sinjifikative, përsa i përket gjinisë, moshës dhe kohëzgjatjes së sëmundjes, por mosha mesatare në grupin me aktivitet të lartë të sëmundjes ishte më e ulët (52.6 ± 12.91 vjeç). Kohëzgjatja e sëmundjes ishte më e lartë në grupin me aktivitet të moderuar 31.88 ± 17.28 muaj.

Nga të dhënat shihet se niveli serik i IL-6 në grupin me aktivitet të moderuar rezultoi 6.48 ± 2.67 pg/ml ndërsa në grupin me aktivitet të lartë rezultoi 12.57 ± 4.49 pg/ml. Në të dy grupet niveli serik i IL-6 rezultoi i rritur por në mënyrë më sinjifikative në pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes ($p < 0.05$).

Në dy pacientë niveli serik i IL-6 rezultoi në normë (≤ 4 pg/ml).

Në grupin e marrë në studim 18 pacientë rezultuan me AR me aktivitet të moderuar (40.60% femra) me DAS 28 = 3.2-5.1, ndërsa 25 pacientë (59.4% femra) me aktivitet të lartë të sëmundjes, DAS 28 ≥ 5.1 (Grafiku 2).

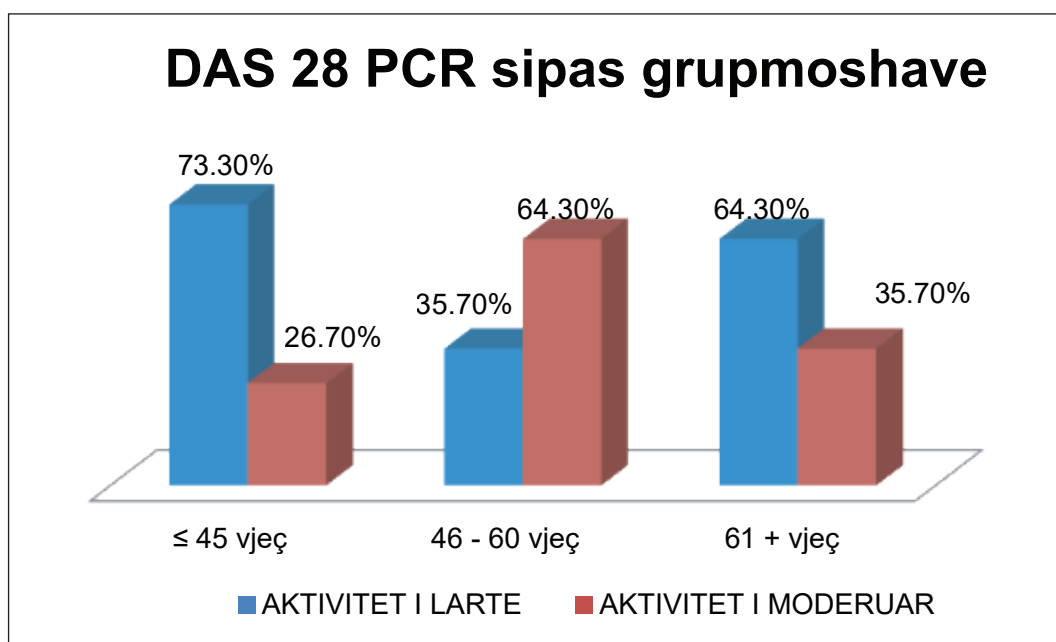
Në grupin me aktivitet të moderuar meshkujt (45.50%) paraqesin aktivitet më të lartë të sëmundjes në krahasim me femrat ndërkohë që në grupin me aktivitet të lartë janë femrat (59.4%) ato që paraqesin aktivitet më të lartë të sëmundjes. (Figura)



Grafiku 2: Shpërndarja e e aktivitetit te semundjes DAS28 sipas gjinisë.

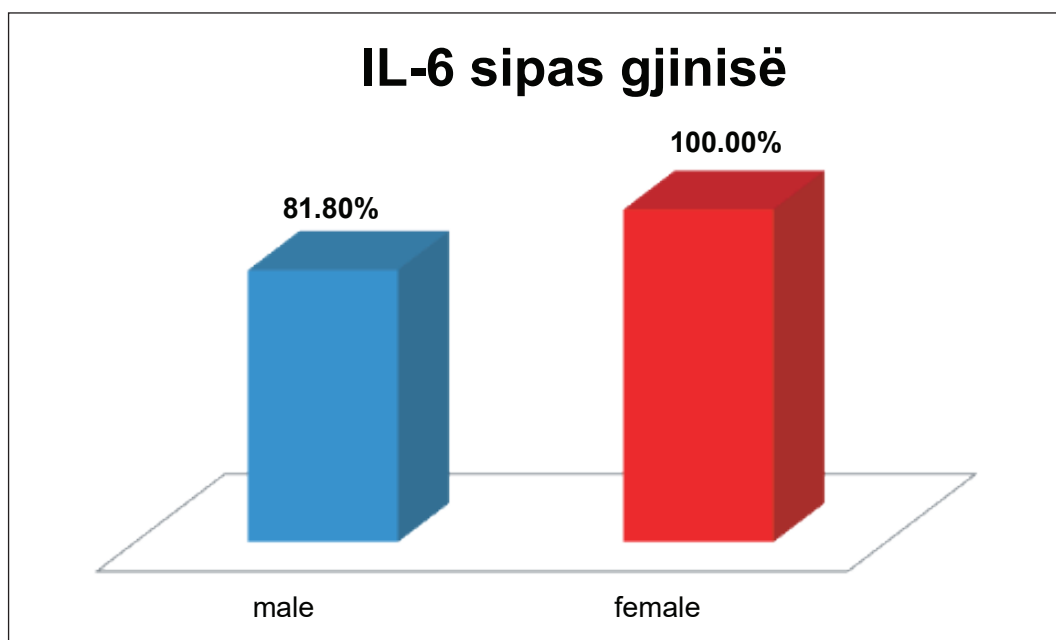
Nga të dhënat evidentohet se aktiviteti i sëmundjes sipas grupmoshave është më i lartë në grupmoshën ≤ 45 vjeç, vërehet një aktivitet i moderuar i sëmundjes në moshën 46-60 vjeç dhe pas moshës 61 vjeç mbizotëron aktiviteti i lartë i sëmundjes.

Përkatësisht në grupmoshën ≤ 45 vjeç sëmundja paraqitet në aktivitet në 73.30% të pacientëve të kësaj grupmoshe, në grupmoshën 46-60 vjeç aktiviteti i sëmundjes evidentohet në 35.7% të pacientëve të kësaj grupmoshe dhe në grupmoshën mbi 61 vjeç aktiviteti i sëmundjes evidentohet në 64.30% të pacientëve (Grafiku 3).



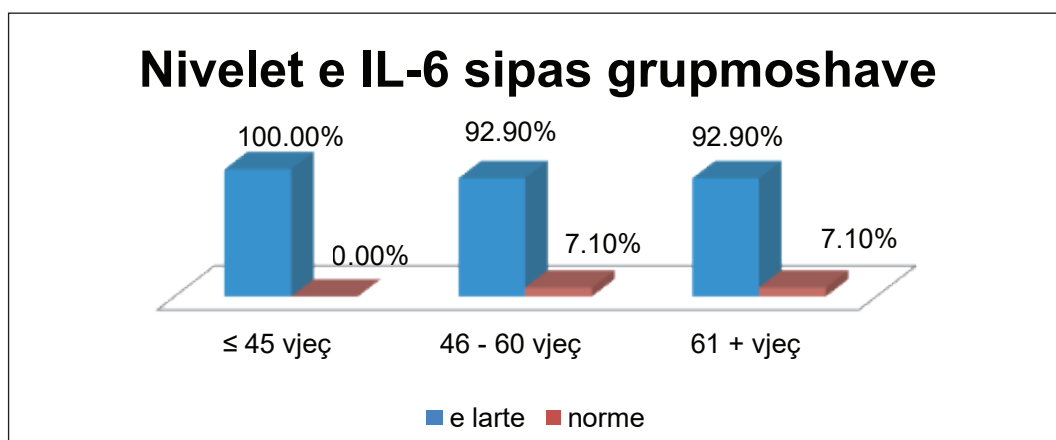
Grafiku 3. Shpërndarja e aktivitetit të sëmundjes, DAS28-PCR sipas grupmohave.

Vërehet një nivel më i rritur serik i IL-6 tek femrat në krahasim me meshkujt (81.80%), ku në studimin tonë të gjitha femrat (100%) paraqesin nivele të rritura të IL-6 (Grafiku 4).



Grafiku 4. Shpërndarja e IL-6 në përqindje, sipas gjinisë.

Nivelet e larta të IL-6 ishin të pranishme në grupmoshën ≤ 45 vjeç në 15 pacientë (100%), në grupmoshën 46-60 vjeç ishte e pranishme në 13 pacientë (92.9%) dhe mbi 61 vjeç ishte në 13 pacientë (92.9%), (gjithsesi 41 pacientë pasi 2 pacientë rezultuan me nivele normale të IL-6) (Grafiku 5).



Grafiku 5. Shpërndarja e nivelit serik të IL-6 sipas grupmoshave.

Nga 43 pacientë me AR nivelet e larta të IL-6 ishin të pranishme në 41 pacientë (95.3%). Nga këta, 25 pacientë (58.1%) ishin me aktivitet të lartë, DAS28 PCR ≥ 3.2 (Tabela 1) dhe 18 pacientë (41.9%) me aktivitet të moderuar.

Niveli serik i IL-6 evidentohet i rritur (100%) në pacientët e grupmoshës ≤ 45 vjeç dhe persiston lehtësisht më pak i rritur (92.90%) në grupmoshat e tjera të sëmundjes.

Korrelacioni ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe vlerave të treguesve të inflamacionit, moshës dhe kohëzgjatjes së sëmundjes (Tabela 2).

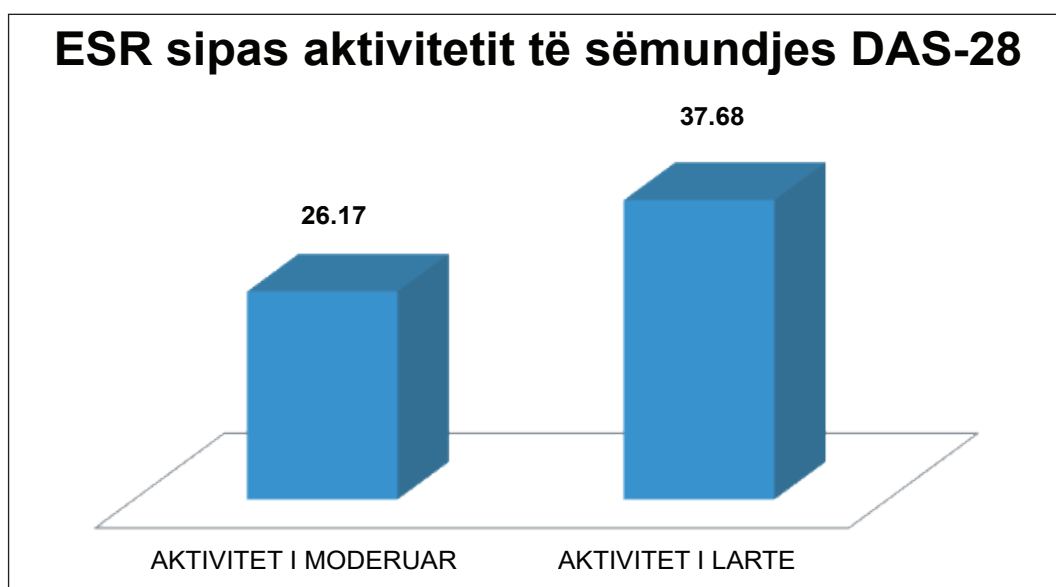
Ndryshorja	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Moshë	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. Kohëzgjatja		-	-	-	-	-	-	-	-
			0.41**		0.43**				
3. ERS			-	-	0.54**	0.55**	0.34*	0.54**	0.58**
4. FR				-	-	-	-	-	-
5. PCR					-	0.57**	-	0.60**	0.71**
6. IL-6						-			0.71**
							0.48**	0.74**	
7. TENDER							-		0.83**
								0.48**	
8. SWOLLEN								-	0.81**
9. DAS_PCR									-

Tabela 2. *Korrelacioni është sinjifikant në $p < 0.01$, **Korrelacioni është sinjifikant në $p < 0.05$ Lidhjet midis moshës, kohëzgjatjes së sëmundjes, ERS, FR, PCR, TENDER, SWOLLEN, DAS 28 dhe IL-6 u përcaktuan duke përdorur koeficientin e korrelacionit të Pearsonit (tabela). Analiza paraprake u kryen për tu siguruar që nuk kishte asnjë shkelje të supozimeve të normalitetit, linearitetit dhe homoscedasticitetit.

Nga të dhënat e tabelës shihet se kohëzgjatja e sëmundjes paraqet një lidhje negative me vlerat e eritrosedimentacionit që do të thotë se sa më e vogël koha e diagnostikimit me artritis aq më i lartë eritrosedimentacioni, e njëjta gjë vërehet edhe në lidhjen ndërmjet nivelit serik të PCR dhe kohës më të vogël të diagnostikuar me AR.

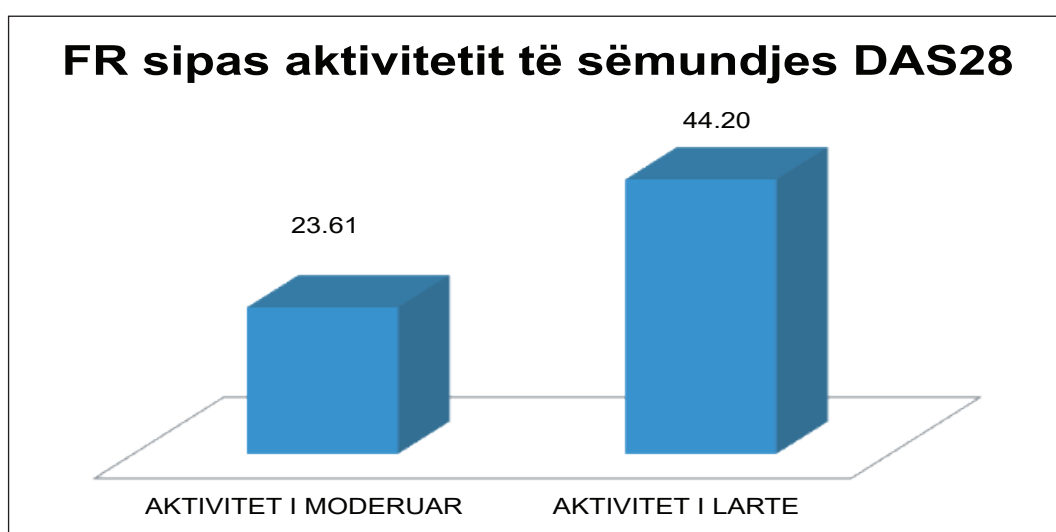
Pacientët në grupin me AR me aktivitet të lartë, dukshëm kanë nivel më të lartë statistikiqisht të rëndësishëm të ERS, PCR, FR, TENDER dhe SWOLLEN se pacientët me aktivitet të moderuar.

Pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes paraqesin vlera të rritura (37.68 mm/h) të eritrosedimentacionit ndërsa ata me aktivitet të moderuar vlera mesatare (26.17mm/h) të eritrosedimentacionit (Grafiku 6).



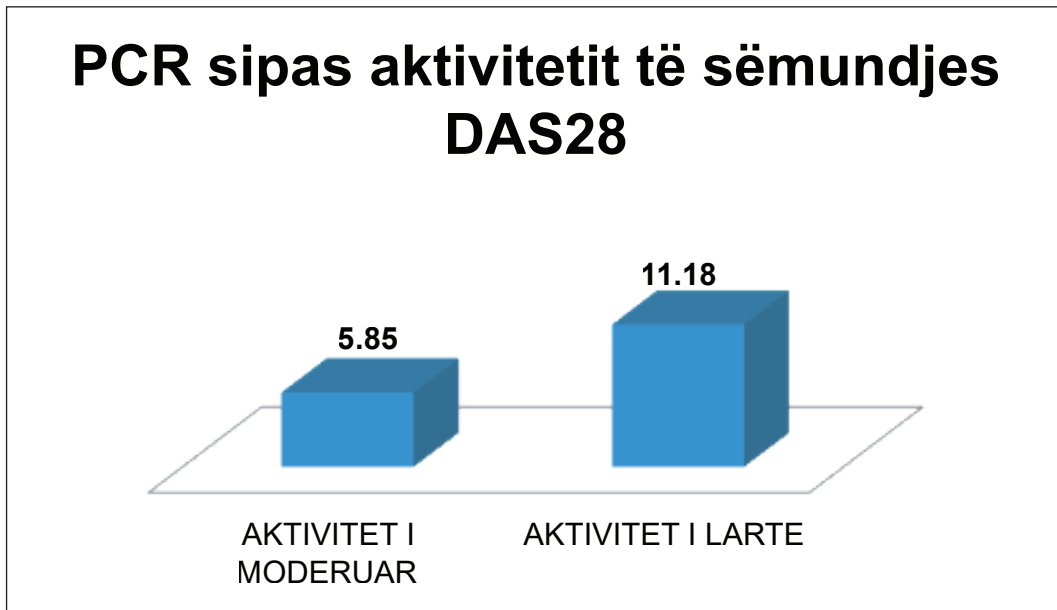
Grafiku 6. Nivelet e ESR në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.

Pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes paraqesin pozitivitet të FR si edhe titer të lartë (44.20UI/ml) të tij ndërkohë që grupi i pacientëve me aktivitet të moderuar paraqet pozitivitet të FR por me titer të ulët (23.61UI/ml)(Grafiku 7).



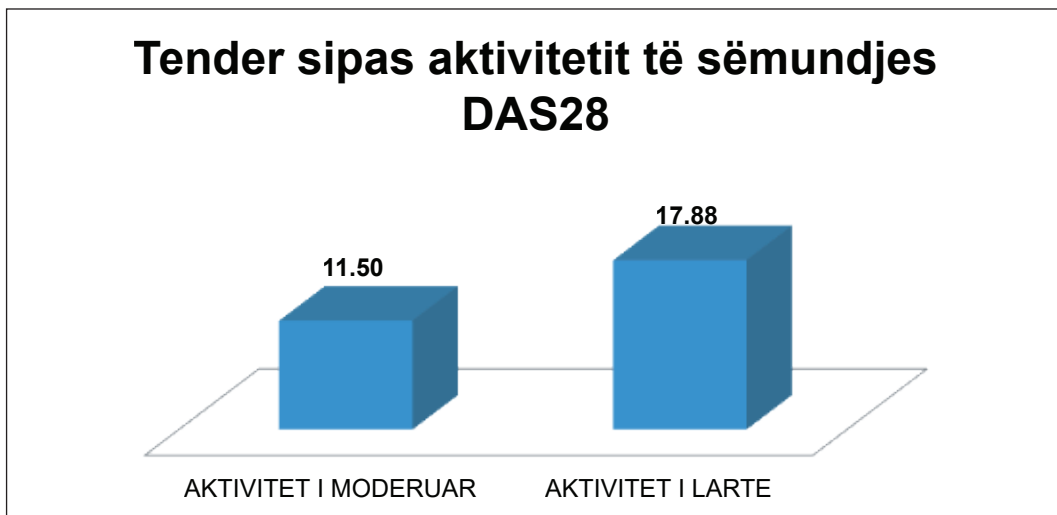
Grafiku 7. Nivelet e FR në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.

Niveli i PCR gjendet më i rritur (11.18mg/L) në grupin e pacientëve me aktivitet të lartë të sëmundjes sipas DAS28-CRP dhe me afër vlerës normale (5.85mg/L) për grupin me aktivitet të moderuar të sëmundjes(Grafiku 8).



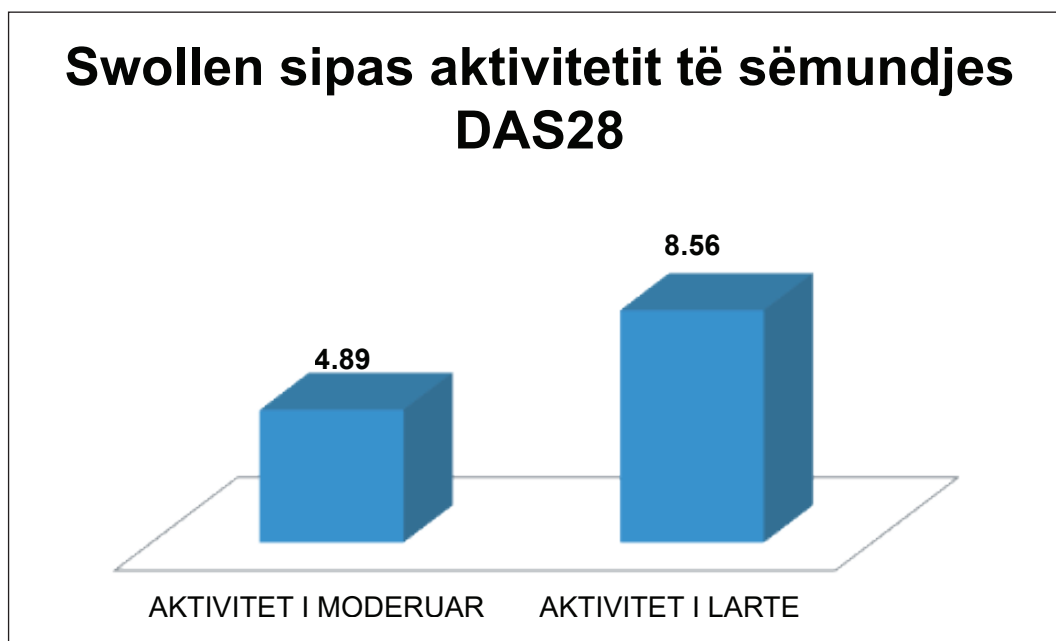
Grafiku 8. Nivelet e PCR në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.

Paraqesin me shumë artikulacione artralgjike (17.88 ± 2.65 SD) pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes në krahasim me ata me aktivitet të moderuar (11.50 ± 2.93 SD). (Grafiku 9).



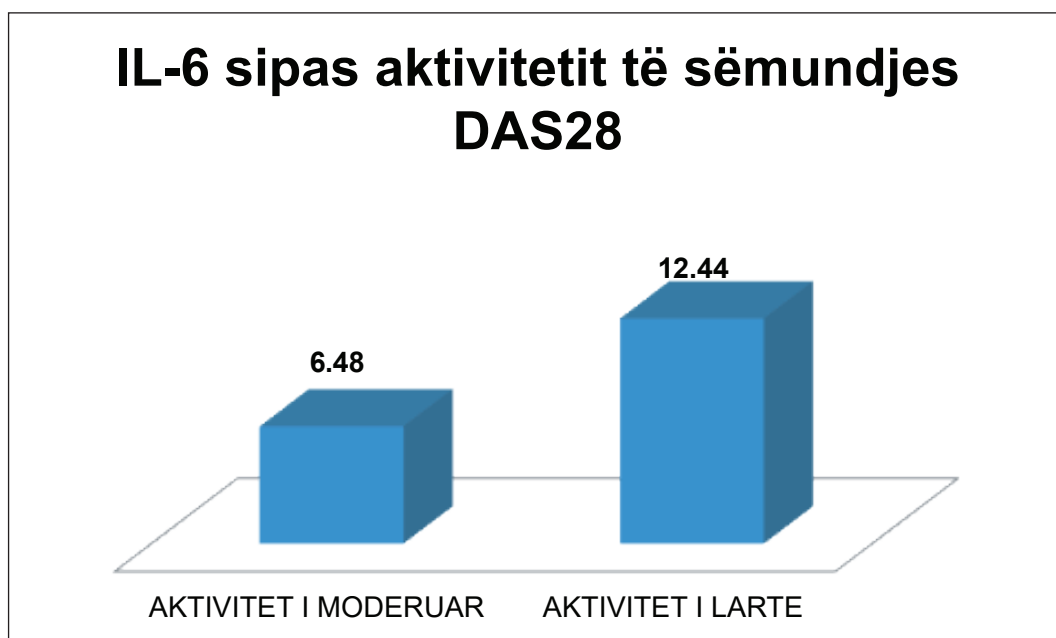
Grafiku 9. Shperndarja e artikulacioneve me artralgji(TENDER) në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar

Pacientet me aktivitet të lartë të sëmundjes paraqesin më shumë artikulacione të prekura (8.56 ± 2.12 SD) dhe me artrite në krahasim me pacientët me aktivitet të moderuar të sëmundjes (4.89 ± 1.52 SD)(Grafiku 10).



Grafiku 10. Shpërndarja e artikulacioneve me artrite(SWOLLEN) në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar

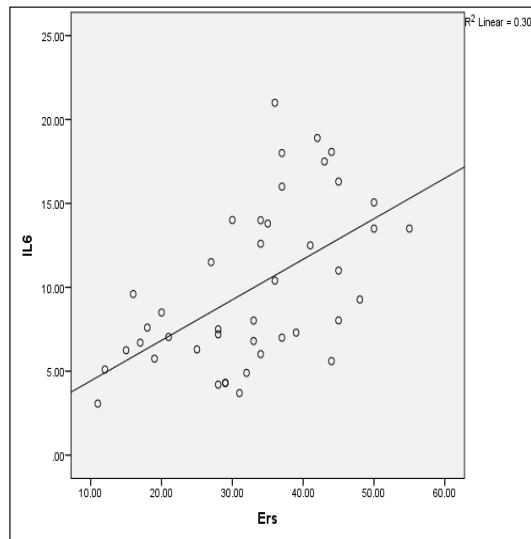
Niveli serik i IL-6 është dyfish më i rritur (12.57 ± 4.49 pg/ml) në pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes krahasuar me ata me aktivitet të moderuar (6.48 ± 2.67 pg/ml)(Grafiku 11).



Grafiku 11. Nivelet e IL-6 në pacientët me AR me aktivitet të lartë dhe aktivitet të moderuar.

Lidhja e nivelit serik të IL-6 me ERS

Gjendet një lidhje e fortë pozitive midis IL-6 dhe nivelit të ERS për të gjithë pacientët me AR, n=43,

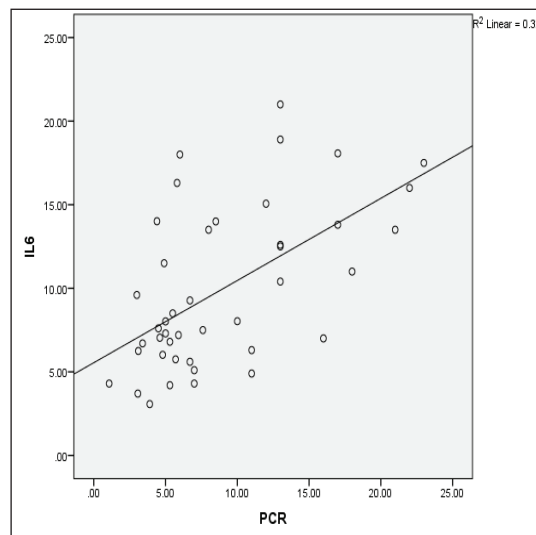


$r = 0.55$, $p < 0.0005$, pra me rritjen e vlerave të IL-6 do të rritet edhe vlera e eritrosedimentit (Grafiku 12).

Grafiku 12. Lidhja e IL-6 me ERS

Lidhja e nivelit serik të IL-6 me PCR.

U gjet një korrelacion i fortë pozitiv midis IL-6 dhe PCR, në të gjithë pacientët me AR n=43, $r = 0.54$,



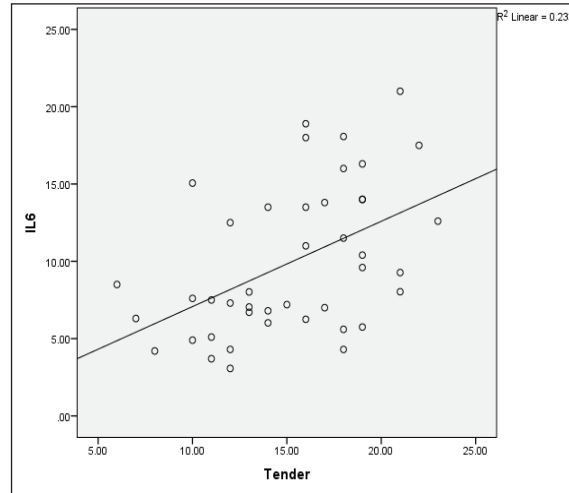
$p < 0.0005$, pra me rritjen e niveleve të IL-6 do të rriten edhe vlerat e PCR (tabela nr)(Grafiku 13).

Grafiku 13. Lidhja e IL-6 me PCR

Lidhja e nivelit serik të IL-6 me numerin e artikulacioneve me artralgi(TENDER).

U gjet një korrelacion mesatar pozitiv midis IL-6 dhe TENDER, në të gjithë pacientët me AR n=43,

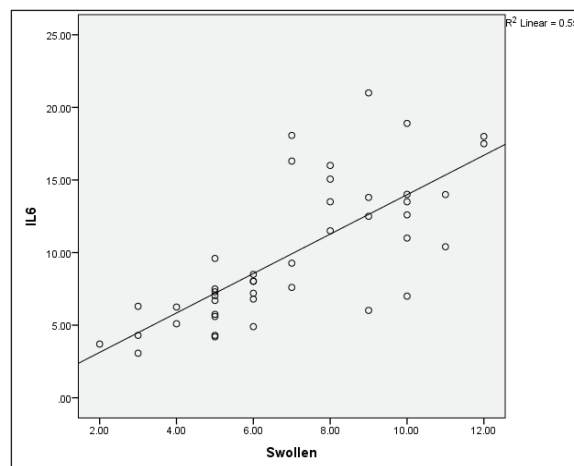
$r = 0.48$, $p < 0.001$, që do të thotë se rritja e nivelit serik të IL-6 ndikon në numrin e artikulacioneve të ndjeshme në AR(Grafiku 14).



Grafiku 14. Lidhja e IL-6 me numerin e artikulacioneve me artralgi(TENDER).

Lidhja e nivelit serik të IL-6 me numerin e artikulacioneve me artrite(SWOLLEN).

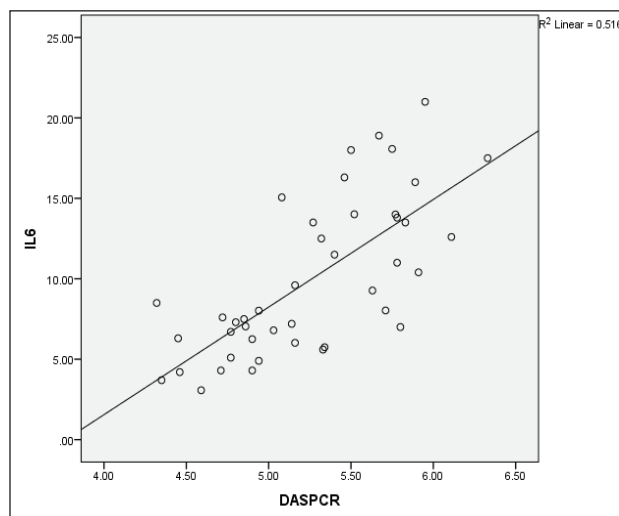
U gjet një korrelacion i fortë pozitiv midis IL-6 dhe swollen, në të gjithë pacientët me AR n=43, $r = 0.74$, $p < 0.0005$, me rritjen e vlerave të IL-6 rritet edhe numri i artikulacioneve me artrite(Grafiku 15).



Grafiku 15. Lidhja e IL-6 me numerin e artikulacioneve me artrite(SWOLLEN).

Lidhja e nivelit serik të IL-6 me DAS28-PCR

U gjet një korrelacion i fortë pozitiv midis IL-6 dhe DAS28, në të gjithë pacientët me AR n=43, r =0.71, p < 0.0005, pra me rritjen e niveleve të IL-6 do të rriten edhe vlerat e DAS-28(Grafiku 16).



Grafiku 16. Lidhja e IL-6 me DAS28-PCR

U realizua regresioni logjistik univariabel dhe multivariabel ndërmjet parashikuesve të pavaruar dhe aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP (Tabela 3).

Parashikuesit e pavarur të aktivitetit të sëmundjes DAS 28 në regresionin logjistik univariabel dhe multivariabel						
	Regresioni logjistik univariabel			Regresioni logjistik multivariabel		
Ndryshorja	OR	95% CI	Vlera e p	OR	95% CI	Vlera e p
Mosha	0.99	0.94 – 1.04	0.90	1.06	0.97-1.16	0.17
Gjinia	1.21	0.30-4.84	0.78	0.28	0.03-2.30	0.24
Kohëzgjatja e sëmundjes	0.98	0.94- 1.01	0.33	1.01	0.95 -1.07	0.60
ERS	1.13	1.04-1.23	0.003	1.05	0.94-1.16	0.34
PCR	1.30	1.07-1.58	0.008	1.20	0.85-1.69	0.28
IL-6	1.59	1.19-2.13	0.002	1.51	1.04-2.19	0.03

Tabela 3: Parashikuesit e pavarur të aktivitetit të sëmundjes DAS 28.

Analiza e regresionit logjistik u krye për të vlerësuar ndikimin e një numri faktorësh mbi gjasat që pacientët me AR të jenë me aktivitet të lartë të sëmundjes. Modeli kishte 6 variabla të pavarur. Modeli i plotë ishte statistikisht sinjifikant $\chi^2 (6, N = 43) = 27.69$ $p < 0.0005$. Modeli si i plotë me të gjitha variablat shpjegohet midis 47% (Cox dhe Snell R^2) dhe 64% (Nagelkerke R^2) të variancës të aktivitetit të sëmundjes dhe klasifikoi saktë 88.4% të rasteve.

Siç tregohet në Tabelën.3 vetëm një ndryshore e pavarur IL-6 shfaqti një ndikim statistikisht të rëndësishëm mbi modelin. Ndryshoret e tjera si mosha, kohëzgjatja e sëmundjes, gjinia PCR, ERS nuk ndikuan në mënyrë të rëndësishme në këtë model.

Parashikuesi i vetëm mbi aktivitetin e sëmundjes ishte IL-6 me OR 1.51

Kjo tregon se një pacient me nivele larta të IL-6 ka gjasa mbi 1.5 herë për të patur aktivitet të lartë të sëmundjes sesa një pacient me aktivitet të moderuar duke kontrolluar gjithë faktorët e tjerë në këtë model.

3.2 Rezultatet për korrelacionin ndërmjet IL-6 me HAQ-DI

Pacientët u ndanë në dy grupe të ndryshme, sipas rezultatit të aktivitetit të sëmundjes HAQ-DI në grupin e pacientëve me AR me DISABILITY(pamundesi) të ulët (n= 19) dhe pacientë me AR me DISABILITY(pamundesi) të lartë (n=24). Indeksi i aktivitetit të HAQ-DI i sëmundjes u përcaktua për vlerën e HAQ-DI ≥ 1 .

Sipas pikëzimit për vlerësimin e HAQ, 19 rezultuan me AR me DISABILITY të ulët (43.8% femra, meshkuj 45.5%) me HAQ < 1.2, ndërsa 24 pacientë me aktivitet të lartë, HAQ ≥ 1.2 (femra 56.2%, meshkuj 54.5%).

Nuk u vu re ndonjë diferencë statistikisht sinjifikative, përsa i përket gjinisë, moshës dhe kohëzgjatjes së sëmundjes, por mosha mesatare në grupin me HAQ të lartë të sëmundjes rezultoi më e ulët (50.66 \pm 11.9 vite)(Tabela 4).

Karakteristikat e përgjithshme të pacientëve me AR sipas HAQ-DI			
Ndryshorja	Pacientët me AR me HAQ të lartë N= 24	Pacientët me AR me HAQ të ulët N= 19	Vlera e p-së
Mosha (mesatare \pm SD,vite)	50.66 \pm 11.69	55.47 \pm 13.34	0.21
Femra %	56.2%	43.8%	0.97
Meshkuj %	54.5%	45.5%	0.97
Kohëzgjatja e sëmundjes (mesatare \pm SD,muaj)	25.33 \pm 16.89	33.26 \pm 17.62	0.14
ESR mm/orë (mesatare \pm SD, mm/orë)	37.70 \pm 8.98	26.15 \pm 16.57	0.001
FR (mesatare \pm SD, mg/l)	43.04 \pm 47.87	26.12 \pm 16.57	0.11
PCR (mesatare \pm SD, mg/l)	11.27 \pm 5.86	6.00 \pm 3.59	0.001
TENDER (mesatare \pm SD,)	17.04 \pm 3.47	12.89 \pm 3.95	0.001
SWOLLEN (mesatare \pm SD,)	8.54 \pm 2.12	5.10 \pm 1.82	0.0005
IL_6 (mesatare \pm SD,MG/l)	12.70 \pm 4.57	6.46 \pm 2.03	0.0005
DAS28_PCR (mesatare \pm SD)	5.56 \pm 0.37	4.86 \pm 0.39	0.0005

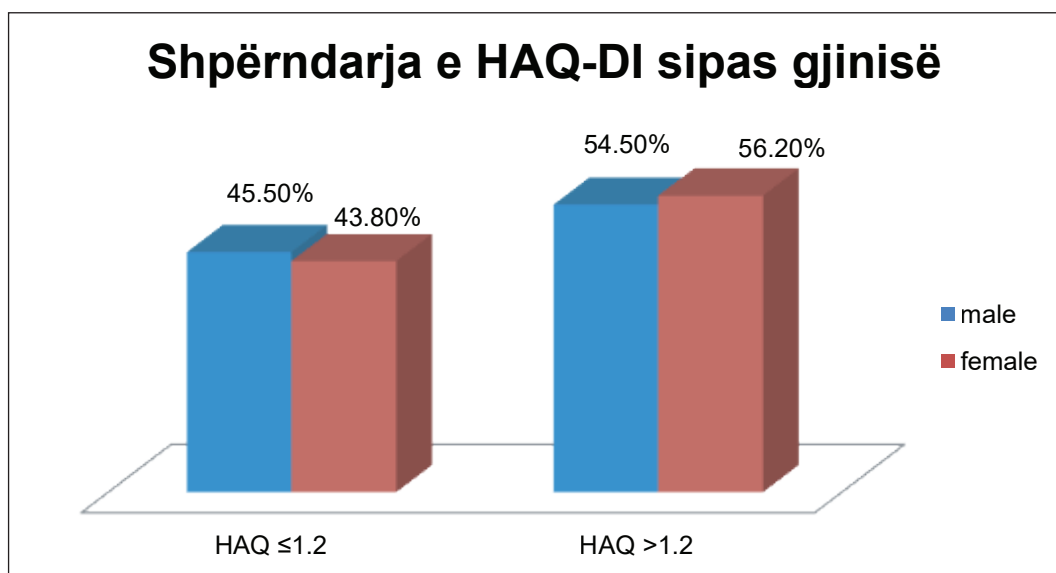
Tabela 4: Karakteristikat e përgjithshme të pacientëve me AR me DISABILITY(pamundesi) të lartë dhe të ulët.

Lidhjet midis moshës, kohëzgjatjes së sëmundjes, TENDER, SWOLLEN, DAS 28, HAQ DI dhe IL-6 u përcaktuan duke përdorur koeficientin e korrelacionit të Pearsonit (Tabela 4). Analiza paraprake u kryen për tu siguruar që nuk kishte asnjë shkelje të supozimeve të normalitetit, linearitetit dhe homoscedasticitetit.

Kohëzgjatja e sëmundjes rezultoi më e madhe 25.33 ± 16.89 vite në grupin me HAQ-DI të ulët në krahasim me ata me HAQ-DI të madhe 25.33 ± 16.89 vite.

Shpërndarja e HAQ-DI sipas gjinisë

Në të dy grupet shpërndarja e pamundshmërisë sipas gjinisë qoftë në ata me HAQ të lartë apo të ulët është gati e njëjtë ndërmjet të dy gjinive por me një mbizotërim të lehtë të meshkujve me 45.50% tek grupi me HAQ të ulët dhe mbizotërim lehtësisht tek femrat me 56.20% tek grupi me HAQ të lartë (Grafiku 17).

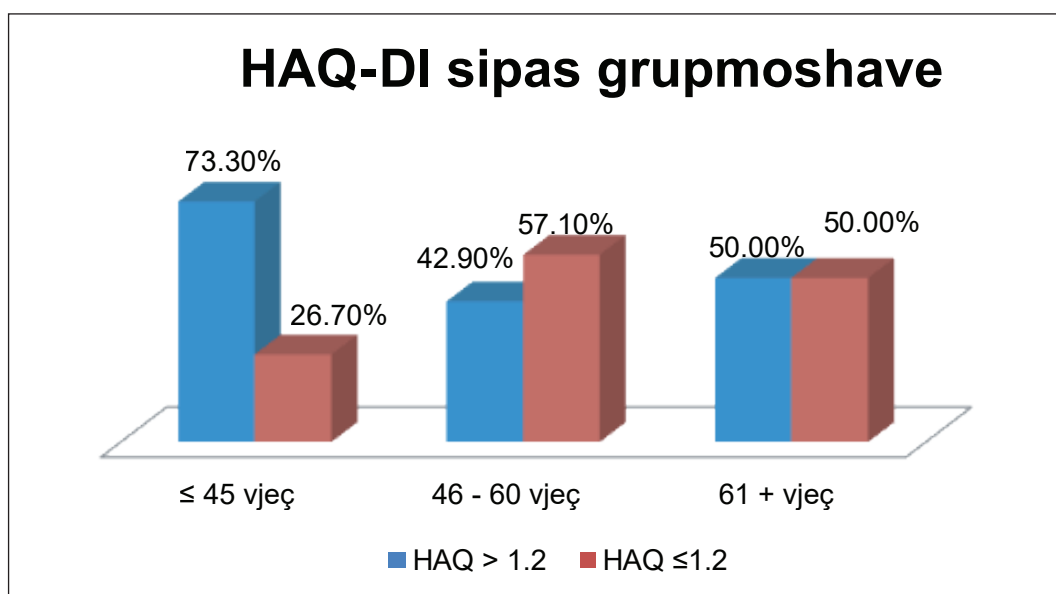


Grafiku 17. Shpërndarja e HAQ-DI sipas gjinisë.

Shpërndarja e HAQ-DI sipas grupmoshave

Indeksi i lartë i HAQ-DI ishte i pranishëm në grupmoshën ≤ 45 vjeç në 11 pacientë (73.30%), në grupmoshën 46-60 vjeç ishte i pranishëm në 6 pacientë (42.90%) dhe mbi 61 vjeç ishte në 7 pacientë (50%), të dhënat flasin që në moshat e reja pamundësia është më e madhe dhe kjo për arsye se patologjia është me aktivitet më të lartë (Grafiku 18).

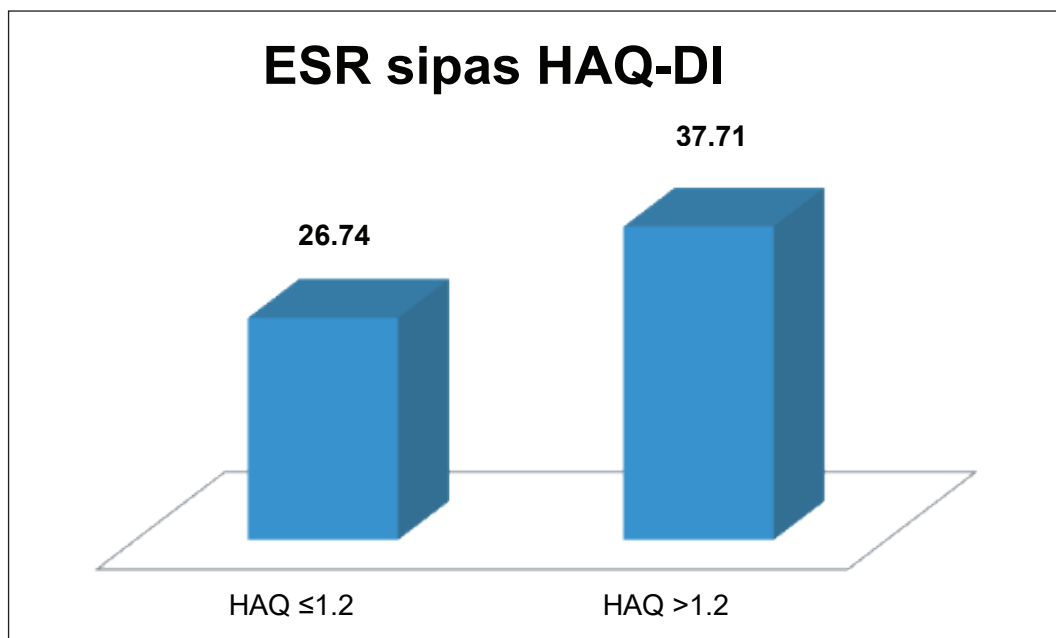
Indeksi më i ulët i HAQ ishte i pranishëm në grupmoshën ≤ 45 vjeç (26.70%), me kalimin e moshës ky indeks tenton që të barazohet për të arritur ekujlibrin në moshën mbi 60 vjeç (50.00%) dhe kjo për arsye sepse arrin një stad i AR ku dëmtimet artikulare janë në të njëjtin stad që përkojnë me atë të ankilozës.



Grafiku 18. Shpërndarja e HAQ-DI sipas grupmoshave.

Lidhja e HAQ me vlerën e ESR

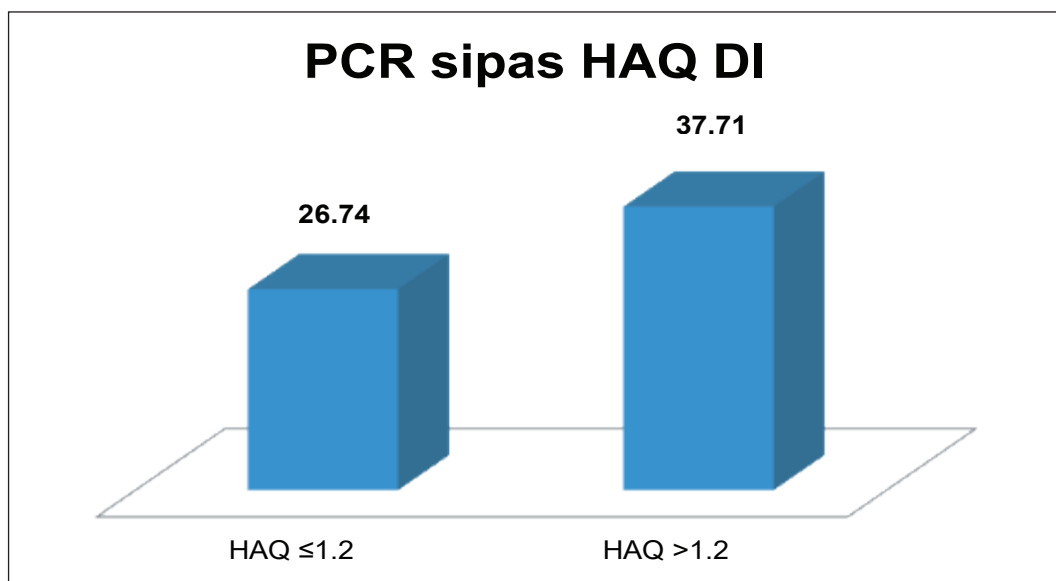
Vlerat e eritrosedimentacionit u gjetën më të rritura në grupin me pamundshmëri më të lartë (37.71mm/h) sipas indeksit të HAQ-DI >1.2 në krahasim me ata me pamundshmëri më të ulët (26.74%) sipas indeksit të HAQ-DI ≤1.2(Grafiku 19).



Grafiku 19. Nivelet e ESR në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ te ulët.

Lidhja e HAQ me vlerën e PCR

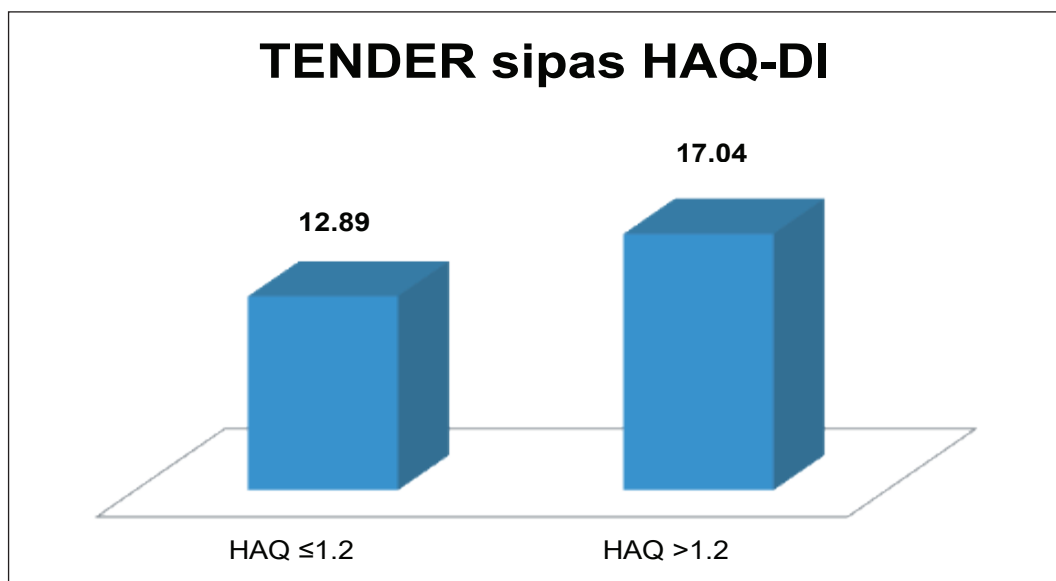
Njëkohësisht nivelet serike të PCR rezultuan më të rritura (37.71 mg/dl) në grupin e pacientëve me indeks pamundshmërie më të rritur për HAQ-DI >1.2 sesa në ata me pamundshmëri të ulur (26.74mg/dl) për HAQ-DI ≤1.2(Grafiku 20).



Grafiku 20. Nivelet e PCR në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ te ulët.

Lidhja e HAQ-DI me artikulationet e ndjeshme(TENDER)

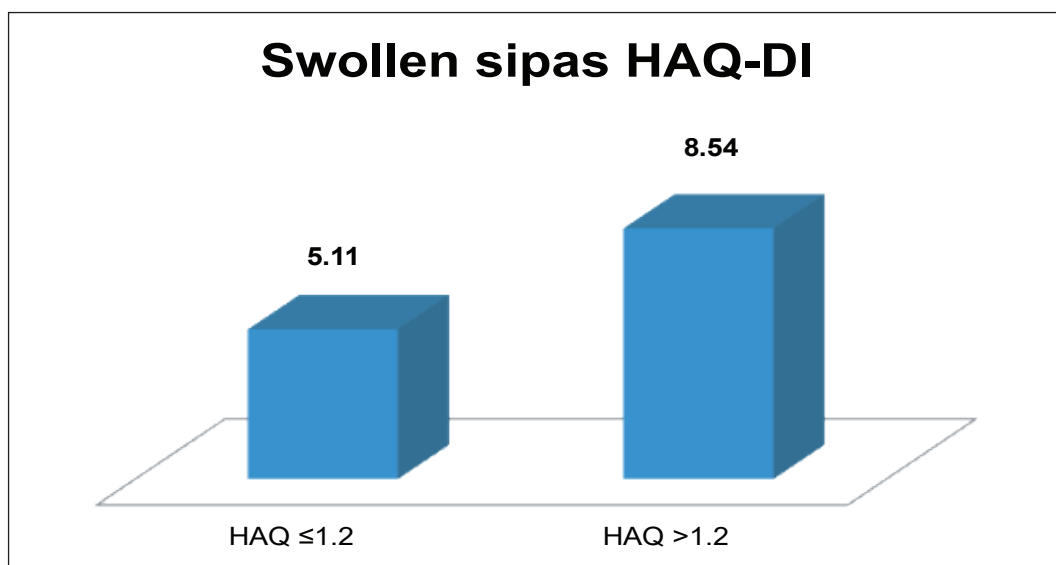
Më shumë artikulacione me artralgi paraqesin pacientët e grupit me indeks të rritur (17.04±3.47 SD) të HAQ-DI > 1.2 në krahasim me grupin e pacientëve me indeks të ulur (12.89±3.95 SD) të HAQ-DI ≤1.2(Grafiku 21).



Grafiku 21. Shpërndarja e numrit të artikulacioneve me ndjeshmeri(TENDER) në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ te ulët.

Lidhja e HAQ-DI me artikulacionet me artrite (Swollen)

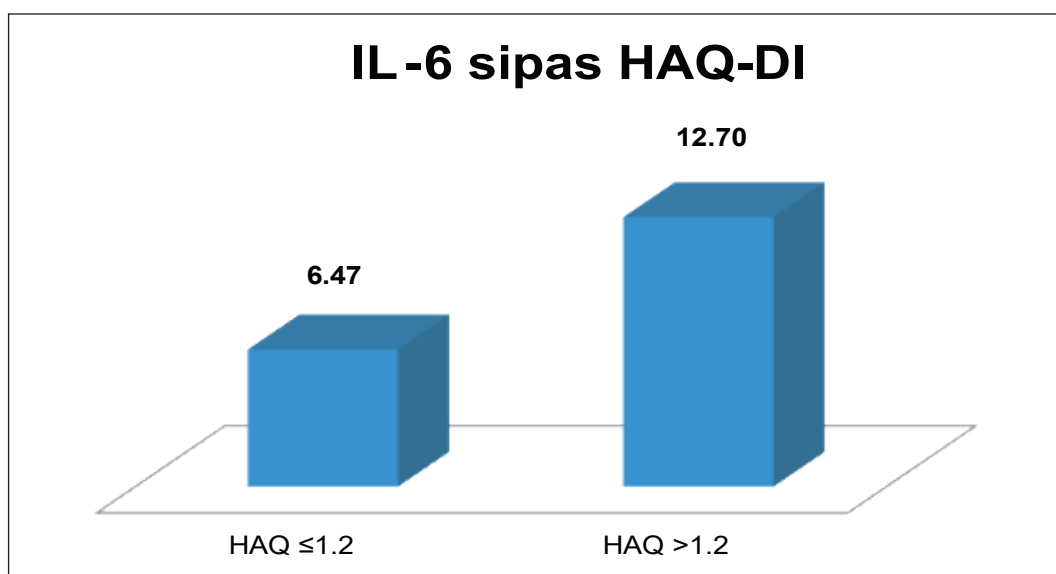
Njëkohësisht pacientët me indekse të rritura të HAQ-DI >1.2 paraqesin më shumë artikulacione me artrite (8.54 ± 2.12 SD) në krahasim me ata me indeks të moderuar (5.11 ± 1.82) të HAQ-DI ≤ 1.2 (Grafiku 22).



Grafiku 22. Shpërndarje e numrit të artikulacioneve me artrite (SWOLLEN) në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ të ulët.

Lidhja HAQ-DI me nivelin serik të IL-6.

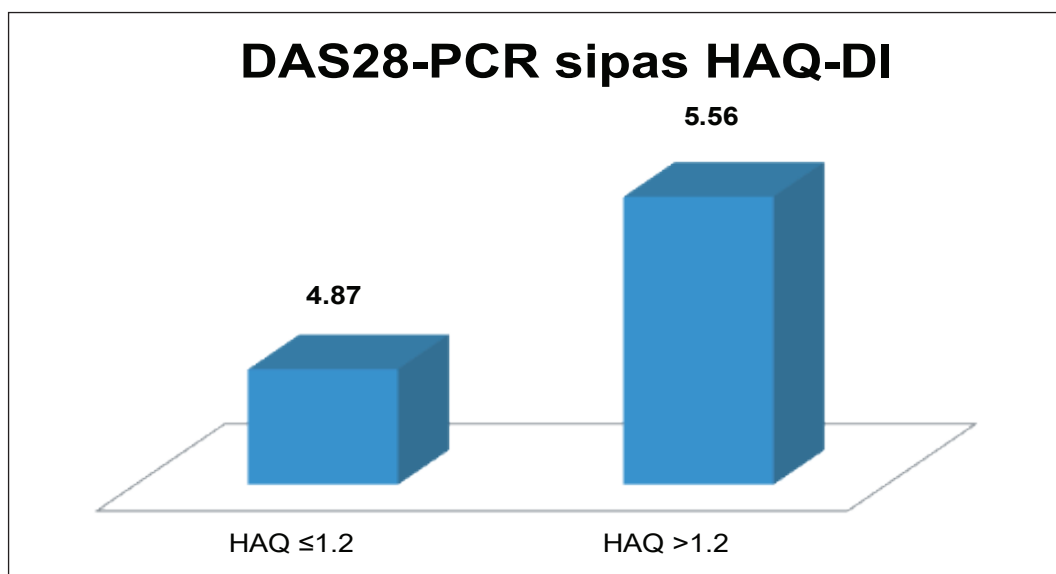
Niveli serik i IL-6 në pacientët me indeks të rritur të HAQ-DI rezultoi dyfish më i lartë (12.70 ± 4.57 pg/ml) sesa në grupin e pacientëve me indeks mesatar (6.46 ± 2.03 pg/ml). Gjë që përforcon edhe më shumë faktin se IL-6 luan rol të rëndësishëm në dëmtimet artikulare si edhe në pamundësinë që paraqesin këta pacientë (Grafiku 23).



Grafiku 23. Nivelet e IL-6 në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ të ulët.

Lidhja e DAS28-CRP dhe HAQ-DI

Aktiviteti i sëmundjes sipas DAS28-CRP rezultoi më i rritur (5.56 ± 0.37) në grupin e pacientëve me indeks të rritur të HAQ >1.2 në krahasim me ata me indeks të moderuar (4.86 ± 0.39) të HAQ-DI < 1.2 . (Grafiku 24).



Grafiku 24. Nivelet e DAS28-PCR në pacientët me AR me HAQ të lartë dhe HAQ te ulët.

Korrelacioni midis HAQ-DI dhe faktorëve të tjerë.

Ndryshorja	1	2	3	4	5	6	7
1. Moshë	-	-	-	-	-	-	-
2. Kohëzgjatja		-	- 0.41**	-	-	-	-0.32*
3. IL-6			-	0.48**	0.74**	0.71**	0.61**
4. TENDER				-	0.48**	0.83**	0.44**
5. SWOLLEN					-	0.81**	0.63**
6. DAS_PCR						-	0.69**
7. HAQ DI							-

Tabela 5: Korrelacioni midis HAQ-DI dhe faktorëve të tjerë.

*Korrelacioni është sinjifikant në $p < 0.01$

**Korrelacioni është sinjifikant në $p < 0.05$

Lidhjet midis moshës, kohëzgjatjes së sëmundjes, TENDER, SWOLLEN, DAS 28, HAQ DI dhe IL-6 u përcaktuan duke përdorur koeficientin e korrelacionit të Pearsonit (Tabela 5). Analiza paraprake u kryen për tu siguruar që nuk kishte asnjë shkelje të supozimeve të normalitetit, linearitetit dhe homoscedasticitetit.

Parashikuesit e pavarur të HAQ-DI

Aktiviteti i sëmundjes i percaktuar me pare per grupin e marre ne studim sipas vleres se DAS28-PCR, grupi me aktivitet te larte dhe me aktivitet te moderuar.

Parashikuesit e pavarur të HAQ DI në regresionin logjistik univariabël dhe multivariabël						
Ndryshorja	Regresioni logjistik univariabël			Regresioni logjistik multivariabël		
	OR	95% CI	Vlera e p	OR	95% CI	Vlera e p
Kohëzgjatja e sëmundjes	0.97	0.93- 1.00	0.14	0.98	0.93 – 1.03	0.98
DAS-PCR	26.25	5.10-134.9	0.0005	8.06	1.17-55.59	0.03
IL-6	1.66	1.22-2.25	0.001	1.42	1.03-1.95	0.02

Tabela 6. Parashikuesit e pavarur të HAQ-DI.

Në regresionin logjistik univariabël, IL-6 ishte e lidhur me HAQ (OR 1.66, 95% CI 1.22-2.25, $p < 0.001$). Pas standardizimit të mëtejshëm për faktorët e riskut në regresionet logjistike multivariabël, lidhja u zbeh lehtësisht por mbeti sinjifikative (OR 1.42, 95% CI 1.03-1.95 $p=0.02$) (Tabela 6).

Gjithashtu DAS28-PCR ishte e lidhur në mënyrë sinjifikative me HAQ (OR 26.25, 95% CI 5.10 – 134.9 $p=0.0005$).

Analiza e regresionit logjistik u krye për të vlerësuar ndikimin e një numri faktorësh mbi gjasat që pacientët me AR të kenë disability të lartë të sëmundjes. Modeli kishte 3 variabla të pavarur. Modeli i plotë ishte statistikisht sinjifikant $\chi^2 (3, N = 43) = 29.09$ $p < 0.0005$. Modeli si i plotë me të gjitha variablat shpjegohet midis 49% (Cox dhe Snell R^2) dhe 65% (Nagelkerke R^2) të variancës së disability (HAQ) dhe klasifikoi saktë 83.7% të rasteve.

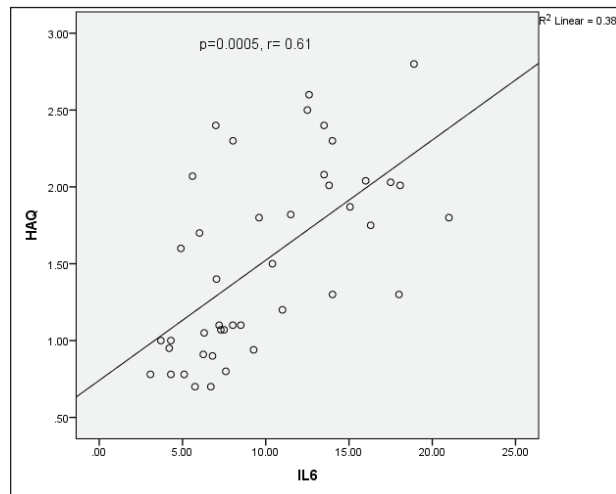
Siç tregohet në tabelën, 2 ndryshore të pavarura IL-6, dhe DAS28-PCR shfaqin një ndikim statistikisht të rëndësishëm mbi modelin.

Kohëzgjatja e sëmundjes nuk ndikoi në mënyrë të rëndësishme në këtë model.

Parashikuesi më i fortë mbi disability-n e sëmundjes ishte DAS-CRP me aktivitet të lartë me OR 8.06, që tregon që pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes kanë rreth 8 herë më shumë gjasa për të patur disability të lartë sesa pacientët me aktivitet të ulët të sëmundjes duke kontrolluar gjithë faktorët e tjerë të modelit.

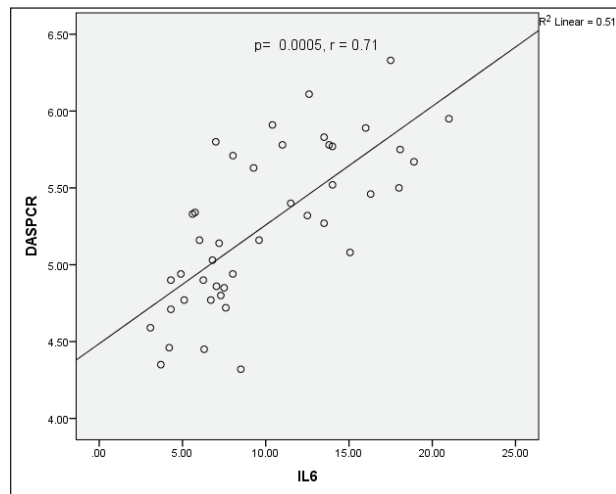
Korrelacioni IL-6 me HAQ

Korrelacioni IL-6 me HAQ, rezultoi korrelacion i fortë sinjifikativ $p=0.0005$ $r=0.61$, sa më i lartë niveli serik i IL-6 aq më e madhe është pamundësia që paraqesin pacientët me AR. (Grafiku 25).



Grafiku 25. Korrelacioni IL-6 me HAQ-DI.

Korrelacioni i DAS28-CRP me IL-6, rezultoi korrelacion me efekt të lartë sinjifikativ $p=0.0005$ $r=0.71$, i cili tregoi se niveli i lartë serik i IL-6 paraqet nivele të larta serike të CRP dhe një aktivitet të lartë të sëmundjes sipas DAS28-CRP.(Grafiku 26).



Grafiku 26. Korelacioni i DAS28-CRP me IL-6.

KAPITULLI IV

4.1 DISKUTIMI

Në grupin e marrë në studim prej 43 pacientësh rezultuan se 32 pacientë ishin femra (74.42%) dhe 11 pacientë meshkuj (25.58%), raport ky që ruhet me të dhënat epidemiologjike⁵ për AR të raportit F:M 3:1 megjithëse numri i pacientëve të marrë në studim ishte i vogël.

Mosha mesatare e grupit të pacientëve të marrë në studim rezultoi 52.6 ± 12.91 vjeç e cila korrespondon me moshën më të shpeshtë^{9,10} të prekur nga AR e cila është 40-60 vjeç.

Kohëzgjatja mesatare e sëmundjes është e lidhur me momentin në të cilin është diagnostikuar artriti, sa më herët, aq më e shkurtër është përlllogaritur kjo kohëzgjatje dhe kjo e lidhur me diagnostikimin sa më të hershëm të atij që quhet 'sinoviti i hershëm'. Në grupin tonë kjo kohëzgjatje mesatare rezultoi 26.64 ± 17.62 muaj ndaj edhe pacientët paraqitën një artrit me aktivitet të lartë sipas DAS-28 dhe HAQ.

Ky studim tregoi që përqëndrimi serik i IL-6 rezultoi i rritur në pacientët me AR në të dy grupet, në ata me aktivitet të lartë dhe në ata me aktivitet të moderuar dhe në mënyrë me sinjifikative në ata pacientë me aktivitet të lartë sipas DAS28-CRP. Ashtu si edhe në raportimet e tjera të autorëve të huaj kjo gjetje përforcon hipotezen e rolit të IL-6 në patogjenezën e AR¹⁴².

IL-6 është një citokinë inflamatore e cila luan një rol të rëndësishëm në përgjigjen inflamatore dhe ajo luan një rol të rëndësishëm në patogjenezën e shumë sëmundjeve inflamatore duke përfshirë edhe AR^{142,50}. Përqëndrimi i IL-6 gjendet i rritur në likidin sinovial, membranën sinoviale si edhe në serumin e këtyre pacientëve, fakt ky që e përforcon rolin e kësaj citokine në patogjenezën e AR(21). Rritja e përqëndrimit të IL-6 në likidin sinovial shpjegon shumë mirë dëmtimet lokale në AR(14), ndërsa rritja e përqëndrimit serik të IL-6 është përgjegjëse për prekjat sistemike të AR.

Dy pacientë në grupin e marrë në studim rezultuan me nivele serike normale të IL-6 por në këta pacientë mundet që niveli i kësaj interleukine në likidin sinovial të ishte i rritur. Kjo gjetje tregon njëkohësisht se në dëmtimet e AR kanë rolin e tyre edhe citokina të tjera. Në shumë studime është treguar që edhe citokina të tjera si TNF α , IL-1 β , IL-11, INF γ luajnë rol në patogjenezën e AR por këto studime kanë treguar se ato nuk ndikojnë në dekursin klinik të AR.

Është raportuar gjithashtu se LIF (Leukemia Inhibitor Factor), një tjetër citokinë që i përket familjes së citokinës IL-6, gjendet e rritur në serumin, likidin sinovial dhe në kartilagon e pacientëve me AR. IL-1 dhe TNF α nxisin sekretimin e LIF nga kondrocitet dhe LIF kontribuon në dëmtimet e kartilagos duke induktuar absorbimin e proteoglikaneve në pacientët me AR kronik. Tregues ky

që flet se citokinat e tjera janë jo më pak të rëndësishme në patogenezën e AR por IL-6 është përgjegjëse për dëmtimet në vazhdimësi dhe aktivitetin e AR.

Nga të dhënat e studimit u evidentua që në grupin me aktivitet më të lartë të sëmundjes sipas DAS-28 femrat kishin nivele serike më të rritura të IL-6 dhe kjo është një e dhënë që mbështetet në raportimet e shumë studimeve që femrat paraqesin aktivitet më të lartë të sëmundjes qoftë të dëmtimeve numerike artikulare, të prekjeve ekstra artikulare si edhe ecuri kronike më të gjatë të AR.

Fakti që niveli serik i kësaj citokine (IL-6), është i rritur në mënyrë më sinjifikative në pacientët me aktivitet të lartë në krahasim me ata me aktivitet të moderuar, tregon për rolin dhe fuqinë e kësaj citokine në dëmtimet numerike artikulare më të mëdha në grupin me aktivitet të lartë sipas DAS28-CRP.

Në grupin e marrë në studim aktivitetin më të lartë të sëmundjes sipas grupmoshës e ka grupmosha ≤ 45 vjeç e cila përkon me intervalin e moshës në të cilën fillon AR, grupmoshë kjo ku edhe faktorë të ndryshëm të jashtëm ose jo (roli i ekspozimit viral, hormonal, lëndët toksike ambientale, medikamente induktuese) influencojnë në sistemin imun dhe në citokinat përkatëse që shkaktojnë lojën imunologjike në AR. Këtë gjë e përforcon edhe gjetja tjetër që niveli serik i IL-6 tek femrat e marra në studim rezultoi 100% i rritur në krahasim me meshkujt 81.80% (efekti i rolit hormonal estrogenik, influenza e tij mbi sistemin imun).

Vlera e eritrosedimentacionit rezultoi e rritur në të dy grupet e pacientëve, më shumë në ata me aktivitet të lartë të sëmundjes gjë që tregon se ESR është një e dhënë e rëndësishme e inflamacionit për aktivitetin inflamator të AR. Kjo e dhënë konsiderohet e sigurtë në pacientët e grupit të marrë në studim të cilët në momentin e testimit nuk paraqesnin sëmundje të tjera, por kjo vlerë e ESR kompromentohet nëse pacienti paraqet të tjera patologji me karakter infektiv apo inflamator. Në një studim të realizuar nga Malteo¹⁴² et al në Suedi në vitin 2019 me 243 pacientë me AR, vlera e ESR shërbeu si pikënisje për diagnozën e sëmundjes por jo për monitorim pasi shumë pacientë për shkak të trajtimit me glukokortikoidë, immunosupresorë apo terapi biologjike paraqitën komplikacione të cilat influencuan në vlerën jo reale të ESR së shkakuar nga inflamacioni i AR.

Niveli serik i PCR në pacientët me aktivitet të lartë në grupin e marrë në studim rezultoi më i rritur (11.8mg/L) në krahasim me grupin me aktivitet të moderuar ku ky nivel rezultoi më afër vlerës normale (5.85mg/L), një tjetër markues ky i rëndësishëm për diagnozën dhe monitorimin e aktivitetit të AR. Por vlera e PCR si edhe vlera e ESR është e ndikuar nga shumë patologji të tjera.

Në një studim të Carl et al ‘The utility and limitations of CRP, ESR, and DAS28-CRP in appraising disease activity in RA¹⁴⁴’, evidentohet se në një rregjistër me 9000 pacientë me AR u pa se më shumë se gjysma e pacientëve paraqesnin nivele normale ose lehtësisht të rritura të ESR dhe PCR edhe pse ato kishin një sëmundje në aktivitet bazuar në vlerësimin e numrit të artikulacioneve të prekuara apo kishin dëmtime artikulare konstatuar nëpërmjet ECHO dhe MRI. E meta e këtij

studimi qëndronte në faktin se këta pacientë në momentin që u morën në studim ishin nën terapi me glukokortikoidë, AINS dhe imunosupresorë të cilët influencojnë në vlerat serike të CRP dhe ESR.

Po në këtë studim të Carl et al¹⁴⁴ u evidentua se në ekzaminimet me ECHO dhe MRI një numër i madh pacientësh, mbi 50% e tyre ku sipas DAS28-CRP/-ESR rezultonin në remision të sëmundjes, paraqesnin evidencën e sinovinitit persistent i cili shpjegon dëmtimet artikulare erozive. Një gjetje kjo që përforcon më shumë rolin e momentit në të cilin ESR dhe PCR duhen marrë për të vlerësuar aktivitetin e sëmundjes.

Të gjitha këto të dhëna nga studimi (Carl et al¹⁴⁴) treguan se CRP dhe ESR si edhe DAS28-ESR/-CRP paraqesin disa limite në vlerësimin e aktivitetit të AR kur pacienti është nën terapi me glukokortikoidë, imunosupresorë, AINS dhe mjekime biologjike. Ndaj në këtë kategori pacientësh është e nevojshme gjetja e biomarkerëve të tjerë për të vlerësuar aktivitetin e sëmundjes apo përfshirja e ekzaminimeve radiologjike specifike për të vlerësuar këtë aktivitet.

Në planin e vlerësimit të artikulacioneve artralgjike (TENDER) dhe atyre me artrite (SWOLLEN), grupi i pacientëve me aktivitet të lartë paraqet më shumë artikulacione të dhimbshme (17.88 SD) dhe me artrite (8.56 SD) sesa grupi me aktivitet të moderuar, gjë që tregon se numri i artikulacioneve të prekura në AR është jo vetëm kriter diagnostik por edhe vlerësim i aktivitetit të AR.

Niveli serik i IL-6 në grupin e pacientëve me aktivitet të lartë rezultoi dyfish i rritur (12.57 ± 4.49 pg/ml) në krahasim me ata me aktivitet të moderuar (6.48 ± 2.67 pg/ml) gjë e cila tregon për rolin e kësaj citokine në aktivitetin e AR.

Nga të dhënat shihet se ka një lidhje të fortë pozitive ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe nivelit të ESR dhe CRP në pacientët e marrë në studim, që do të thotë se me rritjen e vlerave serike të IL-6 rritet edhe vlera e ESR dhe CRP. Kjo gjetje korrelohet me publikimet të cilat pohojnë se përqëndrimi i lartë serik i IL-6 në pacientët me AR nxit proliferimin e qelizave B dhe prodhimin e citokinave inflamatore, ekspresionin e metaloproteazave të matriksit si edhe proteinave të fazës akute të inflamacionit (Jianmei et al, IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis¹⁴⁵).

Në këtë studim u tregua një korrelacion shumë i rëndësishëm ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe parametrave klinikë që reflektojnë AR si artralgjia (Tender) dhe artritet (SWOLLEN). U vu re që me rritjen e nivelit serik të IL-6 rritet edhe numri i artikulacioneve me artralgjia dhe artrite, gjë që jo vetëm mbështet rolin e kësaj citokine në patogjenezë por edhe në dëmtimet lokale të AR.

IL-6 është një citokinë me aktivitet pleitropik në përgjigjen inflamatorë. IL-6 ka një rol të dyfishtë në inflamacion: pro-inflamatorë dhe anti-inflamatorë dhe kjo mendohet se i dedikohet pjesës së tretë të receptorit të IL-6, gjithsesi ky mekanizëm është ende i errët.

Për shumë kohë aktiviteti i artritit është vlerësuar nëpërmjet nivelit serik të CRP dhe vlerës së eritrosedimentacionit, në studim konkludohet që në të dy grupet e pacientëve vlerat e eritrosedimentacionit dhe CRP janë të rritura pak më shumë në grupin me aktivitet të lartë sipas DAS28-CRP. Cark.K et al në një studim e mbështet këtë gjetje, por vlerëson faktin që vlerat e ESR dhe CRP janë të ndikueshme nga shumë faktorë si edhe ndryshimet që ndodhin në cipën sinoviale mund të gjenden edhe në shumë procese të tjera inflamatore sistemike që prekin artikulacionet, ndaj vetëm ERS dhe CRP nuk mundën të shprehin aktivitetin tipikisht për AR dhe lind nevoja për markera të tjerë për të vlerësuar këtë aktivitet.

Është e aprovuar në shumë studime se sekretimi i CRP është dependent ndaj IL-6 dhe TNF α gjë që në studimin tonë shihet që personat me aktivitet të lartë paraqesin nivele të rritura të CRP dhe niveli serik i CRP korrelohet me nivelin serik të IL-6. Pra ekziston një korrelacion ndërmjet nivelit serik të IL-6, CRP dhe aktivitetit të sëmundjes siç shihet nga tabela (tabela e korrelacionit DAS), ku rritja e nivelit serik të IL-6 korrelohet me rritjen e nivelit serik të CRP dhe aktivitetin e sëmundjes sipas DAS28 gjë që tregon se IL-6 mund të përdoret shumë mirë si marker për aktivitetin e AR.

Jianmei Wang et al¹⁴⁶, në një studim me një numër të konsiderueshëm pacientësh me AR demonstroi një lidhje modeste ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe aktivitetit klinik të sëmundjes sipas DAS28 dhe HAQ. Edhe në këtë grup pacientësh niveli serik i IL-6 rezultoi i rritur në mënyrë modeste. Në krahasim me këtë studim ne sjellim një lidhje të fortë dhe një korrelacion sinjifikativ të IL-6 sipas DAS28-CRP dhe HAQ dhe kjo e lidhur me faktin që niveli serik i IL-6 rezultoi i rritur në të dy grupet e pacientëve me aktivitet të moderuar dhe të lartë të sëmundjes.(IL-6 pathway artikulli).

Në këtë studim nuk u gjet ndonjë korrelacion ndërmjet nivelit serik të IL-6 me moshën, gjininë dhe kohëzgjatjen e sëmundjes, të njëjtin përfundim gjeti edhe Madhok et al¹⁴⁷, duke konfirmuar që niveli serik i IL-6 është i pavarur nga mosha, gjinia apo kohëzgjatja e sëmundjes.

Në disa studime është treguar në mënyrë të gabuar se pacientët me AR klinikisht me aktivitet të sëmundjes që do të thotë me artikulacione të dhimbshme dhe me artrite paraqesin vlera normale serike të CRP por vlera serike të rritura të IL-6. Në studimin tonë të gjithë pacientët paraqesin vlera të rritura serike të CRP që korrelojnë me aktivitetin e sëmundjes dhe kjo për shkak se të dy grupet që u morrën në studim paraqesin aktivitet të moderuar edhe të lartë të sëmundjes. Por kjo gjetje e përforcon më shumë rolin e IL-6 si marker i inflamacionit në AR.

Një mundësi tjetër është që disa fenotipe të AR si markues të inflamacionit nuk paraqesin ata të zakonshmit por paraqesin mekanizma të tjerë në fizpatologjinë e sëmundjes. Në këto raste eritrosedimentacioni dhe CRP kanë dështuar në vlerësimin e aktivitetit të sëmundjes në këta pacientë. Vështirësia në këta pacientë ka çuar në identifikimin e asaj që quhet vlerësimi i aktivitetit të sëmundjes nëpërmjet shumë-biomarkerave (MBDA, Multi-Biomarker-Disease-Activity)¹⁴⁸. Në këtë kontekst IL-6 është një nga biomarkerat më sensitivë për vlerësimin e inflamacionit qoftë lokal si edhe sistematik.

Soo-Jin Chung et al¹⁴⁹, në një studim me 40 pacientë me AR treguan që niveli serik i IL-6 rezultoi i rritur në këta pacientë dhe përqëndrimi i saj serik korreloi me nivelin serik të CRP por jo me aktivitetin e sëmundjes dhe shkak për këtë ishte fakti që pacientët në momentin e marrë në studim ishin nën trajtim me terapi biologjike ose paraqesnin patologji të tjera sekondare të cilat rrisin nivelin serik të IL-6.

Në studim vërehet që niveli serik i IL-6 korrelohet me numrin e artikulacioneve me artralgi (TENDER) dhe me numrin e artikulacioneve të prekura (SWOLLEN) nga AR, por këta indikatorë janë ata që përdoren në programin Rheumakit për vlerësimin e aktivitetit të sëmundjes sipas DAS-CRP. Një gjetje tjetër kjo që tregon për rolin e IL-6 në prekjen artikulare dhe aktivitetin e AR.

Trajtimi i pacientëve me frenues të IL-6 (Tocilizumab) apo i receptorit të saj në shumë studime ka treguar rënie në mënyrë sinjifikante të nivelit serik të IL-6 dhe aktivitetit të sëmundjes¹⁵⁰. Në studimin tonë ne gjetëm një korrelacion të lartë ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28. Të dyja këto gjetje tregojnë që niveli serik i kësaj citokine reflekton aktivitetin e sëmundjes.

Në analizën e regresionit logjistik vetëm një ndryshore e pavarur IL-6 shfaq një ndikim statistikiq të rëndësishëm mbi modelin (Tabela regresionit logistik IL-6-DAS28). Ndryshoret e tjera si mosha, kohëzgjatja e sëmundjes, gjinia PCR, ERS nuk ndikuan në mënyrë të rëndësishme në këtë model. Parashikuesi i vetëm mbi aktivitetin e sëmundjes ishte IL-6 me OR 1.51. Kjo tregon se një pacient me nivele larta të IL-6 ka gjasa mbi 1.5 herë për të patur aktivitet të lartë të sëmundjes sesa një pacient me aktivitet të moderuar duke kontrolluar gjithë faktorët e tjerë në këtë model.

Artriti reumatoid konsiderohet si një sëmundje kronike me dëmtime artikulare dhe me prekje sistematike. Ai mbart një ngarkesë psiko-sociale dhe ekonomike jo vetëm për vetë pacientin por edhe për shoqërinë. Dëmtimet e AR janë komplekse dhe e vështirësojnë shumë aktivitetin e përditshëm të pacientëve me AR. Pamundshmëria për të kryer këto aktivitete është shumëplanëshe ndërmjet aktivitetit të sëmundjes, çrregullimeve konjuktive që ai paraqet, efekteve anësore ndaj mjekimit, kushteve ekonomike si edhe pozicionit në punë, ndaj menaxhimi dhe trajtimi është kompleks.

Në këtë studim siç u përmend edhe më lart, u vu re një korrelacion i fortë ndaj nivelit serik të IL-6 dhe prekjeve artikulare të cilësuar si TENDER dhe SWOLLEN, që flet për implikimin e IL-6 në dëmtimet artikulare. Janë këto dëmtime artikulare të cilat vështirësojnë aktivitetin e përditshëm të pacientit me AR.

Efekti sistematik i IL-6 në pacientët me AR përfshin: stimulimin e prodhimit të proteinave të fazës akute të inflamacionit, induktimin e anemisë inflamatorë kronike dhe efektin mbi aksin hipotalamo-hipofizar-adrenal¹⁴². Çrregullimet e aksit hipotalamo-hipofizar-adrenal të nxitura nga IL-6 janë përgjegjëse për diskomfortin e përgjithshëm dhe për lodhjen që ndjejnë pacientët me AR. IL-6 vepron në sistemin nervor qendror duke moduluar këtë aks. Administrimi i IL-6 tek pacientët e shëndetshëm ka rezultuar në lodhje, pamundësi për tu përqëndruar, pasivitet dhe çrregullime të gjumit¹⁵¹.

Nga analiza statistikore e grupit të marrë në studim për vlerësimin e aktivitetit të sëmundjes sipas HAQ-DI u vu re se pacientët me pamundësi më të madhe ($HAQ-DI \geq 1.2$) ishin më të shumtë në numër, 24 pacientë në krahasim me ata me pamundësi më të ulët ($HAQ-DI < 1.2$), 19 pacientë.

Në këtë studim, ndër pacientët me pamundësi më të madhe, numrin më të madh e zinin femrat, me 56.2%. Nikolas et al në një studim përmend se femrat në moshë më të re, me më shumë angazhime në jetën e përditshme, paraqesnin më shumë pamundësi sesa pjesa tjetër e grupit të marrë në studim, ndërsa moshat më të mëdha janë më shumë kompaktibël me pamundshmërinë dhe e shprehin atë më pak.

Në studimet me grupe më të mëdha pacientësh, niveli i pamundshmërisë nuk korrelohet me gjininë dhe kjo është lidhur nëse grupi përmban më shumë meshkuj ose femra, por duke u nisur nga raporti që AR prek më shumë femrat në raport 3:1 me meshkujt natyrisht studimet mbështesin hipotezën se tek femrat shkalla e pamundësisë është më e madhe. Ndaj në një studim me një grup të madh pacientësh të realizuar nga Huser et al¹⁵². ku u vlerësua pamundshmëria tek femrat sipas një database me pikëzim u gjet se parashikuesi më i madh i pamundshmërisë në pacientët me AR vlerësohet tek femrat. Në një studim tjetër Nikolaus et al raportoi që femrat përjetojnë më shumë emocione negative dhe si rezultat me shumë pamundshmëri sesa meshkujt.

Mosha mesatare në grupin me HAQ më të lartë të sëmundjes rezultoi më e ulët 50.66 ± 11.69 vite, që tregon se, sa më i ri të jetë pacienti më shumë aktive paraqitet sëmundja dhe më e lartë është shkalla e pamundshmërisë që paraqesin pacientët. Kjo gjetje korrelohet edhe me të dhënat epidemiologjike të ngarkesës së sëmundjes që paraqet AR.

Nëse i referohemi shpërndarjes së HAQ sipas grupmoshës në studimin tonë të dhënat flasin se indeksi i pamundshmërisë është më i lartë në grupmoshën ≤ 45 vjeç, moshë në të cilën AR ka më shumë aktivitet, më pas ky indeks në grupmoshën 46-60 vjeç priret të jetë më i ulët, për tu barazuar më pas në grupmoshën mbi 60 vjeç (50% me 50%), grupmoshë kjo në të cilën pacienti përkundrejt dëmtimeve të AR paraqet edhe dëmtime si rezultat i osteoartritit apo patologjive të tjera shoqëruese.

Në këtë studim nuk u gjet ndonjë korrelacion ndërmjet kohëzgjatjes së sëmundjes dhe HAQ-DI. Të njëjtën gjetje raportoi edhe Pollard et al¹⁵³ në lidhje me këtë korrelacion ku edhe ai hedh hipotezën se pamundshmëria në AR është e lidhur njëkohësisht me rënien e masës muskulare e lidhur me moshën, osteoporozën dhe dëmtimet centrale që paraqesin pacientët me AR gjatë dekursit të sëmundjes së tyre. Gjithsesi këto gjetje janë të lidhura ngushtë me moshën e pacientëve të marrë në studim. Pacientët me moshë më të madhe dhe në stadin me sëmundje shoqëruese dhe dëmtime artikulare përveç artritit dhe me dëmtime artikulare të osteoartritit paraqesin shkallë pamundshmërie më të lartë sesa moshat e reja, raportime këto nga një studim i Nikolas et al¹⁵⁴.

Nisur nga testet e inflamacionit të përdorura për aktivitetin e AR, niveli i ESR dhe CRP rezultoi më i rritur në grupin me pamundshmëri më të lartë sipas HAQ në krahasim me ata me pamundshmëri

më të ulët. Kjo gjë tregon se, sa më aktivitet të lartë të ketë AR, aq më e madhe shkalla e pamundshmërisë që paraqesin pacientët në aktivitetin e përditshëm.

Në këtë studim, korrelimi ndërmjet pamundshmërisë që paraqesin pacientët me vlerat e rritura të ESR dhe CRP ndodh si rezultat i aktivitetit që paraqet AR në këta pacientë të marrë në studim. Winsberg et al¹⁵⁵ ka raportuar në një studim që shkalla e lartë e pamundshmërisë së pacientëve me AR është e lidhur në mënyrë sinjifikative me nivelin serik të IL-6.

Analiza e HAQ-DI me artikulacionet e ndjeshme (artralgjike – Tender), tregoi se pacientët me indeks të rritur të HAQ me pamundshmëri më të madhe, paraqesin më shumë artikulacione të ndjeshme (artalgjike) (17.04 ± 3.47 SD) në krahasim me ata me indeks të ulur (12.89 ± 3.89 SD).

Duke ju referuar lidhjes ndërmjet HAQ-DI dhe numrit të artikulacioneve të prekura (Swollen) në studim, u vu re se pacientët me shkallën e pamundshmërisë më të lartë paraqesin më shumë artikulacione të prekura (8.54 ± 2.12 SD) në krahasim me ata me indeks më të ulët të HAQ-DI (5.11 ± 1.82). Të dyja këto gjetje tregojnë se sa më i lartë të jetë numri i artikulacioneve artralgjike dhe me sinovite (artrite) aq më e madhe është shkalla e pamundshmërisë që paraqesin pacientët me AR.

Kjo gjetje është po e njëjtë me definicionin për përcaktimin e diagnozës së AR i cili bazohet në pikëzimin sipas numrit të artikulacioneve të prekura.

Në analizën statistikore u vu re se niveli serik i IL-6 në pacientët me indeks të rritur të HAQ rezultoi dyfish më i lartë se sa në grupin e pacientëve me indeks të ulur të HAQ gjë që flet se IL-6 është përgjegjëse jo vetëm për dëmtimet artikulare në AR por edhe për shkallën e pamundshmërisë që paraqesin këta pacientë.

Nëse shqyrtojmë lidhjen ndërmjet aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP dhe shkallës së pamundshmërisë që paraqesin këta pacientë sipas HAQ-DI nga të dhënat statistikore të gjetura në studim u vu re se pacientët me pamundshmëri më të lartë paraqesin aktivitet më të lartë sipas DAS28-CRP 5.56 ± 0.37 në krahasim me ata me pamundshmëri më të ulët ku aktiviteti i sëmundjes sipas DAS28-CRP rezultoi 4.86 ± 0.39 . Pra ekziston një lidhje statistikore e cila lidh aktivitetin e sëmundjes ku sa më i lartë ky i fundit aq më e madhe shkalla e pamundshmërisë që paraqesin pacientët, gjetje kjo që korrelohet me të dhënat e publikuara për indeksin e aktivitetit të artritit lidhur me shkallën e invalidizimit të pacientit.

Të gjitha këto të dhëna statistikore të gjetura në këtë studim në lidhje me pamundshmërinë që paraqesin pacientët flasin për rolin e IL-6 në pamundshmërinë e pacientëve me AR.

Abdel et al¹⁴², në një studim mbi korrelacionin e IL-6 dhe lodhjen (pamundshmërinë) e pacientëve me AR, tregohet që pacientët me AR në aktivitet paraqesin korrelacion ndërmjet shkallës së lodhjes dhe CRP si edhe ndërmjet shkallës së lodhjes dhe nivelit serik të IL-6 por jo ndërmjet shkallës së

lodhjes dhe nivelit të aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP^{156,157}. Këto gjetje tregojnë se të dhënat laboratorike dhe ekzaminimi fizik për evidentimin e artiteve për vlerësimin e DAS28, të dy këto elemente, kontribuojnë për vlerësimin e pamundshmërisë së jetës së përditshme të pacientëve të vlerësuar sipas HAQ-DI.

Nga ana tjetër fakti që në studimin e Abdel et al mungoi korrelacioni ndërmjet DAS28 dhe shkallës së pamundshmërisë lidhet edhe me mënyrën se si pacientë të ndryshëm e konceptojnë këtë pamundshmëri si dhe me kohën e studimit ku vlerësimi nuk ishte bërë sipas programit Rheumakit i cili vlerëson një sërë aktivitetesh për vlerësimin e shkallës së pamundshmërisë së pacientëve me AR, si edhe vete autorët pranojnë se mënyra e konceptimit të pamundshmërisë është e lidhur me aspekte të ndryshme si statusi psikosocial, depresioni, statusi ekonomik e të tjera.

Në disa studime të tjera u vu re një korrelacion ndërmjet aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28 dhe shkallës së pamundshmërisë sipas HAQ-DI që paraqesin pacientët dhe ata propozojnë se shkalla e pamundshmërisë sipas HAQ të përdoret në kriteret e remisimit të AR.

Për të vlerësuar këtë pamundshmëri të pacientëve me AR sipas HAQ-DI ne vlerësuar korrelacionin ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe HAQ në grupin tonë të pacientëve dhe rezultoi se ky korrelacion ishte i lartë. Nga të dhënat e korrelacioneve ndërmjet IL-6 dhe shfaqjeve të artritit (TENDER, SWOLLEN), tregohet që sa më i lartë niveli serik i IL-6, më shumë kyçe të prekura, më shumë dhimbje nga dëmtimet artikulare dhe si rezultat më e lartë shkalla e pamundshmërisë së pacientëve sipas HAQ-DI për të realizuar aktivitetin e përditshëm. Korrelacioni i IL-6 me HAQ, rezultoi korrelacion i fortë sinjifikativ $p=0.0005$ $r=0.61$.

Edhe në studimin e Abdel et al u tregua që niveli serik i IL-6 korrelohet me nivelin e ESR dhe PCR por nuk u gjet një korrelacion ndërmjet nivelit serik të IL-6 dhe DAS28. Të njëjtën gjetje raportoi edhe Chung et al¹⁵⁸ ku korrelimi ishte gati i papërfillshëm por të dy studimet raportuan që momenti në të cilin matet niveli serik i IL-6 është shumë i rëndësishëm dhe indikojnë që për të vlerësuar aktivitetin e sëmundjes sipas DAS28 dhe shkallën e pamundshmërisë sipas HAQ-DI do të ishte më mirë që korrelacioni të realizohet nëpërmjet nivelit të IL-6 të matur në likidin sinovial.

Nga analiza e regresionit logjistik (Tabela regres IL-6-HAQ) u vu re se parashikuesi më i fortë mbi pamundshmërinë e sëmundjes ishte DAS-CRP me aktivitet të lartë me OR 8.06, që tregon se pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes kanë rreth 8 herë më shumë gjasa për të patur pamundshmëri të lartë sesa një pacient me aktivitet të ulët të sëmundjes duke kontrolluar gjithë faktorët e tjerë të modelit.

Nga të dhënat e studimit u vu re një korrelacion ndërmjet nivelit serik të IL-6 me indekset e inflamacionit ESR, CRP dhe me aktivitetin e sëmundjes sipas DAS28 dhe indeksin e pamundshmërisë sipas HAQ-DI por për të vlerësuar remisimit të AR sipas nivelit serik të IL-6 (duke përdorur këtë të fundit si indikator remisimi) do të duhet që në studim të vlerësohet në mënyrë imazherike sesi shkojnë dëmtimet artikulare në mënyrë periodike me nivelin e IL-6 qoftë sinoviale dhe serike.

Në studim do të kishte një vlerë të madhe të vlerësohej sesi shkon niveli serik apo sinovial i IL-6 me llojin e qelizave inflamatore të gjetura në sinovien e pacientëve me AR por kjo do të kërkonte marrjen e biopsisë sinoviale apo aspirimin e likidit sinovial si edhe vlerësimin e histopatologjisë së sinovias apo likidit sinovial.

Shumë interes do të paraqiste gjithashtu edhe vlerësimi i korrelacionit ndërmjet IL-6 serike dhe nivelit të biomarkerëve të tjerë inflamatorë si calciprotectina, amyloidi serik A, VEGF të cilët do të flisnin më shumë për aktivitetin inflamator të AR, por kostoja e ekzaminimeve dhe mungesa e një laboratorit specifik për këto ekzaminime e bën të vështirë studimin.

Do të ishte me interes që në këtë studim të monitorohej edhe niveli i T-score për vlerësimin e densitetit kockor, niveli i korrelacionit të IL-6 me hemoglobinën apo me nivelin e lipideve në serum për të përcaktuar edhe rolin e kësaj citokine në prekjet sistemike.

Me vlerë do të ishte që të vlerësohej në pacientët me AR me moshë të madhe shkalla e sarkopenisë si edhe korrelacioni i saj me nivelin e IL-6 për të vlerësuar sesa ndikon IL-6 në akselerimin e sarkopenisë në pacientët e moshës së tretë si dhe për të vlerësuar më saktë pamundshmërinë që paraqesin këta pacientë. Ky vlerësim do të shpjegonte më mirë gjetjen në studimin tonë që në moshën mbi 60 vjeç shkalla e pamundshmërisë barazohet në të dyja gjinitë.

Do të ishte me interes gjithashtu që në këtë studim të vlerësohej korrelacioni i IL-6 me dëmtimet e kolonës spinale dhe numrin e artikulacioneve të ankilozuar, faktorë të cilët luajnë rol në pamundësinë e aktivitetit të përditshëm të këtyre pacientëve.

Gjithsesi ky studim është i limituar për shkak të numrit të vogël të pacientëve si edhe për shkak se në këtë studim nuk është marrë në konsideratë trajtimi që merrnin pacientët pasi dihet se preparatet si glukokortikoidët, AINS dhe DMARDs ulin nivelin serik të IL-6.

KAPITULLI V

5.1 PËRFUNDIMET

1. IL-6 luan një rol të rëndësishëm në patogjenezën e AR.
2. IL-6 luan rol në manifestimet lokale dhe në ato sitemike të AR.
3. Niveli serik i IL-6 korrelohet me nivelin serik të proteinave të fazës akute të inflamacionit siç është CRP dhe eritrosedimentacioni në pacientët me AR.
4. Niveli serik i IL-6 korrelohet me nivelin e aktivitetit të sëmundjes sipas DAS28-CRP.
5. Niveli serik i IL-6 korrelohet me shkallën e pamundshmërisë së aktivitetit të përditshëm jetësor të vlerësuar sipas HAQ-DI tek pacientët me AR.
6. Niveli serik i IL-6 korrelohet me aktivitetin e sëmundjes sipas DAS28-CRP dhe HAQ-DI në pacientët me AR në aktivitet.
7. Pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes kanë rreth 8 herë më shumë gjasa për të patur pamundshmëri të lartë sesa pacientët me aktivitet të ulët të sëmundjes.

5.2 REKOMANDIMET

1. Te gjithë pacientet të cilët diagnostikohen me AR sipas kriterëve të ACR/EULAR 2013, duhet të vlerësohet niveli serik i IL-6.
2. Te gjithë pacientëve të diagnostikuar me AR duhet të vlerësohet aktiviteti i sëmundjes sipas DAS28 dhe HAQ-DI.
3. Rekomandohet vlerësimi i nivelit serik të IL-6 si vlerë parashikuese për aktivitetin e AR.
4. Rekomandohet vlerësimi i nivelit serik të IL-6 si parashikues i shkallës së pamundësisë në jetën e përditshme që kanë pacientët me AR.

REFERENCAT

1. Gary S Firestein, Ralph C. Budd, Edward D Harris, Iain B McInnes, Kelley's textbook of Rheumatology, Eighth Edition, page 1035-11.45.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376 (9746): 1094-108.
3. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Fauci AS, Harrison TR, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill 1998;1880-8.
4. Goronzy J, Cornelia M. Rheumatoid arthritis epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Wehand CM, Wortmann RL, ed. *Primer on the rheumatic disease* 11th ed. Georgia: William M 1997;155-74.
5. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. In: MacGregor AJ, Silman AJ, editors. *Classification and epidemiology*. 4th ed. Spain: Mosby; 2008. pp. 755–762.
6. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators) (October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388(10053):1459–1544. doi:10.1016/S0140 6736(16)310121. PMC 5388903. PMID 27733281.
7. GBD 2013 Mortality Causes of Death Collaborators (January 2015). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". *Lancet*. 385(9963) 117–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMC 4340604. PMID 25530442.
8. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. In: MacGregor AJ, Silman AJ, editors. *Classification and epidemiology*. 4th ed. Spain: Mosby; 2008. pp. 755–762.
9. Reginster JY. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology* 2002;41(1): 3-6.
10. Gabriel SE, Crowson CS, Maradit Kremers H, et al. The rising incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:453

11. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an Emerging picture. *Arthritis,Rheum*2009;61(10):1441-6.
12. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:279-83.
13. Cohen Bj, Buckley MM, ClewleyJp et al: Human parvovirus infection and inflammatory arthritis. *AN Rheum Dis* 24:832, 1972.
14. Cole BC, Griffiths MM, Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the *Mycoplasma arthritis* superantigen MAM. *Arthritis Rheum* 36:994, 1993.
15. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1219-27.
16. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
17. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:38.
18. Cañete JD, Santiago B, Cantaert T, et al: Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:720, 2007.
19. Cantaert T, Kolln J, Timmer T, et al: B lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis, *J Immunol* 181:785, 2008.
20. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, et al: CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 195:1325, 2002.
21. Kim WJ, Kang YJ, Koh EM, et al: LIGHT is involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by inducing the expression of pro-inflammatory cytokines and MMP-9 in macrophages, *Immunology* 114:272, 2005.
22. Warrington KJ, Takemura S, Goronzy JJ, Wayland CM: CD4+ , CD28- T cells in rheumatoid arthritis patients combine features of the innate and adaptive immune systems, *Arthritis Rheum* 44:13, 2001.

23. Manzo A, Paoletti S, Carulli M, et al: Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis, *Eur J Immunol* 35:1347, 2005.
24. Revell PA, Mapp PI, Lalor PA, Hall PA: Proliferative activity of cells in the synovium as demonstrated by a monoclonal antibody, Ki67, *Rheumatol Int* 7:183, 1987.
25. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200:1673, 2004.
26. Kiener HP, Watts GF, Cui Y, et al: Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three- dimensional organ culture, *Arthritis Rheum* 62:742, 2010.
27. Van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, et al: Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease: evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues, *Arthritis Rheum* 48:2132, 2003.
28. Lafyatis R, Remmers EF, Roberts AB, et al: Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritis and normal joints: stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids, *J Clin Invest* 83:1267, 1989.
29. Warrington KJ, Takemura S, Goronzy JJ, Wayland CM: CD4+ , CD28- T cells in rheumatoid arthritis patients combine features of the innate and adaptive immune systems, *Arthritis Rheum* 44:13, 2001.
30. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al: Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model, *J Exp Med* 204:2803, 2007.
31. Brennan FM, Hayes AL, Ciesielski CJ, et al: Evidence that rheumatoid arthritis synovial T cells are similar to cytokine-activated T cells: involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor kappaB pathways in tumor necrosis factor alpha production in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46:31, 2002.
32. Clausen BE, Bridges SL Jr, Lavelle JC, et al: Clonally-related immunoglobulin VH domains and nonrandom use of DH gene segments in rheumatoid arthritis synovium, *Mol Med* 4:240, 1998.
33. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results, *Ann Rheum Dis* 67:402, 2008.

34. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis, *Science* 315:1006, 2007.
35. Issekutz TB, Issekutz AC: T lymphocyte migration to arthritic joints and dermal inflammation in the rat: differing migration patterns and the involvement of VLA-4, *Clin Immunol Immunopathol* 61:436, 1991.
36. Wolfe GC, MacNaul KL, Buechel FF, et al: Differential in vivo expression of collagenase messenger RNA in synovium and cartilage: quantitative comparison with stromelysin messenger RNA levels in human rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients and in two animal models of acute inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 36:1540, 1993.
37. Mudgett JS, Hutchinson NI, Chartrain NA, et al: Susceptibility of stromelysin 1-deficient mice to collagen-induced arthritis and cartilage destruction, *Arthritis Rheum* 41:110, 1998.
38. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al: Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand, *Nature* 402:304–309, 1999.
39. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, et al: Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 44:1003, 2001. 203. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al: D
40. Ballara, S., Taylor, P.C., Reusch, P., Malme, D., Feldmann, M., Maini, R.N. et al. (2001) Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 44: 20552064.
41. Rose-John, S., Scheller, J., Elson, G. and Jones, S.A. (2006) Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 80: 227236.
42. Dayer, J. and Choy, E. (2010) Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the Interleukin 6 receptor. *Rheumatology* 49: 1524.
43. Chen, Z. and O'Shea, J.J. (2008) Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res* 41: 87102.
44. Acosta-Rodriguez, E.V., Napolitani, G., Lanzavecchia, A. and Sallusto, F. (2007) Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 8: 942949.

45. Muraguchi, A., Hirano, T., Tang, B., Matsuda, T., Horii, Y., Nakajima, K. et al. (1988) The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med* 167: 332344.
46. Jogo, G., Bataille, R. and Pellat-Deceunynck, C. (2001) Interleukin-6 is a growth factor for nonmalignant human plasmablasts. *Blood* 97: 18171822.
47. Dienz, O., Eaton, S.M., Bond, J.P., Neveu, W., Moquin, D., Noubade, R. et al. (2009) The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 206: 6978.
48. Chizzolini, C., Chicheportiche, R., Alvarez, M., de Rahm, C., Roux- Lombard, P., Ferrari-Lacraz, S. et al. (2008) Prostaglandin E2 synergistically with interleukin-23 favours human Th17 expansion. *Blood* 112: 36963703.
49. Lally, F., Smith, E., Filer, A., Stone, M.A., Shaw, J.S., Nash, G.B. et al. (2005) A novel mechanism of neutrophil recruitment in a co culture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 52: 34603469.
50. Romano, M., Sironi, M., Toniatti, C., Polentarutti, N., Fruscella, P., Ghezzi, P. et al. (1997) Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 6: 315325.
51. Kaplanski, G., Marin, V., Montero-Julian, F., Mantovani, A. and Farnarier, C. (2003) IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol* 24: 2529.
52. Lindemann, S.W., Yost, C.C., Denis, M.M., McIntyre, T.M., Weyrich, A.S. and Zimmerman, G.A. (2004) Neutrophils alter the inflammatory milieu by signal-dependent translation of constitutive messenger RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 7076-7081.
53. Hurst, S.M., Wilkinson, T.S., McLoughlin, R.M., Jones, S., Yamamoto, N., Horiuchi, S. et al. (2001) IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 14: 705-714
54. Modur, V., Li, Y., Zimmerman, G.A., Prescott, S.M. and McIntyre, T.M. (1997) Retrograde inflammatory signaling from neutrophils to endothelial cells by soluble interleukin-6 receptor alpha. *J Clin Invest* 100: 2752-2756.
55. Marin, V., Montero-Julian, F.A., Gres, S., Boulay, V., Bongrand, P., Farnarier, C. et al. (2001) The IL-6- soluble IL-6R alpha autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin. *J Immunol* 167: 3435-3442.

56. Madhok, R., Crilly, A., Watson, J. and Capell, H.A. (1993) Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 52: 232-234.
57. Sack, U., Kinne, R.W., Marx, T., Heppt, P., Bender, S. and Emmrich, F. (1993) Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 13: 4551.
58. Jones, S.A., Richards, P.J., Scheller, J. and Rose-John, S. (2005) IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 25: 241-253.
59. Connolly, D.T., Heuvelman, D.M., Nelson, R., Olander, J.V., Eppley, B.L., Delfino, J.J. et al. (1989) Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 84: 1470-1478.
60. Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J. et al. (1989) Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 246: 1309-1312.
61. Nakahara, H., Song, J., Sugimoto, M., Hagihara, K., Kishimoto, T., Yoshizaki, K. et al. (2003) Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48: 1521-1529.
62. Walsh, N.C., Crotti, T.N., Goldring, S.R. and Gravallese, E.M. (2005) Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev* 208: 228-251.
63. Yoshitake, F., Itoh, S., Narita, H., Ishihara, K. and Ebisu, S. (2008) Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. *J Biol Chem* 283: 11535-11540.
64. Liu, X.H., Kirschenbaum, A., Yao, S. and Levine, A.C. (2005) Cross-talk between the interleukin-6 and prostaglandin E(2) signalling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand/RANK system. *Endocrinology* 146: 1991-1998.
65. Otsuka, T., Thacker, J.D. and Hogge, D.E. (1991) The effects of interleukin 6 and interleukin 3 on early hematopoietic events in long-term cultures of human marrow. *Exp Hematol* 19: 1042-1048.
66. Palmqvist, P., Persson, E., Conaway, H.H. and Lerner, U.H. (2002) IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. *J Immunol* 169: 3353-3362.

67. Kotake, S., Sato, K., Kim, K.J., Takahashi, N., Udagawa, N., Nakamura, I. et al. (1996) Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 11: 8895.
68. Guerne, P.A., Desgeorges, A., Jaspard, J.M., Relic, B., Hoffmeyer, P., Dayer, J.M. et al. (1999) Effects of IL-6 and its soluble receptor on proteoglycan synthesis and NO release by human articular chondrocytes: comparison with IL-1. Modulation by dexamethasone. *Matrix Biol* 18: 253-260.
69. Murphy, G. and Nagase, H. (2008) Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: destruction or repair? *Nat Clin Pract Rheumatol* 4: 128-135.
70. Yamanishi, Y., Boyle, D.L., Clark, M., Maki, R.A., Tortorella, M.D., Arner, E.C. et al. (2002) Expression and regulation of aggrecanase in arthritis: the role of TGF-beta. *J Immunol* 168: 1405-1412.
71. Takizawa, M., Ohuchi, E., Yamanaka, H., Nakamura, H., Ikeda, E., Ghosh, P. et al. (2000) Production of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 is selectively enhanced by calcium pentosan polysulfate in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 43: 812-820.
72. Yamanaka, H., Makino, K., Takizawa, M., Nakamura, H., Fujimoto, N., Moriya, H. et al. (2000) Expression and tissue localization of membrane-types 1, 2, and 3 matrix metalloproteinases in rheumatoid synovium. *Lab Invest* 80: 677-687.
73. Ahrens, D., Koch, A.E., Pope, R.M., Stein-Picarella, M. and Niedbala, M.J. (1996) Expression of matrix metalloproteinase 9 (96-kD gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39: 1576-1587.
74. Hembry, R.M., Bagga, M.R., Reynolds, J.J. and Hamblen, D.L. (1995) Immunolocalisation studies on six matrix metalloproteinases and their inhibitors, TIMP-1 and TIMP-2, in synovia from patients with osteo- and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 54: 25-32.
75. Okada, Y., Takeuchi, N., Tomita, K., Nakanishi, I. and Nagase, H. (1989) Immunolocalization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in rheumatoid synovioblasts (B cells): correlation with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 48: 645-653.
76. Ohta, S., Imai, K., Yamashita, K., Matsumoto, T., Azumano, I. and Okada, Y. (1998) Expression of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human osteoarthritic cartilage. *Lab Invest* 78: 7987.

77. Imai, K., Ohta, S., Matsumoto, T., Fujimoto, N., Sato, H., Seiki, M. et al. (1997) Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase and activation of progelatinase A in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol* 151: 245-256.
78. Okada, Y., Shinmei, M., Tanaka, O., Naka, K., Kimura, A., Nakanishi, I. et al. (1992) Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium. *Lab Invest* 66: 680-690.
79. Roux-Lombard, P., Eberhardt, K., Saxne, T., Dayer, J.M. and Wollheim, F.A. (2001) Cytokines, metalloproteinases, their inhibitors and cartilage oligomeric matrix protein: relationship to radiological progression and inflammation in early rheumatoid arthritis. A prospective 5-year study. *Rheumatology* 40: 544-551.
80. Silacci, P., Dayer, J.M., Desgeorges, A., Peter, R., Manueddu, C. and Guerne, P.A. (1998) Interleukin (IL)-6 and its soluble receptor induce TIMP-1 expression in synoviocytes and chondrocytes, and block IL-1-induced collagenolytic activity. *J Biol Chem* 273: 13625-13629.
81. Castell, J.V., Gomez-Lechon, M.J., David, M., Andus, T., Geiger, T., Trullenque, R. et al. (1989) Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 242: 237-239.
82. Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P. and Baumann, H. (1987) Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84: 7251-7255.
83. Nikolaisen, C., Figenschau, Y. and Nossent, J.C. (2008) Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol* 35: 380-386.
84. Han, C., Rahman, M.U., Doyle, M.K., Bathon, J.M., Smolen, J., Kavanaugh, A. et al. (2007) Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34: 2177-2182.
85. Ganz, T. (2003) Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102: 783-788.
86. Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B.K. et al. (2004) IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113: 1271-1276.

87. De Benedetti, F., Rucci, N., Del, F.A., Peruzzi, B., Paro, R., Longo, M. et al. (2006) Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum* 54: 3551-3563.
88. Kirwan, J.R. and Hewlett, S. (2007) Patient perspective: reasons and methods for measuring fatigue in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34: 1171-1173.
89. Tubach, F., Ravaud, P., Beaton, D., Boers, M., Bombardier, C., Felson, D.T. et al. (2007) Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders. *J Rheumatol* 34: 1188-1193.
90. Wolfe, F., Hawley, D.J. and Wilson, K. (1996) The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 23: 1407-1417.
91. Tsigos, C. and Chrousos, G.P. (2002) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 53: 865-871.
92. Spath-Schwalbe, E., Hansen, K., Schmidt, F., Schrezenmeier, H., Marchall, L., Burger, K. et al. (1998) Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1573-1579.
93. van Leuven, S.I., Franssen, R., Kastelein, J.J., Levi, M., Stroes, E.S. and Tak, P.P. (2008) Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)* 47: 3-7.
94. Dessen, P.H., Norton, G.R., Woodiwiss, A.J., Joffe, B.I. and Wolfe, F. (2007) Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34: 943-951. Dienz, O., Eaton, S.M., Bond,
95. Niessner, A., Goronzy, J.J. and Weyand, C.M. (2007) Immune-mediated mechanisms in atherosclerosis: prevention and treatment of clinical manifestations. *Curr Pharm Des* 13: 3701-3710.
96. Yeh, E.T. (2004) CRP as a mediator of disease. *Circulation* 109: 1111-1114.
97. Papanicolaou, D.A., Wilder, R.L., Manolagas, S.C. and Chrousos, G.P. (1998) The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128: 127-137.
98. Khovidhunkit, W., Kim, M.S., Memon, R.A., Shigenaga, J.K., Moser, A.H., Feingold, K.R. et al. (2004) Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 45: 1169-1196.

99. Nonogaki, K., Fuller, G.M., Fuentes, N.L., Moser, A.H., Staprans, I., Grunfeld, C. et al. (1995) Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 136: 2143-2149.
100. Ridker, P.M. and Cook, N. (2004) Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 109: 1955-1959.
101. Ridker, P.M., Rifai, N., Stampfer, M.J. and Hennekens, C.H. (2000) Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101: 1767-1772.
102. Biasucci, L.M., Liuzzo, G., Fantuzzi, G., Caligiuri, G., Rebuzzi, A.G., Ginnetti, F. et al. (1999) Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 99: 2079-2084.
103. Hastings DE, Evans JA: Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift, *J Bone Joint Surg Am* 57:930–934, 1975.
104. Ennevaara K: Painful shoulder joint in rheumatoid arthritis: a clinical and radiological study of 200 cases, with special reference to arthrography of the glenohumeral joint, *Acta Rheumatol Scand* 11:1–116, 1967.
105. Huston KA, Nelson AM, Hunder GG: Shoulder swelling in rheumatoid arthritis secondary to subacromial bursitis, *Arthritis Rheum* 21:145–147, 1978.
106. Rask MR: Achilles tendon rupture owing to rheumatoid disease: case report with a nine-year follow-up, *JAMA* 239:435–436, 1978.
107. Bienenstock H: Rheumatoid plantar synovial cysts, *Ann Rheum Dis* 34:98–99, 1975.
108. Hench PK, Reid RT, Reames PM: Dissecting popliteal cyst stimulating thrombophlebitis, *Ann Intern Med* 64:1259–1264, 1966.
109. Kraag G, Thevathasan EM, Gordon DA, et al: The hemorrhagic crescent sign of acute synovial rupture [letter], *Ann Intern Med* 85:477–478, 1976
110. Hastings DE, Parker SM: Protrusio acetabuli in rheumatoid arthritis, *Clin Orthop Relat Res* 108:76–83, 1975.
111. Smith PH, Benn RT, Sharp J: Natural history of rheumatoid cervical luxations, *Ann Rheum Dis* 31:431–439, 1972

112. Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, et al: Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis: a clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study, *Arthritis Rheum* 27:873–882, 1984.
113. Maddison PJ, Bacon PA: Vitamin D deficiency, spontaneous fractures and osteopenia in rheumatoid arthritis, *BMJ* 4:433–435, 1974.
114. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, et al: Rheumatoid myositis: clinical and histologic features and possible pathogenesis, *Arthritis Rheum* 27:737–743, 1984
115. Jackson CG, Chess RL, Ward JR: A case of rheumatoid nodule formation within the central nervous system and review of the literature, *J Rheumatol* 11:237–240, 1984.
116. Sokoloff L: The pathophysiology of peripheral blood vessels in collagen diseases. In Orbison JL, Smith DE, editors: *The peripheral blood vessels*, Baltimore, 1963, Williams & Wilkins, p 297.
117. Palmer DG, Hogg N, Highton J, et al: Macrophage migration and maturation within rheumatoid nodules, *Arthritis Rheum* 30:728–736, 1987
118. Baum J: Infection in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 14:135–137, 1971.
119. Huskisson EC, Hart FD: Severe, unusual and recurrent infections in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 31:118–121, 1972
120. Fischer M, Mielke H, Glaefke S, et al: Generalized vasculopathy and finger blood flow abnormalities in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 11:33–37, 1984.
121. Geirsson AJ, Sturfelt G, Truedsson L: Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications, *Ann Rheum Dis* 46:727–733, 1987.
122. Tishler M, Grief J, Fireman E, et al: Bronchoalveolar lavage: a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 13:547–550, 1986.
123. Caplan A: Certain unusual radiographic appearances in the chest of coal miners suffering from RA, *Thorax* 8:29, 1953
124. Sassoon CS, McAlpine SW, Tashkin DP, et al: Small airways function in non-smokers with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 27:1218–1226, 1984.
125. MacDonald WJ Jr, Crawford MH, Klippel JH, et al: Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis, *Am J Med* 63:890–896, 1977.

126. Iveson JM, Thadani U, Ionescu M, et al: Aortic valve incompetence and replacement in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 34:312–320, 1975.
127. 9. Churchill MD Jr, Geraci JE, Hunder GG: Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis, *Ann Intern Med* 87:754–759, 1977.
128. Bywaters EGL: Relation between heart and joint disease including “rheumatoid heart disease” and chronic post-rheumatic arthritis (type Jaccoud), *Br Heart J* 12:101–131, 1950
129. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, et al: Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome, *Semin Arthritis Rheum* 4:299–326, 1976.
130. Sharp JT, Calkins E, Cohen AS, et al: Observations on the clinical, chemical, and serological manifestations of rheumatoid arthritis, based on the course of 154 cases, *Medicine* 43:41–58, 1964.
131. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 59:762–784, 2008.
132. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:625–639, 2012.
133. McInnes IB, O’Dell JR: State-of-the-art: rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69:1898–1906, 2010.
134. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, *Ann Rheum Dis* 69:964–975, 2010.
135. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, et al: Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 22:1636–1645, 1995
136. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al: Low-dose cyclosporine versus placebo in patients with rheumatoid arthritis, *Lancet* 335:1051, 1990.
137. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:137, 1995.
138. Stein CM, Pincus T, Yocum D, et al: Combination treatment of severe rheumatoid arthritis

- with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate- Cyclosporine Combination Study Group, *Arthritis Rheum* 40:1843–1851, 1997.
139. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis, *Mayo Clin Proc* 24:11–197, 1949
140. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group: Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 37:930–936, 1998.
141. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis, *Lancet* 350:309–318, 1997
142. Abdel Moneim, Hella. H, The role of IL-6 in the pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 2010, 247-256.
143. Mateo et al. The value of ESR in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Art, Rheum*, 132-143. 2017
144. Carl K.Orr, Aurelie Naim: The utility of CRP, ESR and DAS 28-CRP in appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. PMC
145. Jianmei et al, IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *BMJ Open* 2013, 3:e0031-99
146. Jianmei Wang. IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2013; 3(8): e003199.
147. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232–4.
148. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. . Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* (2013) 8:e060635. 10.1371/journal.pone.0060635 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. Chung SJ, Kwon YJ, Park MC, Park YB, Lee SK. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J* 2011;52:113–20.

150. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramous-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371:987–97
151. Srirangan S, Choy EH. The role of Interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010;2:247–56
152.] Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2230–7.
153. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatol* 2006;45:885–9.
154. Nikolaus S, Bode C, Taal E, Van De Laar M. New insights into the experience of fatigue among patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:895–7.
155.] Wirnsberger RM, De Vries J, Jansen TLTA, Van Heck GL, Wouters EFM, Drent M. Impairment of quality of life: rheumatoid arthritis versus sarcoidosis. *Neth J Med* 1999;54:86–95.
156. Bergman MJ, Shahouri SH, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, et al. Is fatigue an inflammatory variable in Rheumatoid Arthritis (RA)? Analyses of fatigue in RA, osteoarthritis, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009;36:2788–94.
157. Repping-Wuts H, Fransen J, Van Achterberg T, Bleijenberg G, Van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007;16:377–83.
158. Chung SJ, Kwon YJ, Park MC, Park YB, Lee SK. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J* 2011;52:113–20.
159. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86:1243–54.
160. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232–4.
161. Pinals R, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308–15

162. Repping-Wuts H, Fransen J, Van Achterberg T, Bleijenberg G, Van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007;16:377–83
163. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:512–20.