



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
SERUM İNTERLÖKİN 17 VE SUBGRUPLARI İLE
İNTERLÖKİN 23 DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE
RADYOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Ülkü UÇAR

Antalya, 2013



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN 17 VE SUBGRUPLARI İLE İNTERLÖKİN 23 DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Ülkü UÇAR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet Tuncay DURUÖZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

**Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 2011- 047 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŞEKKÜR

Romatoloji uzmanlık eğitimim süresince, pek çok konuda farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı veren, değerli danışman hocam Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Tuncay DURUÖZ'e (Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı- Romatoloji Bilim Dalı eski başkanı), iki yıl süresince desteklerini esirgemeyen Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalının değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Lale CERRAHOĞLU, Prof. Dr. Zeliha ÜNLÜ ve Prof. Dr. Canan TIKIZ'a, romatoloji eğitimimin son bir yılında tekrar birlikte çalışma şansı yakaladığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri Prof. Dr. Bülent BÜTÜN, Prof. Dr. Tiraje TUNCER, Prof. Dr. Cahit KAÇAR, Doç. Dr. Erdal GİLGİL, Prof. Dr. Mehmet İ. ARMAN, Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof. Dr. Nilüfer BALCI, Prof. Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı personeline, İnsan Kaynakları Departmanı'ndan Hakan GENÇ'e teşekkür ederim.

Tezime katkılarından dolayı Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Şebnem ÖRGÜÇ ve Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gönül DİNÇ HORASAN'a ve bu çalışmayı yapabilmem için bana destek ve izin veren hastalarımın teşekkür ederim.

Ayrıca her konuda bana destek olan sevgili eşim Uz. Dr. Murat UÇAR ile bugünlere gelebilmemin yegane sebebi olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyopatogenez	3
2.1.3. Klinik özellikleri	12
2.1.3.1. Eklem bulguları	12
2.1.3.2. Eklem dışı bulgular	14
2.1.4. Laboratuvar bulguları	17
2.1.5. Radyolojik bulgular	19
2.1.5.1. Konvansiyonel radyografi	19
2.1.5.2. Ultrasonografi	19
2.1.5.3. Bilgisayarlı tomografi	20
2.1.5.4. Manyetik rezonans görüntüleme	20
2.1.6. Romatoid artrit klasifikasyon kriterleri	21
2.1.7. Klinik seyir ve prognoz	23
2.1.8. Hastalık aktivitesi ölçümleri	24
2.1.8.1. Klinik bulgularla aktivite saptanması	24
2.1.8.2. Laboratuvar bulgularıyla aktivite saptanması	25
2.1.8.3. Radyolojik bulgularla aktivite saptanması	25
2.1.9. Romatoid artrit tedavisi	26
2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri	26
2.1.9.2. Farmakolojik tedavi yöntemleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	58
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR	63
10. EKLER	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	American College of Rheumatology
ACPA	Anti-Citrullinated Peptid Antikor
AFA	Anti Fillagrin Antikor
AIDS	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AKA	Antikeratin Antikor
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALT	Alanin Aminotransferaz
Anti CCP	Anti Cyclic Citrullinated Peptide
APC	Antigen Presenting Cell
APF	Antiperinükleer Faktör
ARA	American Rheumatism Association
AS	Ankilozan Spondilit
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBÜTF	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide
Cre	Kreatinin
CRP	C-reaktif Protein
COX	Siklooksijenaz
DAS-28	Disease Activity Score 28 (Hastalık Aktivite Skoru)
DHI	Duruöz El İndeksi
DİF	Distal İnterfalangeal
DM	Diabetes Mellitus
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
EBV	Ebstein-Barr Virüs
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ELISA	Enzym Linked Immunosorbant Assay
EULAR	European League Against Rheumatism

Fc	İmmünoglobulin Molekülünün Kristalize Parçası
FTR AD	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
HAQ	Stanford Health Assesment Questionnare (Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi)
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HCQ	Hidroksiklorokin
HT	Hipertansiyon
IFN-γ	İnterferon Gama
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
MHC	Major Histocompatibility Complex (Doku Uygunluk antijenleri)
MKF	Metakarpofalangeal
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	Metatarsofalangial
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
OA	Osteoartrit
OLIG-3	Oligodendrocyte Lineage Transcription Factor 3
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
PAD	Peptidil Arjinin Deaminaz
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PsA	Psöriatik Artrit
PİF	Proksimal İnterfalangeal
QC	Klorokin
RA	Romatoid Artrit
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor KappaB Ligand
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System
RF	Romatoid Faktör
SF-36	Short Form Health Survey-36 (Kısa Form-36)
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus

SSZ	Sülfasalazin
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
SVH	Sharp Van Der Heijde
TENS	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
Th	T helper
TME	Temporomandibüler Eklem
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TNFAIP	Tumour Necrosis Factor Alfa-Induced Protein
TRAF	Tumor necrosis factor receptor associated factor
Treg	Regulator T Hücre
US	Ultrason
USG	Ultrasonografi
VAS	Vizüel Analog Skala
VKI	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Romatoid artrit etyopatogenezi	7
2.2. Artrit patogenezinde IL-17'nin rolünün şematik prezentasyonu	10
3.1. Koronal T1 görüntüde romatoid artritli hastanın karpal kemiklerindeki ve falankslarındaki erozyonlar	33
3.2. Koronal T1 STIR görüntüde romatoid artritli hastanın karpal kemiklerinde ödem	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. RA hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri	35
4.2. RA hastaları ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	36
4.3. RA hastalarının klinik özellikleri	36
4.4. RA hastaları ve kontrol grubunun IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması	37
4.5. RA hastalarının MRG RAMRIS skorları ve direk grafi SVH skorları	38
4.6. RA hastalarının MRG RAMRIS el bilek ödem skorlarına göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması	38
4.7. RA hastalarının MRG RAMRIS total ödem skorlarına göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması	39
4.8. RA hastalarının kontrol grubunun SF-36, DHI ve HAQ skorlarının karşılaştırılması	39
4.9. RA hastalarının hastalık aktivitesine göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	40
4.10. RA hastalarının hastalık süresine göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	41
4.11. RA hastalarının ekstraartiküler tutulum tipi açısından IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması	41
4.12. RA hastalarının aldıkları tedavi açısından IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması	42
4.13. RA hastalarının RF ve Anti-CCP antikor varlığına göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması	42
4.14. Hastaların IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeylerinin birbiri ile korelasyonu	43

4.15.	Hastaların IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması	43
4.16.	Hastaların IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile laboratuvar bulgularının korelasyonu	44
4.17.	RA hastalarının IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeyleri ile radyolojik bulguların korelasyonu	45
4.18.	RA hastalarının RF seropozitivitesine göre IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile radyolojik bulguların korelasyonu	46
4.19.	RA hastalarının anti-CCP seropozitivitesine göre IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile radyolojik bulguların korelasyonu	46
4.20.	RA hastalarının IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum skorlarının karşılaştırılması	47

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) popülasyonun yaklaşık %0,5 - 1'ini etkileyen, başta küçük eklemler olmak üzere tüm diartrodial eklemleri simetrik olarak tutarak yıkıma sebep olabilen, enflamatuvar, kronik, otoimmün bir hastalıktır (1). Romatoid artrit eklemler dışında akciğerler, damarlar ve hematopoetik sistemi etkileyebilir. Enflamatuvar hücreler tarafından oluşturulan lokal kıkırdak hasarı ve kemik yıkımına paralel olarak çeşitli organları etkileyebilen sistemik enflamasyon ve antiromatizmal ilaçlara bağlı yan etkiler bir araya geldiğinde, RA önemli fonksiyonel ve sosyoekonomik kayıplara sebep olabilen bir hastalıktır. Romatoid artrit eklem enflamasyonu, sinoviyal T hücre infiltrasyonu, sinoviyal hiperplazi, angiogenez, sitokinlerin katabolik etkileri, kemik ve kıkırdak dokusunun progresif yıkımı ile otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2).

Romatoid artrit patogenezi, monosit/makrofajlar, fibroblastlar, B ve T lenfositler ve bu hücrelerce üretilen enflamatuvar mediatörlerin etkileşimini içeren oldukça karışık bir yapıya sahiptir (3). Sitokinler RA patogenezinde önemli bir role sahiptir. Proenflamatuvar ve antienflamatuvar aktiviteler arasındaki dengesizlik eklem yıkımının esasını oluşturur. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımlarının temelini spesifik sitokin inhibitörleri ve antienflamatuvar sitokinler oluşturmaktadır (4,5). Klasik olarak RA gibi otoimmün hastalıkların daha çok T hepler (Th)1 aracılı oldukları düşünülürken artık günümüzde RA'da Th1 hücrelerin yanında Th17 hücrelerin önemi tartışılmaktadır (6). İnterlökin (IL) -17 üreten T lenfositler, Th17 hücreler olarak adlandırılmaktadır ve 1990'lı yılların sonuna doğru bulunmuş bir hücre grubudur (7). Th17 lenfositlerin pek çok kronik enflamatuvar hastalıkta kritik rol oynadığı gösterilmiştir (2,8). Diğer T hücrelerden farklı olarak Th17 lenfositler hücre yüzeyinde IL-23 reseptörüne sahiptirler ve devamlılıkları için bu sitokine bağımlıdırlar. IL 17 163-202 aminoasitten oluşan 23-36 kDa molekül ağırlıklı 6 (A-F) üyeden oluşur. Bunlardan en çok çalışılmış olanları IL-17A ve IL-17F olup, diğer alt gruplarla yapılmış ve proenflamatuvar ve artritik özelliklerini yansıtan çalışmalar mevcuttur (9).

Romatoid artrit hastalarında serum, sinoviyal sıvı ve sinoviyal dokuda IL-17 ve IL-23 tespit edilirken osteoartrit (OA) hastalarında çoğunlukla bu sitokinler yoktur (10). IL-17 makrofajlardan tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve IL-1 gibi RA patogenezinde

anahtar role sahip sitokinlerin salınımını ve osteoklastogenezi artırır. Ayrıca IL-6 üretimini indükleyerek kollajen yıkımına sebep olur (11). Sinoviyal IL-17, TNF- α , IL-1 β ve IL-10 mRNA düzeylerinin progresif eklem hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Bunun yanında IL-17; IL-18 gibi enflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisini arttıran ya da kemik iliğinde granülopoeze sebep olan sitokinlerin üretimini stimüle etmektedir (12). İn vitro çalışmalarda IL-17 aracılı sinoviyosit aktivasyonu sonucu eklem yıkımının arttığı gösterilmiştir (13). Romatoid artrit progresyonunu durdurmada çeşitli sitokinlerin özellikle TNF- α 'nın nötralizasyonunu hedef alan tedavi stratejileri başarıyla kullanılmaktadır. Fakat IL-17, IL-1 ve TNF- α 'dan bağımsız olarak eklem yıkımına sebep olabilmektedir. Bu nedenle RA'da IL-17'yi hedef alan yeni antiromatizmal tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu alanda yapılan güncel iki deneysel çalışmada, IL-17'yi nötralize eden monoklonal antikorların etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (14,15).

Bu özellikleri ile IL-23/IL-17 aksı RA'da tanıda başvurulabilecek bir belirteç ve tedavide kullanılabilecek bir hedef olarak ümit vaat etmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hastalığın erken dönemlerinde dahi sinoviti, erozyonları, eklem içindeki sıvıyı ve yumuşak doku değişikliklerini saptamakta konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlı bir yöntemdir (16,17). MRG ile gösterilen kemik ödemi enflamatuar hücre ve osteoklast infiltrasyonunun sonucudur ve ileride gelişecek erozyonların belirteci olması açısından prognostik öneme sahiptir. RA'nın erken tanısı ve pre-erozif enflamatuar değişikliklerin tedavisi geri dönüşümsüz eklem hasarının önüne geçilmesi açısından kritik öneme sahiptir (18,19).

Bu çalışmada amacımız RA hastalarında IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması, RA hastalarındaki düzeylerinin klinik, laboratuvar ve radyolojik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesidir. Bu sitokinlerin tanı ve takip aracı ya da tedavi hedefi olarak kullanılabilirliği açısından, MRG ve direkt grafi bulgularının da dahil edildiği karşılaştırmalı bir çalışma yapılması planlanmıştır. Ayrıca yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum skalaları ile bu sitokinlerin ilişkisi de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit; sebebi belli olmayan, özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik olarak etkileyen ve eklemlerde deformitelere sebep olan, kronik, enflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (10). Enflamatuvar hücreler tarafından invazyona uğrayan aselüler sinoviyumda ortaya çıkan hiperplazi ve pannus dokusu, kıkırdak hasarı, komşu kemikte erozyon ve etkilenen eklemlerde fonksiyon kaybına sebep olur. Sistemik komplikasyonlar ve eklem tutulumunun şiddeti hastalarda engellilik, yaşam kalitesinin azalması ve hatta mortalite ile sonuçlanabilir (1,20).

2.1.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit prevalansı çeşitli toplumlarda %0,5 – 1 arasında değişmektedir. Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın / erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Genellikle 35-50 yaşları arasında görülmekle birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (21).

2.1.2. Etiyopatogeneze

Romatoid artrit etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etiyoloji söz konusudur. İmmünolojik açıdan bakıldığında RA host antijenlere karşı immünolojik toleransın bozulduğu otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Tetikleyici etken kesin olarak gösterilememiştir. RA'nın klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının kişi ve etnik gruplarda farklılık göstermesi, çevresel, genetik ve hormonal gibi pek çok faktörün hastalığın başlangıç ve progresyonunda rol oynadığını düşündürmektedir.

Genetik Faktörler

Yapılan araştırmalar, RA'da genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkışında önemli bir rol oynadığını, birinci derece yakınlarında %2 -12, monozigot ikizlerde %12-30 oranında genetik yatkınlık olduğunu göstermektedir (10). Genetik faktörler; HLA (insan lökosit antijen) ilişkili ve HLA dışı faktörler şeklinde incelenebilir.

Romatoid Artritle HLA İlişkisi

Sınıf II Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) yüzey moleküllerinin yapısı, RA'ya yatkınlık ve hastalık şiddeti üzerine etkili olmaktadır. Romatoid artritte en önemli HLA ilişkisi DR4 iledir. Romatoid artritli hastaların %70'inde HLA-DR4'ün bulunduğu gözlenmiştir (1). Romatoid artrit ile ilgili HLA- DR4 molekülleri Dw4, Dw14'dür. DR4 dışında, bazı etnik gruplarda DR1 ve allellerinin geniş bir popülasyonda RA ile ilişkisi olduğu saptanmıştır, özellikle DRB1*0401/0404 alellerini heterozigot olarak taşıyanlarda hastalığın ağır seyretme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Farklı popülasyonlarda yapılan genetik araştırmalarda saptanan en anlamlı bulgulardan biri, RA ile HLA tip II genlerinin yer aldığı 6p21 kromozom bölgesi arasındaki ilişkidir. Romatoid artrit etiopatogenezindeki “ortak epitop” hipotezine göre hastalar, HLA-DRB1 molekülünün antijenin bağlandığı üçüncü değişken bölgesinde 70. ve 74. aminoasitler arasında aynı diziyi (QRRAA, RRRAA veya QKRAA) taşırlar (1,10). Ortak epitop sadece hastalığa yatkınlıkla değil, hastalığın şiddeti ile de ilişkilidir. Ortak epitop açısından homozigot bireylerde RA, daha ağır ve ve eroziv seyretmektedir.

HLA Dışı Gen İncelemeleri

İnsan lökosit antijeni moleküllerindeki genetik varyasyonların dışında RA gelişiminde etkili olan başka genetik risk faktörleri de saptanmıştır. Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4), tumour necrosis factor alfa-induced protein 3 (TNFAIP3), oligodendrocyte lineage transcription factor 3 (OLIG-3) ve tumor necrosis factor receptor associated factor (TRAF) 1-C5 proteinlerini kodlayan genlerde tek nokta mutasyonları sonucu meydana gelen polimorfizimlerin anti sitrik sitrülline peptid (anti-CCP) antikoru pozitif RA ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (10).

İnsan lökosit antijeni dışındaki bu genetik faktörlerin önemi henüz aydınlatılamamıştır. Bazı popülasyonlarda ilişkileri gösterilebilirken bazı popülasyonlarda gösterilememiştir. Bu nedenle HLA moleküllerinden bağımsız olarak, çeşitli genlerdeki varyasyonların RA başlangıcı ve şiddetindeki etkilerini değerlendiren ileri çalışmalar gereklidir.

Enfeksiyonlar ve Hormonal Faktörler

Enfeksiyonlar otoimmün reaksiyonların tetiklenmesinde etkisi en çok araştırılan faktörlerdir. Romatoid artrit patogeneğinde mikobakteriler, Epstein-Barr virüs (EBV), parvovirüs B-19 gibi birçok patojen genetik olarak yatkın bireylerde immün yanıtı başlatmada sorumlu tutulmuş olmasına rağmen kesin ilişkilendirilmiş herhangi bir patojen tanımlanamamıştır. En çok araştırılan etkenler virüslerdir. Romatoid artritli hastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve anti EBV antikor titreleri, sağlıklılardan yüksektir (22) ve bu hastalarda, sağlıklılara göre, EBV'ye karşı sitotoksik T lenfosit yanıtlarının azalmış ve periferik kanda EBV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yükünün artmış olduğu gösterilmiştir (23). Parvovirüslerin RA'daki rolü tam belli değildir. Parvovirüslerin doğrudan sinoviyal enfeksiyona yol açma olasılığı öne sürülmekteyken EBV için daha çok moleküler benzerlik sonucu oluşan çapraz reaksiyondan şüphelenilmektedir. Mikobakterium tüberkülozis gibi bakteri proteinlerinin çapraz reaksiyon vererek antijenik uyarıyı başlatma yeteneğine sahip oldukları düşünülmektedir. Mikoplazmalar olası bir etken olarak düşünülmesine karşın yeterli kanıt bulunamamıştır. Romatoid artritli hastaların sinoviyalarından mikobakterium tüberkülozis, klamidyia trokomatis ve klamidyia pnömonia gibi bakterilerin izole edilebilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmışsa da başarılı olunamamıştır.

Romatoid Artrit dahil olmak üzere pek çok otoimmün hastalığın kadınlarda daha sık görülmesi ve daha şiddetli seyretmesi hormonal faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Hastalığın daha çok kadınlarda görülmesi, hamilelikte RA'lı hastaların %75'e varan oranlarda remisyona girmesi bu tezi desteklemektedir. Östrojenlerin, T lenfositleri aktive ettiği ve nötrofilleri baskıladıkları bilinmesine karşın patogeneindeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Çevresel Faktörler

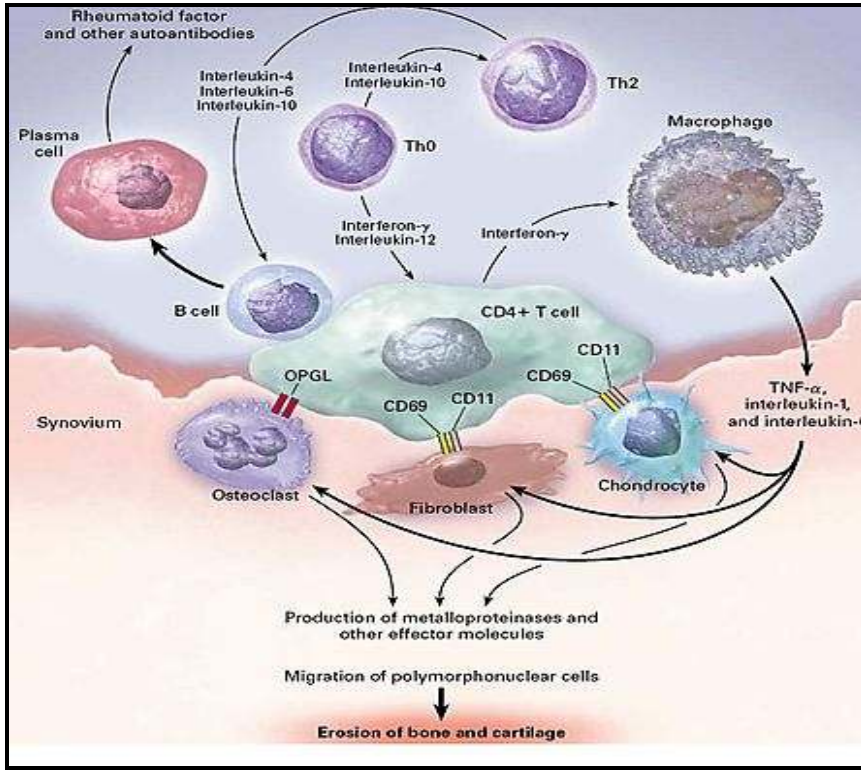
Çevresel faktörlerin RA'nın etiyopatogeneğinde rol oynadıkları bilinmekle beraber bu konuda net veriler mevcut değildir. Bu faktörler içinde en çok çalışılmış olanı sigaradır. Sigara, eklem kapsülünün en iç katmanı olan sinoviyal membranın enflamasyonu ile komşu kıkırdak ve kemiğin hasarlanmasına yol açan kronik ve ciddi artrit riskini arttırmaktadır. HLA-DR ortak epitop geni varlığında, sigara kullanımının, sitriline proteinlere karşı RA'ya spesifik immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (24). Bu hipotezi destekler şekilde sigara içenlerin bronkoalveolar lavajlarında sitriline

proteinler saptanmıştır (10). Sigara içimi alveoler hücrelerde apoptoz ve sitrülasyonu indükleyerek anti sitriline spesifik immün yanıtı tetikleyebilir. Fakat bu yanıtın neden ve nasıl eklemleri hedef aldığı bilinmemektedir.

Kahve tüketiminin de RA ile ilişkili olduğunu savunan görüşler olsa da bu çalışmalar sigara kullanımı açısından stratifiye edildiğinde klinik önemini yitirmektedir. Alkol tüketiminin anti-CCP pozitif RA'da koruyucu, mesleki nedenlerle mineral yağ maruziyetinin ise tetikleyici olduğunu savunan yayınlar mevcuttur. Son zamanlarda, adipositlerin pro- ve anti-enflamatuvar özelliklerinin fark edilmesi ile yağ dokusunun dolayısıyla vücut kitle indeksinin immünmodulatuvar etkileri gündeme gelmektedir (10).

Bozulmuş İmmün Yanıt- Sitokinler

Romatoid artritte immün yanıt sinoviyumda başlamaktadır. En erken lezyon mikrovasküler hasar ve sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artıştır. Sinoviyum hipervasküler, proliferasyon gösteren, adeta bir tümör dokusuna dönüşür ve sinoviyumun histopatolojik yapısı değişir (25). Romatoid sinoviyumun gelişmesinde hem hücresel hem de humoral immün mekanizmaların rolü vardır. Hücresel immün mekanizmada tetikleyici antijenin, antijen sunan hücre aracılığıyla T lenfositlerini aktive etmesiyle immün yanıt başlar. Buradaki T hücreleri CD4+ T hücreleridir. Aktive olan bu hücreler interferon gama (IFN- γ) ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfositleri, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerini aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- α salgılanır. Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immünglobulin (Ig) ve RF salgırlar (Şekil 2.1). Ayrıca B hücreleri CD4+ T hücrelerine antijen sunarlar Salgılanan Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. İmmün kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırarak polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosit ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. RF salgılanması, immün kompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu da RA patogenezinde humoral mekanizmadan sorumludur (25,26).



Şekil 2.1. Romatoid artrit in etyopatogenezi (26).

Prolifere romatoid sinoviyumun kıkırdağı, kemiği ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına "pannus" denir. Kıkırdak-pannus bileşkesinde, fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlar kıkırdağı penetre eden dokuda kümeleşirler. Sinoviyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus kıkırdak hasarına neden olur. Pannus marjinal erozyonların oluşumundan doğrudan sorumludur. Pannus kemik iliğine de geçebilir ve burada enflamatuvar maddeler subkondral kemikte rezorpsiyona neden olacak osteoklastik aktivasyona yol açarlar. Eklem kıkırdağı kenarındaki kemik kaybı damarlanmada artışa, pannusun direk invazyonuna ve enflamatuvar moleküllerin eklem içinde veya çevresinde dolaşımına bağlıdır. Sistemik kemik kaybı enflamatuvar olay sonucu üretilen sitokinlere bağlıdır (26,27).

TNF-α/IL 1

Normal embriyonik gelişim sırasında immün sistem farklı mekanizmalarla hosta ait proteinlerin antijenik olarak algılanmaması için tolerans geliştirir. Timusta ve periferde meydana gelen bu tolerans ile konağa ait faktörler immün yanıtı korur, RA'da immün toleransı hasara uğratan faktör hala bilinmemektedir. Romatoid

synoviyumda pekçok hücre (T ve B lenfositler, nötrofiller, monosit, mast hücreleri) ve bu hücrelerden salınan enflamatuvar sitokin ve kemokinler bulunur. Zamanla bu sitokinlerce uyarılan fibroblast ve osteoklastlar kıkırdak ve kemik hasarına sebep olur. RA'da sitokinlerin açığa çıkması ve düzenlenmesi son yirmi yıldır geniş şekilde incelenmiş ve nerede ise etkili her sitokin tespit edilmiştir. Özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın rolüne yönelik çalışmalar bu sitokinlerin etkilerini inhibe etmeyi hedefleyen tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. TNF inhibitörleri şimdi RA'lı hastaların standart tedavisinde semptomları iyileştirmek için metotreksat ile birlikte kullanılmaktadır.

Romatoid artritteki T hücre fonksiyonu en az iki farklı perspektiften değerlendirilebilir. Efektör T hücreleri oto antijeni ilk tanıyan ve oto antikor üretimi içi B hücreleri uyaran ilk basamaktır. Aktive olduktan sonra bu efektör hücreler proliferasyon olarak enflamatuvar sitokinler üretirler bu sayede immün yanıt başlamış olur. Regülatuar T hücreler (Treg) ise bu oto reaktif immün yanıtı kontrol etmekte yetersiz kalmaktadır. RA'da Treg hücrelerin defektif olup olmadığı anlaşılamamış olsa da fonksiyonlarının TNF- α tarafından baskılandığı gösterilmiştir. Makrofajlarda sentezlenen TNF- α , azalan osteokalsin üretimi ve mineralizasyonuna neden olarak osteoblast formasyonunu engeller. Ayrıca "receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand" (RANKL) ekspresyonunu indükleyerek osteoklastogenezi dolaylı olarak uyarır. Bu sayede kemik rezorpsiyonunu arttırarak kıkırdakta proteoglikan sentezini inhibe eder. T hücreler, her biri osteoblast ve fibroblastlardan RANKL salınımını stimüle eden ve osteoklastogenezi direkt olarak destekleyen IL-1, IL-6, IL-17 gibi enflamatuvar sitokinler üretir. RANKL üretimi ayrıca prostoglandin E2 gibi sitokin olmayan enflamatuvarlar aracılığıyla düzenlenir (1,10,26,27). RA'daki kemik yıkımına esas olarak osteoklastlar sebep olur. Osteoklastogenezin uyarılmasında T hücreler, B hücreler, nötrofiller ve fibroblastlarca sentezlenen RANKL önemli rol oynamaktadır.

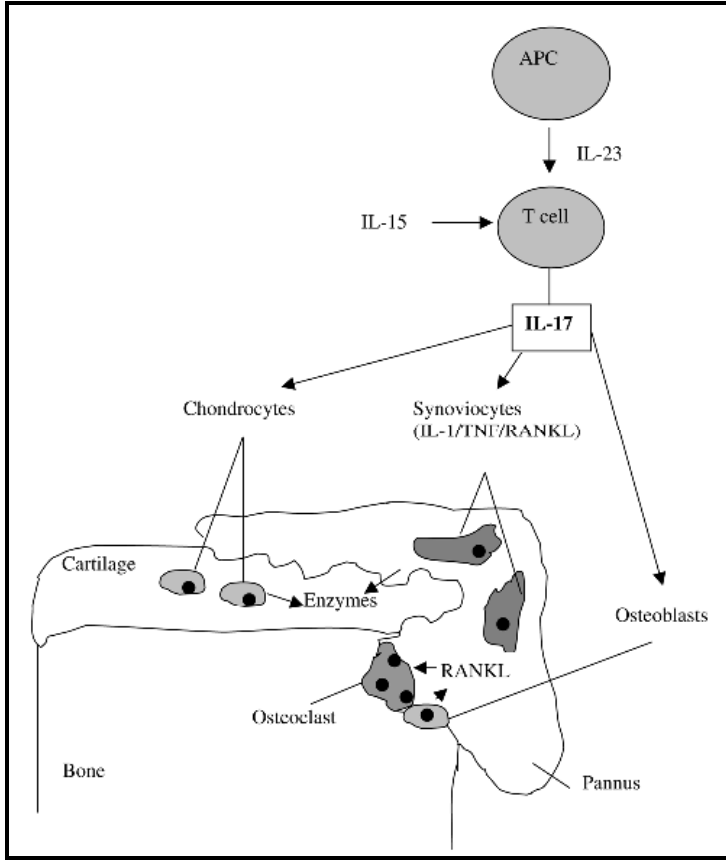
IL-23/IL-17

Klasik olarak RA gibi otoimmün hastalıkların daha çok Th1 aracılı oldukları düşünülürken artık günümüzde RA'da Th1 hücrelerin yanında Th17 hücrelerin önemi tartışılmaktadır (6). IL-17 üreten T lenfositler, Th17 hücreler olarak adlandırılmaktadır (7). Th17 lenfositlerin pek çok kronik enflamatuvar hastalıkta kritik rol oynadığı gösterilmiştir (8). Son yıllarda tanımlanan IL-17, RA sinovyal sıvısında yüksek

düzeylerde mevcuttur ve RA sinovyal membran içindeki T hücresinden açığa çıktığı gösterilmiştir (1). Diğer T hücrelerden farklı olarak Th17 lenfositler hücre yüzeyinde IL-23 reseptörüne sahiptirler ve devamlılıkları için bu sitokine bağımlıdır (9). IL-17 163-202 aminoasitten oluşan 23-36 kDa molekül ağırlıklı 6 (A, B, C, D, E, F) üyeden oluşur. Bunlardan en çok çalışılmış olanları IL-17A ve IL-17F olup, diğer alt gruplarla yapılmış proenflamatuar ve artritik özelliklerini yansıtan çalışmalar mevcuttur. IL-17 makrofajlardan TNF- α ve IL-1 gibi RA patogenezi anahtar role sahip sitokinlerin salınımını ve osteoklastogenezi artırır. Sinovyal hücrelerden IL-1 ve TNF- α ve IL-8 üretimi ve salgılanmasını stimüle eder. Ayrıca IL-6 üretimini indükleyerek kollajen yıkımına sebep olur (11). Sinovyal IL-17, TNF- α , IL-1 β ve IL-10 mRNA düzeylerinin progresif eklem hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Bunun yanında IL-17; IL-18 gibi enflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisini artıran ya da kemik iliğinde granülopoeze sebep olan sitokinlerin üretimini de stimüle etmektedir (12). İn vitro çalışmalarda IL-17 aracılı sinoviyosit aktivasyonu sonucu eklem yıkımını arttığı gösterilmiştir (13). IL-17 nötrofil farklılaşması ve faaliyetini, monosit aktivasyonu ve sitokin açığa çıkmasını, fibroblast aktivasyonunu, prostaglandin üretimini ve matriks metalloproteinaz sentezini artırır. RA progresyonunu durdurmada çeşitli sitokinlerin özellikle TNF- α 'nın nötralizasyonunu hedef alan tedavi stratejileri başarıyla kullanılmaktadır. Fakat IL-17, IL-1 ve TNF- α 'dan bağımsız olarak eklem yıkımına sebep olabilmektedir. Bu nedenle RA da IL-17'yi hedef alan yeni antiromatizmal tedavi stratejileri geliştirilmektedir (14,15).

Diğer enflamatuar hastalıklarda da IL-23/IL-17 aksının rolünü araştıran çalışmalar mevcuttur. Reaktif artrit, andifferansiye spondiloartropati, psöriatik artrit, ankilozan spondilit hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda serum ve sinovyal sıvıda artmış Th1 ve Th17 düzeyleri (28,29), ankilozan spondilit (AS) ve Crohn hastalarında terminal ileumda IL-23 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (30). Fakat aynı çalışmada AS hastalarında IL-23 düzeyinin IL-17 düzeyinde artışa sebep olmadığı daha ziyade IL-23 ekspresyonundaki artışın barsak enflamasyonunda pivot rolü olduğu savunulmuştur (30). Başka bir çalışmada ise Th17 kaynaklı sitokilerin hem spondiloartropatilerde, hem de RA da arttığı fakat sadece IL-23'ün RA hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu savunulmuştur.

Bu özellikleri ile IL-23/IL-17 aksı RA da tanıda başvurulabilecek bir belirteç ve tedavide kullanılabilecek bir hedef olarak ümit vaat etmektedir.



Şekil 2.2. Artrit patogenezinde IL-17'nin rolünün şematik prezentasyonu (2).

Otoantikorlar

i) Romatoid Faktör

RA patogenezinde otoimmünitenin etkisini düşündüren ilk buluş IgG'nin kristalize parçası (Fc) kısmını hedef alan otoantikorların (RF - Romatoid faktör) keşfidir. RF, IgM ya da daha az sıklıkta IgG ya da IgA yapısında olabilir. RA hastalarının serum ve sinovyal sıvılarında görülmeleri ayrıca sinoviyumda ve kıkırdakta RF içeren immün komplekslerin saptanması hastalık patogenezinde RF'nin rolü olduğu düşüncesine yol açmıştır. Fakat tek başına RF varlığı artrit oluşturmakta yetersizdir zira enfeksiyon hastalıklarında, diğer otoimmün hastalıklarda, yaşlı bireylerde ve sağlıklı popülasyonun yaklaşık %5-15'inde RF pozitifliği saptanabilir.

ii) Antisitruline Protein Antikorları (ACPA) / Antisiklik Sitruline Peptid (anti-CCP) Antikorları

Antisitruline protein antikorları son dönemde RA tanısında kullanılan önemli bir teşhis aracı olarak karşımıza çıkmaktadır (31,32,33). Sitrülinasyon, yüksek kalsiyum konsantrasyonu varlığında PAD (peptidil arjinin deaminaz) enzimi aracılığıyla, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyonudur. Fonksiyonel olarak intrasellüler proteinlerin apoptoz sırasındaki degradasyonunda önem taşımaktadır. Eklemler ve akciğerler, sitrulinasyonun ayrıntılı olarak incelendiği iki dokudur. Sağlıklı eklemlerde sitruline proteinler bulunmazken, RA'da sinoviyal dokuda sitruline proteinler saptanmıştır. Romatoid artrit'in moleküler patogenezinde antisitrulin antikorların olası etkilerine ve antikor üretimine yol açan bu sürece olan ilgi son zamanlarda daha da yoğunlaşmıştır (34). RA hastalarının yaklaşık %60-70'inde ACPA pozitifliği saptanırken, sağlıklı bireylerde ve diğer hastalıklarda bu antikorlar bulunmaz. Bu nedenle RA için yüksek oranda (%95-98) spesifisiteye sahiptir (10). Sitruline proteinlerin patolojik rolleri kesin olarak bilinmese de, erken RA'da ve bazı hastaların preklinik evresinde de üretilirler. Bu nedenle diagnostik kullanımlarının yanı sıra hastalığın şiddetinin belirlenmesinde de yararlı oldukları belirtilmektedir.

Özet olarak RA, genetik risk faktörleri, çevresel faktörler ve otoantikorların etkileşimi ile ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır. ACPA, RF ve CRP seviyelerinin klinik bulgulardan yıllarca önce yükselmesi, immün mekanizmaların çok önce başladığını düşündürmektedir. Otoantikorlardan ACPA RA'ya spesifiktir oysa RF pek çok otoimmün olayda görülebilir. Romatoid artrit gelişimindeki en önemli genetik risk faktörü HLA sınıf II bölgesindeki ortak epitop allelleri olup, sadece ACPA pozitif RA'da predispozisyona sebep olur. Başta sigara kullanımı olmak üzere pek çok çevresel faktör katkıda bulunabilir. Romatoid artrit'te enflamasyonun kronik karakteri, kıkırdak ve kemiğe zarar veren hiperplastik sinovyal dokunun yapılanmasına neden olmaktadır. Zaman ilerledikçe artan doku yıkımı, RA'daki özüllülüğün temel nedenidir. Yapısal hasarın ciddiyeti arttıkça RA'da oluşan fonksiyonel yetersizliğin tamamen geri dönme şansı azalmaktadır. Bu nedenle kemik ve kıkırdak hasarı mekanizmalarının ayrıntılı olarak bilinmesi tedavinin etkinliği açısından çok önemlidir.

2.1.3. Klinik özellikler

2.1.3.1. Eklem bulguları

Romatoid artrit enflamatuvar poliartritle karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. El bileği ve parmak eklemleri başta olmak üzere tüm sinoviyal eklemler etkilenebilir. Önce halsizlik, iştahsızlık, subfebril ateş gibi konstitüsyonel semptomlar ve artralji, sabah tutukluğu gibi kas iskelet sistemi belirtileri ortaya çıkar. Bir saatten uzun süren sabah tutukluğu enflamatuvar artiritin değişmeyen bulgusudur ve enflamatuvar olmayan eklem hastalıklarından ayırt etmeyi sağlar. Hastalığın en önemli özelliği olan simetrik artrit ortaya çıkana kadar geçen bu dönem haftalar veya bazen aylarca sürebilir ve tanının gecikmesine neden olur.

Hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF), el bilekleri ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve ardından dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Elde eklemlerin yanı sıra eklem çevresi yumuşak dokularda da bursit, tenosinovit gibi yapıların enflamasyonu nedeniyle şişlik saptanabilir. Zamanla PİF eklemlerde kollateral ligaman desteğinin azalmasına bağlı olarak çeşitli deformiteler gelişir. Düğme iliği deformitesinde (Boutonniere) zayıflayan kollateral ligaman volar yönde sublukse olur. Bu durum parmakların ekstansör dengesini bozar. PİF eklemlerde hiperfleksiyon, DİF eklemlerde hiperekstansiyon ile karakterizedir. Kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesinin tersidir. Kollateral bantlar dorsal yöne sublukse olmuştur ve PİF eklemlerde hiperekstansiyon, distal interfalangeal (DİF) eklemlerde hiperfleksiyon ortaya çıkar. Tekrarlayan tenosivit sonucu tendon rüptürü izlenebilir (35).

Daha az sıklıkla temporomandibuler eklem (TME), sternoklaviküler eklem ve krikoaritenoid eklemler de tutulabilir. Boyun (C1-C2 eklemi) dışında, genellikle omurga tutulumu olmaz (20,36). Distal interfalangeal eklemlerde de çok ileri vakalar dışında tutulum olmaz. Tutulan eklemlerin yanındaki kaslarda sinsi bir atrofi ve ağrı ile uyumlu olmayan bir güçsüzlük ortaya çıkar. Trianguler ligamanın zayıflaması sonucu el bileğinde volar yönde subluksasyon gelişir. Metakarpofalangeal eklemlerde ulnar deviasyon ve volar subluksasyon karakteristiktir. Ulnar deviasyonu kompanse etmek için bilekte radial deviasyon gelişir. El bileklerinin tutulması sonucunda deformite, hareket kısıtlılığı, sinovitin karpal tünelde median siniri basıya uğratması sonucu karpal tünel sendromu görülebilir.

Dirsek: Romatoid artrit hastalarında sık tutulan eklemlerden biridir. En erken bulgusu ekstansiyon kısıtlılığıdır. Dirsekte olekranon bursiti de sık görülür ve dirsek romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemdir.

Omuz: Omuz eklemi tutulumu daha çok ilerleyici hastalığı olanlarda görülür. Omuzda sadece glenohumeral eklem tutulmaz, yanı sıra bursalar, tendonlar ve rotator manşon da etkilenir.

Temporomandibular Eklem: Hastaların %55'inde hastalık seyri boyunca çene ile ilgili yakınmalar vardır, ağzın açılıp kapanması ağrılı ve kısıtlıdır. Radyolojik görüntülemelerde eklemden erozyonlar saptanabilir.

Krikoaritenoid Eklem: Bu eklemler vokal kordlara abdüksiyon ve addüksiyon yaptırarak sesin tonunu ve volümünü değiştirirler. Tutulum olduğunda boğaz ağrısı, seste boğuklaşma ve inspiryum sırasında zorluk gibi yakınmalar ortaya çıkar.

Kalça: Özellikle hastalığın ileri evrelerinde kalça tutulumu görülür. Kasıkta lokalize ağrı ve yürüme güçlüğü vardır. Hem femur başında hem de asetabulumda erozyon gelişirse asetabular protrüzyon ortaya çıkar. İç rotasyon kaybı radyolojik bulgularla iyi korelasyon gösteren bir fizik muayene bulgusudur.

Diz: Sık tutulan eklemler arasındadır. Tutulumun en erken fizik muayene bulgusu kuadriseps kasındaki atrofidir ve dizde ekstansiyon kısıtlılığıdır. Dizde sinoviyal hipertrofi, kronik efüzyon ve ligamanlarda gevşeklik saptanabilir. Dizde aşırı sıvı varlığında inflamasyonlu sinoviyumun arka bölümünün kese halini almasına bağlı olarak ağrılı Baker kisti gelişir. Baker kisti rüptüre olup bacağı yayılabilir ve tromboflebiti taklit edebilir.

Ayakta metatarsofalangeal eklem tutulumu oldukça sık iken, tibiotalar eklem tutulumu nadirdir. Metatars başlarında subluksasyon görülebilir. Medial malleolun hemen arkasında bulunan ve posterior tibial sinirin geçtiği tarsal tünelin sinovit sonucu sıkışması ile tarsal tünel sendromu ortaya çıkabilir, ayak tabanında yanma ve uyuşmalar görülebilir.

Servikal omurgada en sık C1-C2 tutulumu gözlenir. Atlantoaksiyal subluksasyon, sinovit ve erozyon saptanabilir. Atlantoaksiyal subluksasyonun en erken klinik bulgusu oksiputa yayılan ağrıdır.

Kulak içindeki küçük eklemlerin tutulumu sonucu işitmede azalma, Sternoklaviküler ve manubriosternal eklemlerin tutulumu ve manubriosternal eklemden dislokasyon görülebilir (20,25,35,36).

2.1.3.2. Eklem dışı bulgular

Romatoid artrit eklemler dışında diğer organlarda da tutulum yapabilen sistemik bir hastalıktır. Eklem dışı tutulumun bazen klinik önemi olmazken bazı organ sistemlerinin tutulumu morbidite nedeni olabilir. Bu tutulumlar daha yüksek titrede RF pozitifliği olan bireylerde meydana gelir.

Romatoid Nodüller: Subkutan nodüller seropozitif hastaların %20'sinde görülürken, seronegatif olanlarda daha nadirdir. Bu nodüller hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir ve ağır olgularda daha sıktır. Daha çok dirsek, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşıl tendonu gibi ekstansör yüzeylerde ve mekanik basınca maruz kalan bölgelerde görülürler. Ayrıca nodüller kalp, akciğer, vokal kordlar üzerinde, sklerada, santral sinir sisteminde de saptanabilir. Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Ancak yumuşak ve hareketli de olabilirler. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür hatta kaybolabilirler. Hastalığın metotreksat ile tedavisi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile tedavi komplikasyonu olarak nodüllerde büyüme olabilmektedir (25,35,36).

Pulmoner Tutulum: Romatoid artrit akciğerlerde 6 farklı klinik tabloya neden olabilir. Bunlar; plevral hastalık, intersitisyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolitis, pulmoner hipertansiyonla beraber arteritis ve küçük hava yolları hastalığıdır. RA'ya bağlı plevral sıvının tipik özelliği glukoz seviyesinin çok düşük olmasıdır. Plevral sıvı kendiliğinden gerileyebilir. Pulmoner nodüller pnömokonyozu olan bireylerde ortaya çıkarsa diffüz, nodüler, fibrotik bir süreç olan Caplan Sendromu gelişebilir (25,35,36).

Kardiyak Tutulum: Hastalığın seyri boyunca RA'ya bağlı klinik bulgu veren kalp hastalığı nadirdir. Kardiyak komplikasyon olarak en sık perikardit görülür, ancak semptomatik perikardit nadirdir. Otopsilerde asemptomatik hastaların %50'sinde perikardit saptanmıştır.

Göz Tutulumu: En sık %10-35 arasında keratokonjonktivitis sikka görülür ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Hastalık aktivitesi ile ilgili olarak episklerit gelişebilir ve sıklıkla kendiliğinden geriler. Sklerit daha nadir görülür ve tedavi

edilmezse skleromalaziye ilerleyip körlüğe neden olabilir. Daha nadir görülen göz bulguları ise anterior üveit, bant keratopatisi, üst oblik kasın stenoza tenosinovitine bağlı diplopidir. Ayrıca kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Kortikosteroide bağlı glokom ve katarakt, altına bağlı konjonktival ve korneal birikim, klorokine bağlı keratopati ve retinopati gelişebilir.

Renal Tutulum: Karakteristik bir böbrek lezyonu olmamakla birlikte kronik böbrek yetmezliğinden ölüm olabilir. Glomerulonefrit yok ya da nadirdir. Kullanılan ilaçlara veya amiloidoza bağlı proteinüri gelişebilir. Antienflamatuar ilaçlara bağlı interstisiyel tutulum ve papiller nekroz gelişebilir. Siklosporine bağlı kronik tübüler interstisiyel nefrit, altın ve penisilamine bağlı nefrotik sendrom olabilir. Uzun süreli RA'da nadir bir komplikasyon olan sekonder amiloidozun sıklığı %3-5'dir. Açıklanamayan ödem, genel durum bozukluğu, hepatosplenomegali, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği durumlarında ayrıntılı amiloid incelemesi yapılmalıdır. Günümüzde uygun tedavi yöntemleri ile inflamasyonun etkin bir şekilde baskılanması sonucu sekonder amiloidoz çok daha nadir görülmektedir.

Hematolojik Tutulum: Romatoid artritte anemi oldukça sıktır ve çok çeşitli nedenleri olabilir. Sıklıkla normokrom, normositer olan kronik hastalık anemisi görülür. Aneminin derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Non steroidal anti enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve diğer ilaçlara bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi olabilir. Ayrıca Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)'la tedaviye sekonder gelişen folik asit eksikliği ve kemik iliği süpresyonu sonucu makrositer anemi gelişebilir. Özel bir tutulum olan Felty sendromundaki hipersplenizme bağlı anemi görülebilir. Aktif RA'da trombositoz sık görülür, hastalık aktivitesi ve ekstraartiküler tutulumla ilişkilidir ayrıca DMARD tedavisine bağlı trombositopeni görülebilir (35,36).

Nörolojik Tutulum: Romatoid artrit hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Bu tür nöropatiler, hastalığın süresi veya aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddetiyle ilgilidir. En sık median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseoz dalı tutulur. Atlantoaksiyal subluksasyon görülebilir ve odontoid proçesin posteriora kayması servikal miyelopatiye yol açabilir.

Romatoid Vaskülit: Romatoid artritte görülen birçok klinik bulgunun temelinde küçük damar vaskülit rol oynar. Subklinik vaskülit daha çok seropozitif hastalarda yaygındır ve bu hastalardan yapılan cilt biyopsisinde immün depozitler saptanmıştır. Ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki damarlarda belirgin olmak üzere küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Kutanöz vaskülit, genellikle tırnak yataklarında tırnak diplerinde ve parmak uçlarında küçük kahverengi leke kümeleri şeklinde başlar ve tırnak yatağında infarkt, parmak uçlarında gangren ve alt ekstremitelerde iskemik ülserlerin gelişimine neden olabilir. Vaza nervorumların tutulması sonucu distal sensoriyal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multipleks görülür. Sistemik vaskülit ise daha nadir olup genellikle on yıldan uzun süreli hastalığı olanlarda görülür. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Romatoid vaskülit görülen hastalarda serum RF titreleri yüksek, serum komplemanı, kriyoglobulinler ve dolaşan immün kompleksler düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızında artma, anemi, trombositoz ve albümin düşüklüğü ve hastalık aktivitesinde artma görülür.

Kas Tutulumu: Kas zayıflığı, eklem enflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlı gelişebildiği gibi daha çok kullanılan ilaçlara bağlıdır. D-penisilamine bağlı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidroksiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir.

Felty Sendromu: Romatoid artrit lenfadenopati, splenomegali ve nötropeninin eşlik ettiği bir klinik tablodur. Ateş yüksekliği, kilo kaybı ve hipersplenizm tablosu gelişmektedir.

Arterioskleroz: Pek çok çalışmada RA hastalarında aynı yaş grubundaki RA olmayan bireylere kıyasla diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, vücut kitle indeksi, sigara içme durumu da dikkate alındığında koroner arter hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir. Yine, aterosklerozun enflamatuvar aktivitenin süresi ve şiddeti ile paralel olduğu kabul edilmektedir (10).

2.1.4. Laboratuvar bulguları

Romatoid artrit tanısının doğrulanması için geçerli olan tek bir tanısal test yoktur. Hafif ya da orta derecede yüksek C reaktif protein (CRP) düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) tipiktir. CRP'nin hastalık aktivitesi açısından ESH'dan daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir. ESH akut faz proteinlerindeki artışı ve sonuçta inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir laboratuvar testidir, genellikle yaşla artar. Nonspesifik bir test olup anemi, yaşlılık gibi durumlardan etkilenebilir. Romatoid artritli hastalarda anemi %50 oranında görülür. Ortalama hemoglobin konsantrasyonu 10 g/dl'dir. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi en sık nedendir (35). Aneminin düzeyi hastalık aktivitesi ile orantılıdır (37). Hafif lökositozla beraber normal beyaz küre dağılımı mevcuttur. Kronik steroid kullanımına bağlı lökositoz, immünsüpresiflere bağlı kemik iliği süpresyonu ile ise lökopeni görülebilir. Bununla birlikte hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında belirgin bir ilişki söz konusudur (35,36,37).

Laboratuvar tetkiklerinden en önemlisi şüphesiz RF ve anti-CCP düzeyleridir. RF insan IgG moleküllerinin Fc bölgesine karşı gelişen Ig M, Ig G, Ig E ve Ig A yapısındaki otoantikorlardır. Rutin laboratuvar incelemelerinde bakılan Ig M yapısındaki RF'dir (38). RF, RA tanı kriterlerine alınmış tek serolojik belirteçtir (39). RA'lı hastaların %70-80'inde RF pozitifliği saptanır. RF, sağlıklı kişilerin yaklaşık %5'inde pozitif bulunur. Genel popülasyonda RF sıklığı yaş ile artar ve 65 yaşın üzerindeki kişilerin %10-20'sinde test pozitifdir (35,36). Ek olarak, RA'nın yanı sıra başka romatizmal olan ya da olmayan hastalıklarda da (Sistemik lupus eritematozus- SLE, skleroderma, mikst konektif bağ doku hastalıkları, sjögren sendromu, juvenil romatoid artrit, psöriatik artrit, gut, kazanılmış immün yetmezlik sendromu- AIDS, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit, influenza, aşılama Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella, lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası) RF varlığı saptanabilir. Bu durumlarda genellikle RF titresi RA'da olduğundan daha düşüktür. Bu nedenle serum RF titresindeki artış RA tanısı için daha spesifiktir (38), RF kötü prognoz göstergesidir fakat hastalık aktivitesini takibinde kullanılamaz. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalık daha ağır seyreder, daha fazla kemik erozyonu görülür, romatoid nodüller ve vaskülit gibi ekstra artiküler tutulumlar daha sıktır.

Romatoid artrit tanısında çok sık kullanılan bir test olmasına karşılık, RF varlığının RA tanısını belirlemedeki prediktif değeri düşük olduğu için RF pozitifliği RA tanısını koydurmaz. Bu nedenle bir tarama işlemi olarak kullanışlı değildir. Ancak, klinik olarak şüphelenilen bireylerde tanıyı doğrulamak için RF bakılabilir (38).

Romatoid artritte RF'den ayrı olarak başka otoantikorlar da tespit edilebilmektedir. Bunlar arasında antiperinükleer faktör (APF), antikeratin antikor (AKA) ve anti-fillagrin antikor (AFA) sayılabilir. Yapılan araştırmalarla, AKA ve APF'nin, keratin filamentleriyle ilgili sitrüllinlenmiş bir protein olan fillagrine karşı reaksiyon verdiği gösterilmiş ve takiben bu antikorlar AFA antikorları olarak adlandırılmıştır. Bu otoantikorlar, içeriğinde aminoasit sitrülün içeren antijenik yapıları bağlarlar. Sitrülün rezidülerinin RA otoantikorları tarafından tanınan antijenik determinantların temel kısımları olduğu gösterilmiştir (40).

Siklik sitrüllenen peptid (CCP), flagrinin major epitop peptidindeki iki serin rezidüsünün sistine çevrilmesi ve disülfid bağı ile bağlanarak sirküler forma geçmesi ile oluşan artifisyel bir moleküldür. Sitrülline karşı oluşan otoantikor Anti-CCP olarak adlandırılmıştır. CCP'ye karşı oluşan bu antikorlar, RA için oldukça spesifik bir markıdır. Çalışmalarda anti-CCP otoantikorlarının RA tanısı için özgüllüğü %91-98, duyarlılığı ise %41-67 oranında değişmektedir (41,42). Ayrıca anti-CCP antikorlarının eroziv artrit gelişimi ve radyolojik hasar ile de ilişkili olduğu ve erken RA'nın teşhisinde kullanılabilecek bir test olabileceği bildirilmiştir (43). Anti-CCP erken RA'nın ayırıcı tanısında kullanılabilir ve bu test erken dönemde progresif eklem hasarı riski olan RA'lı hastaların belirlenmesinde değerlidir.

Sinoviyal sıvı analizi tanıda yardımcı olmamakla birlikte ayırıcı tanı için gerekebilir. Enflamatuar artrit varlığını doğrulamada yararlıdır ancak bulgulardan hiçbiri özgün değildir. Kültürler negatiftir ve kristal yoktur (25,36). Viskozitesi azalmış, protein içeriği artmış ve glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır.

2.1.5. Radyolojik bulgular

2.1.5.1. Konvansiyonel radyografi

Romatoid artritte konvansiyonel radyografi periferik eklemlerin değerlendirilmesinde başvuru olan ilk metoddur ve hala altın standardtır. El - el bileği ve ayak düz filmleri, bu bölgeler RA'lı hastalarda en sık tutulan bölgeler olduğundan hastalığın tanısını koymada ve progresyonu belirlemede önem taşırlar. Bu yöntem güvenilir, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntemdir. Konvansiyonel radyografi ile kemik yapılarıdaki erozyon, eklem aralığında daralma, osteopeni, subkondral kist, eklem subluksasyonu, ankiloz ve skleroz gibi değişiklikler saptanabilir. Buna karşın sinoviyum ve diğer yumuşak doku patolojileri saptamak açısından yetersizdir. Her ne kadar erozyonlar klasifikasyon kriterlerinden olsa da ideal olarak erozyonlar oluşmadan çok daha önce tanı konulması gerekmektedir.

Düzenli aralıklarla direkt grafi ile değerlendirme yapmak hastanın takibi açısından gereklidir. Direkt grafi ile değerlendirmede standardizasyon olması amacıyla şimdiye kadar birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Radyolojik değişimleri değerlendiren pek çok skorlama sistemi vardır. En sık Larsen skoru, Sharp skoru ve bunların varyantları kullanılır. Van der Heide, Sharp skorlamasının modifikasyonudur. El, el bileği ve ayak için daha geniş çapta skorlama yapar. Yapısal değişimlere karşı hassastır. Etkin bir şekilde uygulanması deneyim gerektirir ve çok zaman alır, daha çok klinik çalışmalarda tercih edilir.

2.1.5.2. Ultrasonografi (USG)

Kas iskelet sistemi USG'si hastaya X ışını yayılımı olmadan, hekime aynı oturumda birden fazla eklemi görüntüleme imkânı veren güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi kemik erozyonlarını saptamada konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlıdır ayrıca yumuşak dokulardaki inflamasyonun saptanmasında da etkin bir yöntemdir. Eklemler, bursa, tendon kılıflarındaki inflamasyon ve sıvı USG ile saptanabilir ve entezopati değerlendirilebilir. Erken RA tanısında radyografiye göre en büyük avantajı, USG'nin büyük erozyonlar yanında küçük erozyonları da tespit edebilmesidir. Doppler tekniğinin geliştirilmesi enflamatuvar aktiviteyi yansıtan sinoviyumdaki kan akımının araştırılmasına dolayısıyla hastalığın aktivitesini saptamaya olanak sağlamıştır.

2.1.5.3. Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT kortikal ve trabeküler kemiğin daha iyi izlenmesini sağlar. Anatomik olarak karmaşık olan servikal bölge tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. İyonize radyasyon içermesi ve yumuşak doku değişikliklerini göstermede yeterli olmaması BT'nin dezavantajlarıdır.

2.1.5.4. Manyetik rezonans görüntüleme

Klinik ve prognostik olarak önemli olan RA'nın erken tanısında MRG, yumuşak doku değişikliklerini konvansiyonel grafinin tespit edemediği bir aşamada ortaya koyar. Çalışmalarda konvansiyonel yöntemle tanı konulamayan RA hastalarında MRG'nin anti CCP'den daha yardımcı olduğunu vurgulamışlardır (17). MRG hastalığın erken dönemlerinde sinoviti ve erozyonları tespit etmekte hem fizik muayeneye, hem de konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlıdır (16,18). Özellikle Gadolinium gibi kontrast ajanlar kullanıldığında sinoviyal inflamasyon yağdan, komşu kemik ödeminden ve eklem efüzyonundan kolaylıkla ayırt edilebilir (44).

Kemik ödemi inflamasyonun çok erken belirleyicisidir ve sinovit ile birlikte ilerde gelişecek erozyonları belirleyebilir ve bu yüzden prognostik öneme sahiptir (19). MRG ile saptanan kemik ödemi tek başına ileride gelişecek erozyonun belirleyicisidir, başlangıçta bir bölgede kemik erozyonu saptanırsa 1 yılın sonunda o bölgede erozyon riski 6 kat artmıştır. Bu nedenle MRG hastalarda tedavi kararını etkileyebilecek prognozun öngörülmesinde kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir, DMARD yanıtını monitörize etmek için de kullanılabilir (45). Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) skoru [Rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging scoring system (RAMRIS)] hastalığın eroziv progresyonuna işaret eden erozyon, kemik ödemi ve sinoviyal volümün kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlar (46).

2.1.6. Romatoid artrit klasifikasyon kriterleri

Romatoid artrit tanısı için Amerikan Romatizma Birliği (ARA) tarafından epidemiyolojik çalışmalar için bir grup kriter belirlenmiştir. 1987’de yayınlanan bu kriterler yakın geçmişe kadar tek başına kullanılmıştır (39).

1. **Sabah tutukluğu;** Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu.
2. **3 veya daha fazla eklemden artrit;** En az 3 veya daha fazla eklemden hekim tarafından gözlenen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
3. **El eklemlerinde artrit;** El bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit.
4. **Simetrik artrit;** Vücudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması.
5. **Romatoid nodüller;** Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller.
6. **Romatoid faktör;** Herhangi bir metod ile anormal miktarda romatoid faktör pozitifliği.
7. **Radyolojik değişiklikler;** Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni.

Bu kriterlerden en az dört tanesi (ilk 4 kriter için en az altı haftadır mevcut olması şartıyla) bulunuyorsa romatoid artrit tanısı konur. Bu kriterler eleştirilmektedir, çünkü ilk 4 madde hastalık aktivitesini yansıtırken son 3 madde hastalık şiddeti ile ilişkilidir ve zamanla ortaya çıkar (subkutan nodüller, erozyonlar). Dolayısıyla bu kriterler kullanılarak hastalığın başlangıç aşamasında RA tanısını koymak oldukça güç olmaktadır. Bu ihtiyaçlar doğrultusunda 2010 yılında RA klasifikasyon kriterleri revize edilmiştir. Bu kriterler yeni hastaları sınıflandırmayı amaçlamaktadır. Ek olarak RA’ya özgü eroziv değişiklikleri olan ve öyküsünün özellikleri 2010 kriterlerini karşılayan hastalar da RA kabul edilmelidir. ACR/EULAR (American College of rheumatology/European League Against Rheumatism) RA sınıflama kriterlerinde eklem tutulum özelliği (eklemin büyüklüğü ve tutulan eklem sayısı), serolojik belirteçler (RF ve/veya anti-CCP varlığı, pozitif ise titresi), akut faz yanıtı (ESH veya CRP) ve semptom süresi (6 haftadan uzun veya kısa) puanlanır. Toplam skor 10 olup $\geq 6/10$ skoru olan hastalar kesin RA olarak sınıflandırılırlar (47). Tedaviden bağımsız olarak hastalığı inaktif olan ancak retrospektif verilerle 2010 kriterlerini karşılayan hastalar da

RA tanısı alabilir. Kriterler skora dayalı bir algoritma içermekte olup, hastanın RA tanısı alabilmesi için A-B-C-D kategorilerinde toplam skorunun ≥ 6 puan olması gereklidir.

A. Eklem tutulumu:

1	büyük	eklem	: 0
2-10	büyük	eklem	: 1
1-3	küçük	eklem	: 2
4-10	küçük	eklem	: 3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)			: 5

Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-5 MTF, el bileği, başparmak İF eklemi, büyük eklemler: omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bilekleri Eklem tutulumu; görüntüleme yöntemleri ile de doğrulanan sinovit bulguları ile muayenede şişlik ve hassasiyet olarak tanımlanmaktadır. DİF eklemler, 1.KMK ve 1.MTF eklemler değerlendirmeden çıkarılmıştır.

B. Seroloji: Negatif RF ve Negatif anti-CCP: 0, Düşük titrede pozitif RF veya Düşük titrede anti-CCP: 2, Yüksek pozitif RF veya Yüksek pozitif anti-CCP: 3. (Negatif: < laboratuvar üst sınırı, Zayıf pozitif: <3 x laboratuvar üst sınırı, Kuvvetli pozitif: >3 x laboratuvar üst sınırı)

C. Akut Faz Reaktanları: Normal CRP ve Normal ESR: 0, Anormal CRP veya normal ESR: 1

D. Semptom Süresi : < 6 hafta: 0, > 6 hafta: 1

Semptom süresi değerlendirme sırasında -tedavi durumundan bağımsız olarak- klinik olarak tutulan eklemlerin sinovit semptom ve bulgularının (şişlik, hassasiyet, ağrı) süresinin hasta tarafından bildirilmesi ile belirlenir. Sınıflandırma kriterlerinin uygulanması sonucunda skoru <6 olarak belirlenen hastalar kesin RA olarak tanı alamaz ancak daha ileri bir zamanda kriterleri tamamlayabileceği de unutulmamalıdır. Yeni klasifikasyon kriterlerinin çıkış noktası komplikasyonları önlemek amacı ile hastalığın erken evrelerinde tanı ve tedaviyi sağlamak olduğundan erozyonlar skora sisteminde dahil edilmemiştir.

2.1.7. Klinik seyir ve prognoz

Romatoid artrit'in seyri oldukça değişkendir ve her hasta için dalgalı özellik gösterebilir. Bu çeşitlilikler kısmen hastalığın kendisinden kısmen de tedaviden kaynaklanmaktadır. RA'da kötü prognoz göstergeleri tanımlanmıştır. Bunlar; 20'den fazla eklemdede sürekli inflamasyon, şiş eklem sayısının çokluğu, romatoid nodüllerin varlığı, yüksek serum romatoid faktör varlığı, eklem erozyonlarının olması, ileri yaşta başlangıç, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, ekstra artiküler tutulum varlığı, tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum, HLA-DRB1*0401 ya da –DRB1*0404 varlığı, komorbid durumların varlığı, düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyidir. Yine yapılan bazı çalışmalarda, Ig A RF varlığı ve genç kadın olmak gibi faktörlerin de kötü prognoz ve eklem destrüksiyon ihtimali ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (36). Ayrıca yeni tanısal otoantikorlardan olan anti-CCP antikorlarının da agresif, destrüktif hastalığı öngörmede kullanılabilecek parametreler olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır. Radyolojik progresyon özellikle hastalığın ilk 2 yılı içinde en hızlıdır ve genellikle ilk 5 yıl içinde eklem hasarı tamamlanmış olur. Bununla birlikte hastaların bir kısmında spontan remisyon gelişebilir veya değişken sürelerle hastalar remisyonda kalabilir.

RA'da Klinik Remisyon Kriterleri

1. 15 dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı olmaması
4. Hareketle eklemdede hassasiyet ve ağrı olmaması
5. Tendon kılıfları ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması
6. Sedimentasyonun erkeklerde 20 mm/saat, kadınlarda 30 mm/saat'ten az olması

En az 2 ay süreyle yukarıdaki kriterlerden en az 5 tanesi varsa hasta remisyonda kabul edilir (46).

2.1.8. Hastalık aktivitesi ölçümleri

Romatoid artrit hastalık aktivitesinin saptanması, hastanın takip edilmesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla değerlendirilir.

2.1.8.1. Klinik bulgularla aktivite saptanması

Klinik olarak hastalık aktivitesi sıklıkla hassas ve şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu süresi, hasta ve hekimin vizüel analog skala (VAS) üzerinde hastalık aktivitesinin global değerlendirmesi ve eklem ağrısının VAS üzerinde yoğunluğu ile değerlendirilir. Ayrıca hastalık aktivitesini saptamak için DAS-28 (The Disease Activity Score-28) kullanılabilir.

DAS 28 skorunda çeşitli klinik verilerin sonuçları bir formül içerisinde değerlendirilerek hastalık aktivitesi düzeyi hesaplanmaktadır. Eklem duyarlılığı, şiş eklem sayısı, sedimentasyon ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Genel sağlık değerlendirmesinin yapılmadığı zaman üç veriyle de sonuç elde edilebilir. Sedimentasyon yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. Toplam 28 eklem değerlendirilir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemler ve diz eklemleridir. Bu skor bilgisayar ortamında bulunan hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilir. $DAS-28 \leq 3,2$: düşük hastalık aktivitesi; $3,2 < DAS-28 \leq 5,1$: orta hastalık aktivitesi; $DAS-28 > 5,1$: yüksek düzeyde hastalık aktivitesi; $DAS-28 \leq 2,6$ ise hastalık remisyonda kabul edilir (48).

Romatoid artrit’de aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum değerlendirmesi de kullanılabilir. Tanımlanmış pek çok ölçüt vardır. Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire-HAQ), RA için geliştirilmiş, RA’da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korelasyonu kanıtlanmış, spesifik bir skaladır (Ek 1). Duruöz el indeksi (DHI) romatoid artrit için geliştirilmiş olan bir fonksiyonel sakatlık skalasıdır (Ek 2) (49). Aynı zamanda osteoartrit ve sistemik sklerozda valide edilmiş olup, hemodiyalize giren hastalarda el fonksiyonlarını yansıttığı ve romatoid elde kemik mineral bileşendeki azalmayla korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Short form-36 (SF-36) en yaygın kullanılan genel sağlık lutdr ve pek çok dile çevrilmiştir. Sekiz alt skalada (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, duygusal rol kısıtlılığı, vct ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite, genel sağlık) ve fiziksel ve mental bileşenler için iki zet skalada güvenilir, geçerli ve saptayıcı 36 unsur içerir (Ek 3). Sağlığın birçok yönünü değerlendirir ve farklı hastalıklardaki sağlık durumunun karşılaştırılması için uygundur.

2.1.8.2. Laboratuvar bulgularıyla aktivite saptanması

Romatoid artrit’de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla laboratuvarda sıklıkla CRP ve ESH kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin izlenmesinde önem kazanır. Ancak hangi parametrenin aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. Farklı zamanlarda ölçülmüş CRP değerleri radyografik eklem hasarının ilerlemesi ile uyumlu bulunmuştur (50). ESH zgn olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir ve klinik pratikte sıklıkla kullanılır (51). Trombosit sayısı hastalık aktivitesi ile doğru, hemogloblin konsantrasyonu ile ters orantılıdır. RA’lı hastalarda anti-CCP titrelerinin aktif hastalığı olan hastalarda özellikle anti TNF- tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastalığın aktivitesi ile bağlantılı olduğu ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılabilecek iyi bir parametre olduğu vurgulanmaktadır (52).

2.1.8.3. Radyolojik bulgularla aktivite saptanması

Hastalık aktivitesini saptamada konvansiyonel radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Çünkü eklem hasarı geçmişteki hastalık aktivitesinin bir sonucudur ve yerleşmiş bulgular gerilemez. Yapılan alışmalarda MRG, Doppler USG gibi sinoviyal dokunun daha iyi görüntülenebildiği metotlarla hastalık aktivitesinin değerlendirilebileceği ve hatta tedaviye yanıtın izlenebileceği belirtilmektedir (53,54).

2.1.9. Romatoid artrit tedavisi

Romatoid artrit tedavisi son 10 yılda önemli bir gelişme kaydetmiştir. RA patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemeler yeni biyolojik tedavi araçlarının ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. Kronik bir hastalık olan RA tedavisinde amaç; normal fonksiyonel bağımsız bir yaşam sağlanmasıdır. Bu da eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması ve ağrının azaltılmasıyla mümkün olur (52), zira eklem hasarı bir kez ortaya çıktığında geri dönüşümsüzdür. RA tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik metodların kombinasyonunu içermelidir. Hastalığın her olguda değişken seyretmesi, farklı prognostik faktörlerin varlığı ve patogenezin hala tam olarak tanımlanamaması sebebiyle tedavi her hastaya özel düzenlenmelidir.

2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri

Egzersizleri de içeren rehabilitatif girişimler, fizik tedavi yöntemleri, balneoterapi, kaplıca tedavisi ve hidroterapi non-farmakolojik yöntemleri oluşturur. Pek çok ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzunda fizik tedavi yöntemleri önerilmektedir. Ağrıların ve inflamasyonun hafifletilmesi, eklemlerin korunması, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonların düzeltilmesi, dolaşımın desteklenmesi ve kontraktürlerin önlenmesi ya da giderilmesi açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon çok önemlidir. Eklemlerin ve genel sağlık durumuna göre düzenlenen aeroik egzersizler kardivasküler enduransın artırılması için önerilmelidir. Ortezlerin kullanımı ile farklı düzeyde çelişkili sonuçlar içeren yayınlar mevcuttur. Ayak deformiteleri olan hastalar için ayakkabı modifikasyonları önerilebilir fakat eklem ağrısının azaltılmasında etkili olduğu gösterilememiştir. Erken artritte hidroterapi, termoterapi ve TENS (transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu) kullanılabilir. Hastalığın inaktif döneminde US (ultrason) ve lazer etkili olabilir. Fakat bu yöntemlerin süre, sıklık ve yoğunluğu ile ilgili bir standardizasyon olmadığı gibi EULAR tedavi kılavuzlarında fizik tedavi modaliteleri yer almamaktadır (55).

2.1.9.2. Farmakolojik tedavi yöntemleri

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs - DMARD): Tüm RA hastalarına tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içerisinde hastalığı modifiye edici bir ilaç başlanmalıdır. En sık kullanılan ilaçlar antimalaryeller (klorokin, hidroksiklorokin), sülfasalazin (SSZ), metotreksat (MTX), leflunomid ve biyolojik

ajanlardır. Daha az olarak azotioprin, altın tuzları, D- penisilamin, siklofosfamid ve siklosporin kullanılır. Hastalık modifiye edici ilaçlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde iyileşme yapar ve radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (52). Randomize kontrollü çalışmalar RA’da optimal sonuçlara ulaşmak ve hastalık aktivitesini etkili olarak kontrol etmek için erken ve etkin tedavi yaklaşımının temel olduğunu göstermiştir (56).

Metotreksat: Metotreksat etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle en sık kullanılan temel etkili ilaçtır. MTX hem klinik olarak hastalığı iyi bir şekilde kontrol altına alır, hem de radyolojik ilerlemeyi yavaşlatır. Dozu oral kullanımda 7,5 mg/haftadan, 25 mg/haftaya kadar artırılabilir. Daha yüksek dozlarda parenteral kullanım tercih edilmelidir. Folik asit antagonisti olan MTX tedavisi sırasında alkol alımının kısıtlanması ve folik asit desteği önerilmektedir (57).

Sülfasalazin: Sülfasalazin emniyetli kullanım ve yan etkisinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir. Günlük 0,5 gr ile başlanılıp haftalık doz artımı yapılarak günlük 2-3 gram dozlara ulaşılır (57).

Antimalaryel İlaçlar: Hidroksiklorokin (HCQ) ve klorokin (QC) özellikle romatoid faktör negatif, akut faz yanıtı düşük, iyi seyirli, hafif RA gurubunda monoterapi olarak tercih edilirler. Fonksiyonel yanıtı olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte radyolojik ilerlemeyi durdurdukları gösterilememiştir. Yan etki olarak ilaç bırakılınca geri dönüşü olan retinopati yapabilir ancak özellikle 400 mg/gün dozun altında görme kaybına yol açan retinopati nadir olarak bildirilmiştir (57).

Leflunomid: Primidinlerin sentezinde rol alan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Antiproliferatif etkili leflunomid, RA patogeneğinde rol oynayan T hücre proliferasyonunu önler. Hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonu önlemede etkisi MTX’e benzerdir (52).

Biyolojik Ajanlar: TNF- α , RA patogeneğinde kritik rolü olan bir sitokindir ve TNF- α etkisini bloke eden ilaçların kullanılması RA tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Anti TNF- α ilaçların, temel etkili ilaçlara dirençli RA’lı hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi sağladığı görülmüştür. Etanercept TNF- α reseptör füzyon proteinidir. TNF- α ’ya bağlanarak TNF- α ’nın reseptörlerine bağlanması bloke eder. Adalimumab ve İnfliksimab ise TNF- α ’ya yönelik monoklonal antikorlardır (57). Anti-TNF ilaçların, temel etkili ilaçlarla yeterli süre ve dozda tedaviye rağmen aktif hastalığı olanlarda kullanılması önerilmektedir. Anti TNF- α ilaçların MTX ile birlikte kullanımında etkinlik artmaktadır. TNF- α blokerlerinin ciddi enfeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (57).

Son zamanlarda bu tedavilerin dışında IL-6 reseptörünü bloke eden (Tocilizumab), B hücre yüzeyinde CD20'yi bloke eden (Rituximab) gibi yeni biyolojik ajanlar da tedavide yer almaktadır (57). Abatacept, CTLA4 gibi, antijen-sunan hücrenin (APC) üzerinde yer alan CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanarak /CD86-CD28 kostimulasyon yolağıyla aktive edilen T hücrelerinin aktivasyonunu zayıflatan bir füzyon proteindir (58). Anakinra, rekombinan interlökin-1 reseptör antagonistidir. Tek başına ya da MTX ile kombine kullanılabilir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığına dair yayınlar vardır. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (57). Golimumab aylık subkutan uygulanan tamamen insan kaynaklı anti-TNF IgG olup, MTX tedavisine ya da diğer biyolojik tedavilere yanıt vermeyen RA hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir (59).

Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar: Romatoid artrit tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, eklem fonksiyonlarını düzeltmek için salisilatlar, diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar veya selektif siklooksijenaz 2 (COX) inhibitörleri kullanılır. Bu ilaçların analjezik ve antienflamatuvar etkileri vardır ancak hastalığın doğal seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar (52,57).

Kortikosteroidler: İnflamasyon bulgularının baskılanmasında oldukça etkili olan kortikosteroidler, uzun etkili ilaçların etkileri başlayana kadar, yakınmaları kontrol altına almak amacıyla kullanılırlar. Ancak son yapılan yayınlarda tedavi boyunca düşük doz kortikosteroid tedavisinin temel etkili hastalığı modifiye ilaçlarla kombinasyonunun erozyonları önlediğine dair veriler de vardır (60). Hastaların büyük çoğunda <10 mg prednizolon eş değeri dozda kortikosteroid kullanmakla yeterli etki sağlanabilmektedir (61).

Romatoid artrit tedavisinde temel etkili ilaçların tek başına kullanımı, klinik bulguların baskılanmasında ve radyolojik hasarın durdurulmasında genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle çeşitli kombinasyonlar sık olarak uygulanmaktadır. Kombine tedavi tek ilaçla başlayıp, tedavinin yetersiz kalması durumunda yeni ilaçların eklenmesi (step-up yaklaşımı) şeklinde veya erken dönemde kombine tedavi ile başlayıp, remisyon sağlandıktan sonra kombinasyondan ilaç azaltma (step-down) şeklinde düzenlenebilir. MTX+HCQ+SSZ kombinasyonunun yan etki artışı olmadan ilaçların tek tek kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir. MTX'e dirençli olgularda MTX'in siklosporin, leflunomid ve anti TNF- α ile kombinasyonlarının daha başarılı olduğu gösterilmiştir (52,62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (CBÜTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (FTR AD) - Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 1987 ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış olan erişkin hastalar dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce lokal etik kurul onayı alındı. Tüm bireyler çalışma konusunda aydınlatıldılar ve hepsinden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

Hasta grubu 70 RA hastasından, kontrol grubu 21 OA hastası ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun tamamı 18 yaş üstü erişkinlerden seçildi. Hastaların aldıkları tedavi türü ve hastalığın aktif ya da remisyonda olup olmadığı dikkate alınmadı. Sağlıklı gönüllüler, hasta yakınlarından çalışmayı kabul edenler arasından seçildi. Sağlık durumuna hastaların beyanına göre karar verildi. IL-17 ve IL-23 düzeylerinin artabileceği septik artrit, spondiloartropati, enflamatuvar barsak hastalığı, bağ dokusu hastalığı (SLE, sistemik skleroz vb), multiple skleroz, myozit, vaskülit, psöriazis tanısı olanlarla nörolojik defisiti, malignitesi, psikoza, RA dışındaki sebeplere bağlı el deformitesi olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalar yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, medeni hal, sigara-alkol kullanımı, vücut kitle indeksleri (VKİ) (kg/m^2), ailede romatizmal hastalık öyküsü, hastalık süresi (ay), eşlik eden sistemik hastalıklar (Hipertansiyon, diyabet, kardiyak hastalıklar, vb), kullandıkları ilaçlar ve ekstraartiküler tutulum varlığı (renal, oküler, akciğer vb) açısından sorgulandı. Hastaların çalışmaya alındıkları sıradaki demografik özellikleri kaydedildikten sonra ayrıntılı fizik ve lokomotor sistem muayeneleri yapıldı, ağrı ve genel sağlık durum değerlendirmesi, DAS-28 skorları, HAQ, SF-36 ve DHI skorları kaydedildi. Hastaların ağrı değerlendirmesi (0: ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı), hastanın genel durumunu değerlendirmesi (0: çok iyi, 10: ileri derecede kötü) için VAS kullanıldı. Bu skalada 100 mm'lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığının ve ağrısının son bir haftadaki durumunu değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi ya da ağrı olduğu, şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak işaretlettirildi. İşaretlenen nokta milimetre cinsinden ölçüldü. Hastalık aktivitesi, DAS 28 skoru ile değerlendirildi. DAS 28 skoru hesaplamasında göz önüne alınan toplam 28 eklem (iki taraflı olarak omuz, dirsek, el

bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemler ve diz eklemleri) şişlik ve hassasiyet yönünden tek tek muayene edildi. Şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastanın global değerlendirmesini (VAS ile mm cinsinden) içeren veriler bilgisayar ortamındaki hazır hesaplama programına girilerek DAS 28 skoru hesaplandı. DAS 28'in 5,1'den yüksek olması, yüksek hastalık aktivitesi, 3,2-5,1 arasında olması, orta hastalık aktivitesi, 2,6-3,2 arasında olması, hafif hastalık aktivitesi, 0-2,6 arasında olması, remisyon olarak değerlendirildi. Daha sonra hasta grubu DAS 28 değerlerine göre alt gruplara ayrıldı.

Hastaların fonksiyonel durumları HAQ ile sorgulandı. HAQ, RA için geliştirilmiş, RA'da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korelasyonu kanıtlanmış, spesifik bir skaladır. HAQ ile giyinme ve kişisel bakım, ayağa kalkma-yataktan çıkma, yeme-içme hareketleri, yürüme, merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet faaliyeti, yükseğe ve yere ulaşma, elle kavrama ve günlük aktiviteler olmak üzere 8 kategoriye ayrılmış günlük yaşam aktivitelerini yaparken zorlanma dereceleri sorgulanır. Zorlanma derecesine göre her kategoriye 0-3 arasında puan verilir. Zorlanmadan yapabiliyorsa **0**, biraz zorlanıyorsa **1**, daha fazla zorlanarak veya yardımla yapabiliyorsa **2**, hiç yapamıyorsa **3** puan verilir. Her alandaki en yüksek (en kötü) puan, o alanın puanı olarak kabul edilir. HAQ skoru 0-3 arasında bir değer olarak hesaplanır (63,64). Hastalara ve kontrol grubuna HAQ uygulandı, alanların puanları toplanıp, toplam skor sekize bölünerek HAQ skorları elde edildi. Fonksiyonel durum değerlendirmesi için ayrıca DHI kullanıldı. Hastalara günlük hayatta sıkça kullanılan el aktiviteleri 18 soruda, her bir soruda 6 düzeyden birini işaretleyecek şekilde (0 ile 5 puan arasında) soruldu. Böylece 0 en iyi 90 en kötü fonksiyonel durumu yansıtacak şekilde 0-90 arasında puan elde edildi.

Hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmek üzere Short form 36 (SF-36) kullanıldı. SF-36 en yaygın kullanılan yaşam kalitesi ölçütüdür ve pekçok dile çevrilmiştir. Sağlığın birçok yönünü değerlendirir ve farklı hastalıklardaki sağlık durumunun karşılaştırılması için uygundur. SF-36 ölçütü ile sağlıkla ilgili sekiz boyutun -fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, vitalite, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü ve genel sağlık ile fiziksel ve mental bileşen skoru - 0 (en kötü) ile 100 (en iyi) arasında puanlaması hesaplandı.

Laboratuvar değerlendirmesi için hastalardan ve kontrol grubundan yaklaşık 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinden hastaların rutin kontrolleri sırasında değerlendirilen ESH, CRP, RF, hemogram, üre, kreatinin, karaciğer

enzimlerinden alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) tetkikleri çalışıldı. Çalışmaya alınan olgularda CRP nefelometrik metod ile, IgM RF nefelometrik metod ile, anti-CCP ise enzim bağımlı immün absorban ölçüm (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Referans değeri olarak; CRP için 5 mg/L, anti-CCP için 0-17 U/ml, RF için 10,6 IU/ml alındı. Bu değerlerin üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Ayrıca hasta ve kontrol grubundan IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ile IL-23 düzeyleri değerlendirilmek üzere heparinsiz, kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne 5'er cc kan örneği alındı. Bu örnekler 50.000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar -80°C ölçüm yapılınca kadar saklandı. Numunelerin IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F (Cusabio Biotech) ve IL-23 (İnvitrogen) düzeylerinin her biri için ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ölçüm yapıldı.

RA hastalarının ve kontrol grubunun radyografik değerlendirmeleri için, son 3 ay içinde çekilmiş olan el grafileri, yok ise yeni çekilen arka-ön el-el bilek grafileri ve RA hastaları için klinik olarak en çok etkilenen elden veya her iki elde eşit etkilenme varsa dominant elden yapılan el- el bilek MRG tetkiki kullanıldı. Olgular, GE Sigma HDX cihazı (1.5 T) ile tek eli başın üstünde, diğer eli ileri doğru uzatılarak (superman pozisyonu) prone pozisyonda yatırılarak çekime alındı. Koronal T1A Fast Spin-eko, koronal T2A yağ baskılı, aksiyel T1A Fast Spin-eko görüntüleri elde edildi. Kontrast madde enjeksiyonu yapılmadı. Konvansiyonel radyografilerin skorlaması bir radyoloji uzman hekimi ile birlikte modifiye Sharp Van Der Heijde skorlama sistemi kullanılarak, MRG ler de aynı radyoloji hekimi ile birlikte geçerliliği gösterilmiş olan hastalığın progresyonunu işaret eden erozyon, kemik ödeminin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan, OMERACT-RAMRIS skorlama sistemine göre skorlandı.

Modifiye Van Der Heijde Skorlaması

Sharp-van der Heijde Metoduna göre el grafilerinin yorumlanmasında her bir el için 15 eklem bölgesinde darlık, 16 eklem bölgesinde erozyon değerlendirildi. Erozyon için; 0= erozyon yok, 1= küçük erozyon, 2= geniş erozyon, 3= orta hattı geçen geniş erozyon, 4= 4x1 veya 2x2 veya 1x3+1, 5=toplam 5 veya daha fazla erozyon şeklinde, darlık için; 0= normal, 1= fokal veya minimal, 2= jeneralize (eklem aralığının < %50), 3=jeneralize (eklem aralığının >%50) veya sublüksasyon, 4= ankiloz veya tam lüksasyon şeklinde skorlama yapıldı (65). Hem erozyon ve darlık için ayrı ayrı puanlar hem de toplam puanlar kaydedildi.

OMERACT-RAMRIS 2002

RA'da Eklem Patolojilerinin Tanımları

Sinovit sinoviyal kompartmanda normal sinoviyuma kıyasla daha kalın ve gadolinyum sonrası normalden fazla tutulum gösteren kalınlaşmadır. Kemik erozyonu kesin jukstaartiküler lokalizasyonda ve tipik sinyal karakteristikleri olan, en az bir planda kortikal devamsızlık ile birlikte iki planda görülen keskin sınırlı marjinal kemik lezyonudur. Kemik ödemi net sınır oluşturmeyen kötü tanımlanmış kenarlarda ve artmış su içeriği ile birlikte karakteristik sinyal özellikleri olan trabeküler kemikte lezyondur.

Skorlama Sistemi

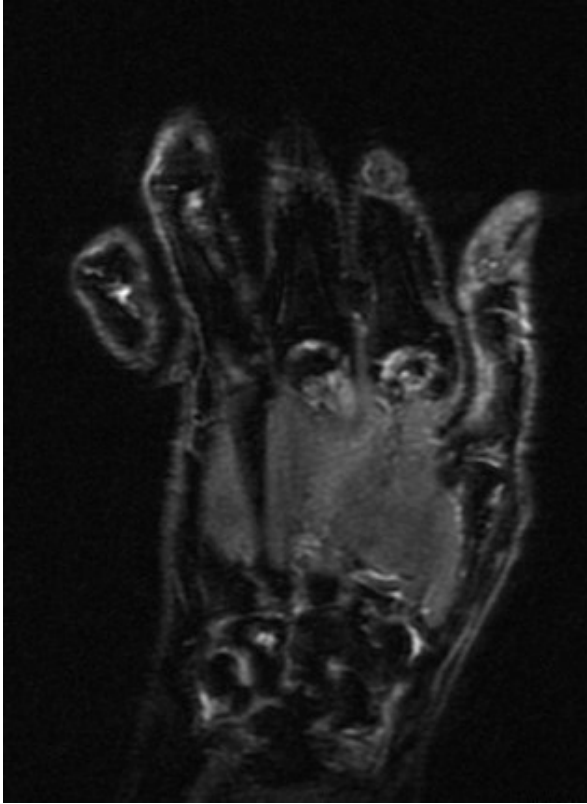
Sinovit: Üç elbileği bölgesi (distal radioulnar eklem, radiokarpal eklem, interkarpal ve karpometakarpal eklemler) ve her bir MKF eklemlerde değerlendirilir. Birinci karpometakarpal eklem ve birinci MKF eklem değerlendirilmez. Skala **0-3** arasındadır. 0 normal, 1-3 (hafif, ılımlı, ciddi) sinovyal kompartmandaki tahmini artmış doku volümünün üçte birlik bölümüdür.

Kemik erozyonları: Her kemik ayrı ayrı değerlendirilir; (el bileği: karpal kemikler, distal radius, distal ulna, metakarp tabanları; MKF eklemlerde; metakarp başları, falanks tabanları). Skala **0-10** arasında olup, erozyona uğramış kemik oranı “değerlendirilen kemik volümü” ile kıyaslanır. 0: erozyon yok, 1: kemiğin %1-10’unda erozyon; 2: %11-20’sinde erozyon vb. Uzun kemiklerde “değerlendirilen kemik volümü”, eklem yüzeyinden 1 cm derinliğe kadar alandır, karpal kemiklerde ise kemiğin tamamıdır.

Kemik ödemi: Her kemik ayrı ayrı skorlanır (erozyonlarda olduğu gibi). Skala **0-3** arasındadır. Ödemli kemiğin oranına bakılır; 0: ödem yok, 1: kemiğin %33’ü ödemli, 2: kemiğin %34-66’sı ödemli, 3: %67-100’ü ödemli.



Şekil 3.1. Koronal T1 görüntüde romatoid artritli hastanın karpal kemiklerindeki ve falankslarındaki erozyonlar.



Şekil 3.2. Koronal T1 STIR görüntüde romatoid artritli hastanın karpal kemiklerinde ödem.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16,0 for Windows paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılan veriler ortalama ve standard sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca, çeyrekler arası dağılım kullanıldı. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den daha fazla grupların kıyaslanmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. İnterlöklin seviyelerinin diğer klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreleri ile arasındaki ilişkinin saptanması için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm testler için $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 70 RA hastası ile 41 kişilik kontrol grubu (21 OA ve 20 sağlıklı kişi) lokal etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 26-78, kontrol grubunun yaşları 37-75 arasında değişmekteydi. Hastalarla kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Demografik özellikler Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. RA hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

		RA hastaları (n = 70) (Ort. $\pm$ SS)	Kontrol (n=41) (Ort. $\pm$ SS)	P
Cinsiyet	Kadın	48 (%68,6)	21 (%51,2)	0,070
	Erkek	22 (%31,4)	20 (%48,8)	
Yaş (yıl)		54,12 $\pm$ 12,25	54,82 $\pm$ 9,22	0,091
VKİ (kg/m ²)		27,28 $\pm$ 4,41	29,18 $\pm$ 5,70	0,937

RA hastalarının 19’unda ailede romatizmal hastalık öyküsü olduğu öğrenildi. Sistemik hastalık varlığı sorgulandığında RA grubundan 50 hastada (%71,4) ek sistemik hastalık yoktu, 20 hastada ise en sık HT (%8,6), olmak üzere en az bir sistemik hastalık (Diabetes mellitus-DM, hipotiroidi, kalp hastalığı, astım) mevcuttu. Kontrol grubunda ise 30 kişide (%73,2) herhangi bir hastalık yoktu, 5 kişide HT (Hipertansiyon) (%12,2), 3 kişide DM+HT (%7,3), 2 kişide DM (%4,9) ve bir kişide kalp hastalığı (%2,4) mevcuttu.

Hasta grubundan 19 kişide eklem kısıtlılığı mevcuttu, en sık görülen el deformitesi ulnar deviasyon (%22,9) ve tepe - vadi bulgusu (%22,9) idi. 8 hastada dirsek (%11,4), 3 hastada diz (%4,3) ve 4 hastada ayak deformiteleri (%5,7) de bulunuyordu. Hastaların %74,2’sinde ekstraartiküler bulgu yoktu, 8 kişide (%12,1) Sjögren sendromu, 9 kişide (%13,6) göz kuruluğu mevcuttu.

Hastaların %81,4’ünde anti-CCP antikoru pozitif, %84,3’ünde RF antikoru pozitif. Anti-CCP antikor düzeyi ortalaması 298,85 $\pm$ 203,05 U/ml, min-maks: 6-500 U/ml, RF düzeyi ortalama 169,32 $\pm$ 210,01 IU/ml, min-maks: 10-676 IU/ml idi. Hasta

grubundan 6 kişide (%8,57) hem anti-CCP hem de RF antikoru negatifti. Kontrol grubunun tamamında anti-CCP negatifti, OA grubunda bir kişide RF pozitifliği mevcuttu. ESH, RA grubunda 33,07±18,50 mm/saat, kontrol grubunda 25,48±14,99 mm/saat, CRP düzeyi RA grubunda 8,63±11,50 mg/L, kontrol grubunda 5,13±7,77 mg/L idi. Çalışmaya alınan kontrol grubu ile RA hastalarının laboratuvar bulguları kıyaslandığında ESH, CRP, beyaz küre değerleri hastalarda kontrollerden yüksek, kontrol grubunun hemoglobinin değeri ise hasta grubundan yüksek saptanmış olup bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Laboratuvar bulguları Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. RA hastaları ile kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	RA hastaları (n = 70) (Ortalama ±SS)	Kontrol grubu (n=41) (Ortalama ±SS)	P
ALT (U/L)	18,9±7,4	20,2±10,9	0,455
AST (U/L)	21,51±6,30	21,5±6,4	0,960
Üre (mg/dl)	25,8±8,6	26,7±7,6	0,607
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,2	1,4±4,5	0,317
Hemoglobin (g/dl)	13,1±1,5	13,6±1,4	0,041
Beyaz küre (/uL)	8537,14± 2537,72	7041,02±1861,34	0,002
Trombosit (/uL)	271785,7±63734,02	251128,20±51323,11	0,086
ESH (mm/saat)	33,1±18,5	25,4±14,9	0,031
CRP (mg/L)	8,6±11,5	5,1±7,7	<0.001

Hastaların ortalama hastalık süresi 85,67±9,57 ay, ortalama DAS 28 skoru 4,27±1,49 olarak saptandı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. RA hastaların klinik özellikleri.

	Ortalama ± SS	Minimum	Maksimum
Hastalık süresi (ay)	85,67±95,79	3,00	420,00
Sabah tutukluğu (dakika)	33,78±41,88	0,00	180,00
Şiş eklem sayısı	2,29±2,91	0,00	15,00
Hassas eklem sayısı	5,96±6,20	0,00	23,00
DAS 28 skoru	4,27±1,49	1,68	7,49
VAS ağrı (mm)	36,51±26,31	0,00	90,00
VAS genel sağlık (mm)	34,70±22,30	0,00	80,00

Hastaların tamamı en az bir DMARD kullanmaktaydı, 29'u monoterapi, 41 tanesi kombinoterapi almaktaydı. Monoterapi alan hastalar; metotreksat ya da hidroksiklorokin içeren DMARD'lardan birini kullananları içeriyordu. Kombine terapi alanlar ise; en sık; metotreksat ve hidroksiklorokin kombinasyonu (n=28) olmak üzere dört DMARD ilacın (metotreksat, hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid) en az iki ve daha fazla kombinasyonunu kullanan hastaları içeriyordu. Hastaların 65'i (%92,8) metilprednizolon kullanıyordu (4-16 mg/gün). RF pozitif hastaların %57,6'sı, anti-CCP pozitif hastaların ise %61,4'ü kombinoterapi alıyordu.

ELISA yöntemiyle hastaların ve kontrol grubunun serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeyleri ölçüldü. İki grup arasında IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri: 0,379; 0,114; 0,710; 0,212). Buna karşın, IL-23 düzeyleri RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. RA hastaları ve kontrol grubunun IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması.

IL düzeyleri (pg/ml)	RA hastaları (n = 70)		Kontrol Grubu (n=41)		p
	Ortalama±SS	Ortanca (ÇAD)	Ortalama±SS	Ortanca (ÇAD)	
IL 17-A	41,93±50,87	25,99 (3,02-59,87)	50,53±46,91	42,22 (11,74-70,87)	0,379
IL 17-B	36,47±42,91	18,87 (3,13-57,81)	49,23±36,51	52,86 (18,41 -69,37)	0,114
IL 17-C	120,61±192,69	38,80 (15,00-143,93)	134,52±184,79	15,00 (15,00-257,99)	0,710
IL 17-F	21,05±28,54	7,11 (3,17 -31,95)	15,81±15,39	10,43 (3,56 -26,39)	0,212
IL-23	53,14±29,49	43,67 (38,09 -57,87)	29,32±8,62	25,10 (22,90-35,75)	<0,001

SS: Standard sapma, ÇAD: Çeyrekler arası dağılım

Radyolojik değerlendirmede RA hastalarının el bilek grafileri ve daha fazla etkilenen taraftan çekilen el MRG'leri kullanıldı. El grafileri modifiye Sharp Van Der Heijde (SVH) skorumla sistemi, el MRG'leri de OMERACT RAMRIS yöntemi ile skorlandı. 46 hastanın sağ el-el bileği 21 hastanın sol el-el bileği olmak üzere toplam 67 adet el MRG değerlendirmeye alındı. Hastalardan 1 tanesine klostrofobi nedeniyle diğer ikisine MRG uyumlu olmayan diz protezi varlığı sebebiyle MRG yapılamadı. 57 hastaya yeni el MRG yapıldı, son 1 ay içine çekilmiş el MRG'si olan 10 hasta da

değerlendirmeye alındı. RA hastalarının radyolojik bulguları Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Kontrast madde verilmediğinden el MRG'lerde sinovit varlığı değerlendirilmedi.

Tablo 4.5. RA hastalarının MRG RAMRIS skorları ve direkt direkt grafi SVH skorları.

	<i>Ortanca (ÇAD)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
RAMRIS Skoru (n=67)			
MKF erozyon skoru (0-80)	3,00 (1,00-9,00)	0,00	47,00
MKF ödem skoru (0-24)	0,00 (0,00-2,00)	0,00	11,00
Elbileği erozyon skoru (0-150)	18,00 (10,00-37,00)	4,00	132,00
Elbileği ödem skoru (0-45)	2,00 (1,00-7,00)	0,00	32,00
Total erozyon skoru (0-230)	21,00 (13,00-49,00)	4,00	169,00
Total ödem skoru (0-69)	3,00 (1,00-10,00)	0,00	40,00
Sharp VDH Skoru (n=70)			
Sharp VDH darlık skoru (0-120)	8,00 (2,75-20,00)	0,00	98,00
Sharp VDH erozyon skoru (0-180)	4,00 (1,75-11,25)	0,00	97,00
Total Sharp VDH (0-300)	11,00 (6,00-33,5)	0,00	195,00

Hastalar el bilek ödem ve total ödem skoruna göre 2 gruba (0-1 ve >1) ayrıldı. IL-17A ve IL-17F düzeylerinin el bilek ödem skoru düşük olan 1. grupta ödem skoru 2 ve üzerinde olan 2 gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Benzer şekilde total ödem skoru düşük olan 1. grupta, 2. gruba kıyasla IL-17A, IL-17C ve IL-17F düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. RA hastalarının MRG RAMRIS el bilek ödem skorlarına göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması.

El bilek ödem skoru (n=67)	IL-17A Ortanca (ÇAD)	IL-17B Ortanca (ÇAD)	IL-17C Ortanca (ÇAD)	IL-17F Ortanca (ÇAD)	IL-23 Ortanca (ÇAD)
≤ 1 (grup1) (n=26)	8,70 (2,98-39,90)	14,97 (3,00-52,58)	15,00 (15,00-107,47)	4,62 (3,13-18,70)	44,39 (37,55-64,17)
1< (grup2) (n=41)	38,16 (4,41-80,57)	18,94 (3,59-60,86)	55,40 (15,35-154,30)	19,12 (4,34-43,34)	43,31 (37,91-50,86)
<i>p</i>	0,008	0,262	0,053	0,004	0,743

Tablo 4.7. RA hastalarının MRG RAMRIS total ödem skorlarına göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması.

El bilek ödem skoru (n=67)	IL-17A Ortanca (ÇAD)	IL-17B Ortanca (ÇAD)	IL-17C Ortanca (ÇAD)	IL-17F Ortanca (ÇAD)	IL-23 Ortanca (ÇAD)
≤ 1 (grup 1) (n=22)	8,70 (2,90-45,76)	18,94 (3,00-52,58)	15,00 (15,00-15,00)	4,62 (3,13-16,18)	45,46 (38,08-64,17)
1 < (grup 2) (n=45)	35,92 (3,18-79,94)	18,94 (3,59-60,86)	55,40 (15,65-179,20)	18,33 (3,80-40,55)	43,31 (37,55-50,86)
<i>p</i>	0,022	0,297	0,008	0,009	0,467

ÇAD: Çeyrekler arası dağılım, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi.

Hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmek üzere SF-36, fonksiyonel durumlarını değerlendirmek üzere HAQ ve DHI kullanıldı. Hastaların skorları Tablo 4.6’da özetlenmiştir. Fiziksel Fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel bileşen özeti alt gruplarında ve DHI faktör 1, 2, 3 ve toplam puanlarında, RA grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunun SF-36, DHI ve HAQ skorları Tablo 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. RA hastalarının kontrol grubunun SF-36, DHI ve HAQ skorlarının karşılaştırılması.

SF-36 (0-100)	RA hastaları (n = 68) (Ort. ±SS)	Kontrol (n=39) (Ort. ±SS)	P
Fiziksel fonksiyon	57,14±28,40	68,71±30,16	0,050
Fiziksel rol güçlüğü	37,13±41,31	57,05±47,27	0,032
Ağrı	49,41±21,45	60,74±27,76	0,031
Genel sağlık	45,00±22,00	60,92±25,14	0,001
Vitalite	47,058±22,39	54,23±21,19	0,107
Sosyal fonksiyon	63,80±23,85	68,71±24,62	0,319
Emosyonel rol güçlüğü	45,03±47,04	67,46±44,27	0,017
Mental sağlık	57,05±20,84	65,12±19,46	0,051
Fiziksel bileşen özeti	37,56±9,73	43,12±12,82	0,022
Mental bileşen özeti	42,15±11,46	45,07±11,79	0,213
DHI (0-90)	RA hastaları (n = 68) Ortanca (ÇAD)	Kontrol (n =39) Ortanca (ÇAD)	
Faktör 1	5,00 (0,00-28,00)	0,00 (0,00-16,00)	<0,01
Faktör 2	1,50 (0,00-7,00)	0,00 (0,00-9,00)	<0,01
Faktör 3	1,00 (1,50-7,00)	0,00 (0,00-8,00)	<0,01
Toplam puan	10,00 (0,00-66)	0,00 (0,00-33,00)	<0,01
HAQ	0,75 (0,25-1,59)	0,00 (0,00-0,50)	<0,01

RA hastaları hastalık aktivitesine göre ($DAS\ 28 \leq 2,6$ remisyon, $2,6 < DAS\ 28 \leq 3,2$ hafif, $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$ orta, $DAS\ 28 > 5,1$ şiddetli hastalık aktivitesi) sınıflandırıldığında hastaların %14,4 (n=10)'ünün remisyonda olduğu, %13,2 (n=9)'sinin hafif, %39,7 (n=27)'sinin orta, %32,4 (n=22)'ünün şiddetli hastalık aktivitesine sahip olduğu saptandı. IL-17 düzeylerinin açısından RA grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). IL-23 düzeyi açısından hastalık aktivitesine göre gruplar arasında fark saptanmazken, tüm RA gruplarının kontrol grubuna kıyasla IL-23 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. RA hastalarının hastalık aktivitesine göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

DAS 28	IL-17A Ortanca (ÇAD)	IL-17B Ortanca (ÇAD)	IL-17C Ortanca (ÇAD)	IL-17F Ortanca (ÇAD)	IL-23 Ortanca (ÇAD)
$\leq 2,6$ (n=10)	31,46 (5,30-71,02)	27,29 (3,13-45,58)	15,3 (15,00-249,74)	5,13 (3,46-20,59)	46,90 (42,59-64,17)
$2,6 < \leq 3,2$ (n=9)	58,27 (30,45-109,81)	26,74 (5,34-102,44)	24,97 (15,00-260,12)	20,80 (3,87-39,91)	41,87 (37,55-43,67)
$3,2 < \leq 5,1$ (n=27)	12,55 (3,02-57,46)	16,07 (3,14-52,86)	66,47 (45,72-160,53)	14,97 (3,41-44,58)	44,03 (38,27-55,54)
$> 5,1$ (n=22)	25,35 (2,98-57,81)	17,44 (3,09-66,15)	15,30 (15,00-105,75)	5,70 (3,17-30,99)	42,95 (36,11-66,15)
Kontrol (n=41)	42,22 (11,74-70,87)	52,86 (18,41-69,37)	15,00 (15,00-257,99)	10,43 (3,56-26,39)	25,10 (22,90-35,75)
p	<i>0,141</i>	<i>0,110</i>	<i>0,151</i>	<i>0,691</i>	<0,001**

ÇAD: Çeyrekler arası dağılım,

Kruskal-Wallis testi,

Mann-Whitney U testi;

** : remisyon, hafif hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi, şiddetli hastalık aktivitesi ile kontrol grubu arasındaki farklar ($p < 0,001$)

RA hastaları (n=70) hastalık süresi açısından üç gruba ayrıldı (≤ 2 yıl, $2\ \text{yıl} < - \leq 10$ yıl, $10\ \text{yıl} < -$). Hastalık süreleri açısından hastalar karşılaştırıldığında IL-17C ve IL-17F değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). IL-23 düzeyleri karşılaştırıldığında RA grupları arasında fark saptanmazken RA hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). IL-17 düzeylerinin -sadece IL-17A için istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere- hastalık süresi 2 yılın üstünde olanlarda azaldığı 10 yıl üzerinde ise tekrar arttığı görüldü. IL-17A ve IL-17B düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Bulgular Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Ekstraartiküler bulgu varlığı açısından RA hastaları 3 gruba ayrıldı. Ekstraartiküler bulgu olmayan (n=49), göz tutulumu olan (n=9), sjögren sendromu (n=8) tanısı olan hastaların serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeyleri kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. RA hastalarının hastalık süresine göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

<i>Hastalık süresi (ay)</i>	<i>IL-17A Ortanca (ÇAD)</i>	<i>IL-17B Ortanca (ÇAD)</i>	<i>IL-17C Ortanca (ÇAD)</i>	<i>IL-17F Ortanca (ÇAD)</i>	<i>IL-23 Ortanca (ÇAD)</i>
≤ 24 (n=20)	25,99 (3,68-62,06)	^c 17,50 (3,14-53,47)	39,50 (15,00-65,08)	11,22 (3,14-33,81)	^e 41,15 (37,55-50,50)
24< -≤120 (n=37)	^{a, b} 11,35 (3,01-52,38)	^d 13,88 (3,13-47,94)	30,51 (15,00-172,98)	4,65 (3,14-21,35)	^f 44,75 (39,35-66,33)
120< (n=13)	^b 57,46 (17,43-96,65)	36,04 (4,95-74,33)	65,09 (15,52-197,18)	26,07 (13,75-39,47)	^g 41,87 (37,19-48,34)
Kontrol (n=41)	^a 42,22 (11,74-70,87)	^{c, d} 52,86 (18,41-69,37)	15,00 (15,00-257,99)	10,43 (3,56-26,39)	^{e, f, g} 25,10 (22,90-35,75)
p	0,048*	0,030*	0,743	0,072	< 0,01*

ÇAD: Çeyrekler arası dağılım, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi;

^a: p=0,015 ^b: p=0,046 ^c: p=0,046 ^d: p=0,005 ^{e, f, g}: p<0,001

Tablo 4.11. RA hastalarının ekstraartiküler tutulum tipi açısından IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması.

RA grubu (n=66)	IL-17A Ortanca (ÇAD)	IL-17B Ortanca (ÇAD)	IL-17C Ortanca (ÇAD)	IL-17F Ortanca (ÇAD)	IL-23 Ortanca (ÇAD)
Ekstraartiküler bulgu yok (n=49)	12,55 (3,02-58,88)	15,39 (3,13-45,27)	30,51 (15,00-137,70)	5,13 (3,14-27,98)	43,31 (37,91-56,26)
Göz kuruluğu (n=9)	57,25 (22,31-109,81)	67,50 (11,93-109,27)	15,63 (15,00-345,19)	19,12 (4,63-32,41)	49,78 (38,99-90,43)
Sjögren sendromu (n=8)	12,66 (2,92-43,78)	8,96 (3,66-65,58)	145,31 (46,24-234,87)	18,12 (4,23-46,53)	43,31 (35,93-46,54)
p	0,160	0,174	0,343	0,340	0,333

Romatoid artrit hastalarında IL-17 ve IL-23 düzeyleri aldıkları tedavi açısından karşılaştırıldığında kombinerterapi alanlarda monoterapi alanlara göre IL-17F düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. IL-17A, IL-17B, IL-17-C ve IL-23 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. IL-17A ve IL-17B düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kombinerterapi grubunda daha düşüktü (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. RA hastalarının aldıkları tedavi açısından IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması.

RA grubu (n=70)	IL-17A Ortanca (ÇAD)	IL-17B Ortanca (ÇAD)	IL-17C Ortanca (ÇAD)	IL-17F Ortanca (ÇAD)	IL-23 Ortanca (ÇAD)
Monoterapi n=21)	37,75 (9,04-71,41)	18,94 (6,50-65,58)	31,89 (15,0-141,16)	19,12 (4,59-41,79)	43,31 (37,91-59,49)
Kombineterapi (n=49)	6,46 (3,01-52,38)	13,88 (3,13-45,27)	45,72 (15,00-151,54)	4,63 (3,13-21,83)	44,03 (37,91-58,05)
p	0,096	0,235	0,836	0,014	0,910

Romatoid artrit hastaları RF ve anti-CCP antikor varlığına göre gruplandırıldığında RF pozitif ve negatif olanlar arasında IL-17 ve IL-23 açısından fark saptanmadı. Anti-CCP antikoru pozitif olanlarda negatif olanlara kıyasla IL-17A, IL-17B ve IL-17F düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. RA hastalarının RF ve Anti-CCP antikor varlığına göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırılması.

RA grubu (n=70)	IL-17A Ortanca (ÇAD)	IL-17B Ortanca (ÇAD)	IL-17C Ortanca (ÇAD)	IL-17F Ortanca (ÇAD)	IL-23 Ortanca (ÇAD)
RF - (n=11)	37,75 (6,46-68,14)	36,04 (8,85-52,86)	55,40 (15,00-160,53)	31,73 (4,63-42,11)	39,71 (33,95-44,03)
RF + (n=59)	24,54 (3,02- 59,49)	15,39 (3,13- 61,61)	31,89 (15,00- 142,55)	5,62 (3,17- 27,74)	44,03 (38,27- 60,57)
p	0,340	0,353	0,895	0,148	0,211
Anti-CCP - (n=13)	59,49 (32,67-137,31)	38,77 (21,95-76,86)	15,71 (15,00-137,01)	32,61 (12,22-45,26)	43,31 (33,95-45,82)
Anti-CCP+ (n=57)	12,55 (3,01-52,38)	11,56 (3,13-47,94)	51,26 (15,00-201,33)	5,13 (3,14-27,22)	44,03 (38,27-61,29)
p	0,001	0,012	0,315	0,007	0,149

Romatoid artrit hastalarında IL düzeylerinin birbiri ile korelasyonu değerlendirildiğinde; IL-17A ile IL-17B ve IL-17F arasında güçlü, IL-17B ile IL-17F arasında ise zayıf-orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeylerinin birbiri ile korelasyonu.

RA (n=70)		IL-17A	IL-17B	IL-17C	IL-17F	IL-23
IL-17A	R	1,000	0,731**	0,113	0,591**	-0,144
	P		0,000	0,351	0,000	0,235
IL-17B	R	0,731**	1,000	0,122	0,493**	-0,111
	P	0,000		0,313	0,000	0,359
IL-17C	R	0,113	0,122	1,000	0,074	-0,001
	P	0,351	0,313		0,545	0,991
IL-17F	R	0,591**	0,493**	0,074	1,000	-0,024
	P	0,000	0,000	0,545		0,843
IL-23	R	-0,144	-0,111	-0,001	-0,024	1,000
	P	0,235	0,359	0,991	0,843	

Hastaların IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeyleri ile klinik parametreler (yaş, VKİ, hatalık süresi, hassas ve şiş eklem sayısı, DAS 28 skoru, sabah tutukluğu) arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Bulgular Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması.

		IL-17A	IL-17B	IL-17C	IL-17F	IL-23
Yaş	R	0,120	0,119	0,021	-0,044	0,031
	P	0,322	0,326	0,862	0,716	0,800
VKİ (kg/m ²)	R	-0,147	-0,230	0,119	-0,087	0,155
	P	0,225	0,055	0,325	0,474	0,199
Hastalık süresi (ay)	R	0,097	0,026	0,095	0,074	0,065
	P	0,424	0,829	0,435	0,544	0,593
Hassas eklem sayısı	R	-0,103	-0,084	-0,121	-0,052	-0,093
	P	0,403	0,495	0,326	0,673	0,452
Şiş eklem sayısı	R	-0,049	-0,046	-0,125	0,027	-0,043
	P	0,692	0,707	0,310	0,824	0,730
DAS 28 Skoru	R	-0,131	-0,040	-0,102	-0,024	-0,099
	P	0,286	0,747	0,406	0,843	0,422
Sabah tutukluğu	R	0,021	0,034	-0,091	0,069	0,009
	P	0,860	0,779	0,456	0,572	0,942

R; spearman korelasyon katsayısı

RA hastalarının IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeyleri ile laboratuvar bulguları kıyaslandığında Hgb düzeyi, lökosit ve trombosit sayısı, ESR, CRP ile IL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. RF düzeyi ile IL-17A, IL-17B arasında ve anti-CCP titresi ile IL 17-A ve IL-17F arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile laboratuvar bulgularının korelasyonu.

		IL-17A	IL-17B	IL-17C	IL-17F	IL-23
Hemoglobin	<i>R</i>	-0,164	-0,197	-0,009	-0,036	0,080
	<i>P</i>	0,175	0,102	0,940	0,766	0,510
Trombosit	<i>R</i>	-0,181	-0,109	-0,077	-0,035	-0,198
	<i>P</i>	0,134	0,368	0,529	0,775	0,101
Beyaz küre	<i>R</i>	-0,206	-0,189	0,024	0,028	-0,141
	<i>P</i>	0,086	0,117	0,842	0,819	0,245
ESH	<i>R</i>	-0,097	0,077	-0,129	0,016	-0,033
	<i>P</i>	0,425	0,527	0,286	0,893	0,788
CRP	<i>R</i>	-0,037	-0,037	-0,101	0,211	0,117
	<i>P</i>	0,758	0,762	0,405	0,080	0,335
RF	<i>R</i>	-0,335**	-0,375**	0,065	-0,086	0,225
	<i>P</i>	0,005	0,001	0,594	0,478	0,061
Anti-CCP	<i>R</i>	-0,288*	-0,213	0,028	0,241*	0,084
	<i>P</i>	0,016	0,077	0,816	0,045	0,489

Spearman korelasyon katsayısı

RA hastalarının IL-17A ve IL-17C düzeyleri ile el MRG RAMRIS skorumasına göre elde edilen el bileği ve toplam ödem skorları ile IL-17A ve IL-17C düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Diğer MRG skorları ile anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca Sharp Van der Heijde yöntemiyle hesaplanan direkt grafi erozyon ve daralma skorları ile IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. RA hastalarının IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeyleri ile radyolojik bulguların korelasyonu.

		IL-17A	IL-17B	IL-17C	IL-17F	IL-23
MKF erozyon skoru	<i>R</i>	0,090	-0,019	-0,176	0,078	0,012
	<i>P</i>	0,469	0,879	0,153	0,529	0,924
MKF ödem skoru	<i>R</i>	0,208	0,157	0,146	0,206	-0,110
	<i>P</i>	0,092	0,205	0,238	0,095	0,377
Elbileği erozyon skoru	<i>R</i>	0,222	0,030	0,073	-0,004	-0,136
	<i>P</i>	0,071	0,809	0,560	0,975	0,271
Elbileği ödem skoru	<i>R</i>	0,314**	0,133	0,258*	0,227	-0,118
	<i>P</i>	0,010	0,282	0,035	0,065	0,340
Toplam erozyon skoru	<i>R</i>	0,201	0,011	0,043	0,013	-0,119
	<i>P</i>	0,102	0,928	0,733	0,919	0,339
Toplam ödem skoru	<i>R</i>	0,252*	0,110	0,304*	0,181	-0,177
	<i>P</i>	0,039	0,376	0,012	0,142	0,151
Sharp VDH erozyon skoru	<i>R</i>	0,116	0,049	0,073	-0,027	-0,169
	<i>P</i>	0,338	0,689	0,546	0,827	0,162
Sharp VDH daralma skoru	<i>R</i>	0,154	0,057	0,167	-0,083	-0,233
	<i>P</i>	0,203	0,639	0,167	0,497	0,052

Hastalar RF ve anti-CCP seropozitivitesine göre iki gruba ayrılarak radyolojik bulguların korelasyonu değerlendirildi. RF + olan hastaların IL-17 A düzeyi ile el bilek ödem skoru arasında orta-zayıf, RF – hastaların ise IL17-B düzeyi ile MKF ödem skoru (r : 0,761), IL-17C düzeyi ile el bilek ve toplam ödem skoru arasında (sırasıyla r : 0,720; r : 0,815) güçlü pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.18). Hastalar anti-CCP antikor varlığına göre iki gruba ayrıldığında anti-CCP negatif olan grupta IL -17A düzeyleri ile el bileği ödem ve toplam ödem skorları arasında (sırasıyla r : 0,722, r : 0,650) ve IL-17C düzeyleri ile el bileği ödem ve toplam ödem skorları arasında (sırasıyla r : 0,561, r : 0,734) pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı (Tablo 4.19).

Tablo 4.18. RA hastalarının RF seropozitivitesine göre IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile radyolojik bulguların korelasyonu.

		<i>IL-17A</i>		<i>IL17B</i>		<i>IL-17C</i>		<i>IL-17F</i>		<i>IL-23</i>	
		<i>RF+</i>	<i>RF-</i>	<i>RF+</i>	<i>RF-</i>	<i>RF+</i>	<i>RF-</i>	<i>RF+</i>	<i>RF-</i>	<i>RF+</i>	<i>RF-</i>
MKF erozyon skoru	<i>R</i>	0,164	0,439	0,017	0,247	-0,111	-0,414	0,121	0,311	0,053	-0,253
	<i>P</i>	0,223	0,205	0,901	,492	0,410	0,235	0,370	0,381	0,698	0,481
MKF ödem skoru	<i>R</i>	0,195	0,058	0,113	0,761	0,106	0,430	0,212	0,055	-0,083	-0,165
	<i>P</i>	0,147	0,873	0,401	0,011	0,433	0,215	0,114	0,880	0,538	0,650
Elbileği erozyon skoru	<i>R</i>	0,233	0,042	0,072	0,394	0,028	0,387	0,007	-0,212	-0,234	0,467
	<i>P</i>	0,081	0,907	0,592	0,260	0,838	0,270	0,962	0,556	0,079	0,174
Elbileği ödem skoru	<i>R</i>	0,299	0,176	0,152	0,243	0,187	0,720	0,252	-0,219	-0,179	0,419
	<i>P</i>	0,024	0,626	0,260	0,498	0,163	0,019	0,058	0,544	0,182	0,228
Toplam erozyon skoru	<i>R</i>	0,221	0,030	0,063	0,467	0,023	0,215	0,017	-0,164	-0,186	0,358
	<i>P</i>	0,098	0,934	0,643	0,174	0,866	0,551	0,898	0,651	0,166	0,310
Toplam ödem skoru	<i>R</i>	0,227	0,177	0,108	0,061	0,232	0,815	0,202	-0,287	-0,223	0,329
	<i>P</i>	0,090	0,625	0,424	0,867	0,083	0,004	0,132	0,422	0,096	0,353
Sharp VDH erozyon skoru	<i>R</i>	0,070	0,416	0,011	0,416	0,103	0,009	-0,148	0,347	-0,121	-0,338
	<i>P</i>	0,598	0,204	0,936	0,204	0,438	0,978	0,263	0,296	0,360	,0309
Sharp VDH daralma skoru	<i>R</i>	0,146	0,267	0,038	0,322	0,210	-0,005	-0,128	0,276	-0,244	-0,087
	<i>P</i>	0,271	0,428	0,773	0,334	0,111	0,989	0,332	0,412	0,063	0,798

Tablo 4.19. RA hastalarının anti-CCP serpozitivitesine göre IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile radyolojik bulguların korelasyonu.

		<i>IL-17A</i> <i>Anti-CCP</i> (+)		<i>IL17B</i> <i>Anti-CCP</i> (+)		<i>IL-17C</i> <i>Anti-CCP</i> (+)		<i>IL-17F</i> <i>Anti-CCP</i> (+)		<i>IL-23</i> <i>Anti-CCP</i> (+)	
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
MKF erozyon skoru	<i>R</i>	0,071	-0,086	-0,038	-0,053	-0,213	0,003	0,085	-0,136	0,070	0,128
	<i>P</i>	0,609	0,781	0,783	0,865	0,122	0,993	0,543	0,659	0,617	0,677
MKF ödem skoru	<i>R</i>	0,180	0,070	0,093	0,452	0,092	0,495	0,194	0,243	0,058	0,203
	<i>P</i>	0,194	0,821	0,505	0,121	0,510	0,086	0,161	0,423	0,675	0,506
Elbileği erozyon skoru	<i>R</i>	0,177	0,335	0,050	-0,071	0,065	0,288	0,037	-0,379	-0,157	0,174
	<i>P</i>	0,199	0,263	0,718	0,817	0,641	0,340	0,791	0,201	0,258	0,569
Elbileği ödem skoru	<i>R</i>	0,160	0,722	0,053	0,202	0,265	0,561	0,196	-0,028	-0,077	0,256
	<i>P</i>	0,246	0,005	0,704	0,508	0,053	0,046	0,155	0,929	0,581	0,398
Toplam erozyon skoru	<i>R</i>	0,152	0,226	0,028	-0,165	0,031	0,280	0,035	-0,360	-0,096	0,169
	<i>P</i>	0,274	0,459	0,841	0,590	0,823	0,354	0,800	0,226	0,489	0,581
Toplam ödem skoru	<i>R</i>	0,100	0,650	0,009	0,328	0,288	0,734	0,133	0,080	-0,117	0,358
	<i>P</i>	0,474	0,016	0,947	0,274	0,035	0,004	0,339	0,795	0,400	0,230
Sharp VDH erozyon skoru	<i>R</i>	0,043	0,143	0,000	0,152	0,058	0,428	-0,078	-0,242	-0,050	0,516
	<i>P</i>	0,753	0,641	0,995	0,621	0,667	0,145	0,565	0,425	0,711	0,071
Sharp VDH daralma skoru	<i>R</i>	0,050	0,421	-0,015	0,231	0,129	0,487	-0,133	-0,146	-0,194	0,377
	<i>P</i>	0,711	0,152	0,912	0,447	0,338	0,092	0,323	0,635	0,148	0,204

Romatoid artrit hastalarının yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumlarını yansıtan SF-36, DHI ve HAQ skorları ile serum IL düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. RA hastalarının IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum skorlarının karşılaştırılması.

		IL-17A	IL-17B	IL-17C	IL-17F	IL-23
SF-36						
Fiziksel fonksiyon	<i>R</i>	0,020	-0,030	-0,056	-0,063	-0,017
	<i>P</i>	0,871	0,810	0,648	0,610	0,890
Fiziksel rol güçlüğü	<i>R</i>	0,059	-0,020	-0,182	-0,198	-0,002
	<i>P</i>	0,635	0,872	0,137	0,106	0,989
Ağrı	<i>R</i>	0,164	0,166	0,062	-0,004	0,090
	<i>P</i>	0,181	0,175	0,615	0,976	0,466
Genel sağlık	<i>R</i>	0,168	0,085	-0,153	-0,073	0,045
	<i>P</i>	0,170	0,489	0,213	0,552	0,713
Vitalite	<i>R</i>	0,095	0,113	-0,170	-0,147	-0,113
	<i>P</i>	0,443	0,358	0,165	0,233	0,360
Sosyal fonksiyon	<i>R</i>	0,164	0,071	0,010	-0,027	0,061
	<i>P</i>	0,181	0,567	0,934	0,824	0,620
Emosyonel rol güçlüğü	<i>R</i>	-0,039	-0,060	-0,090	-0,146	-0,036
	<i>P</i>	0,752	0,627	0,465	0,235	0,771
Mental sağlık	<i>R</i>	0,063	0,085	-0,197	-0,053	0,003
	<i>P</i>	0,609	0,493	0,107	0,670	0,984
DHI toplam	<i>R</i>	-0,048	0,029	-0,108	-0,087	0,015
	<i>P</i>	0,696	0,812	0,379	0,480	0,906
HAQ	<i>R</i>	-0,008	0,062	-0,051	-0,058	-0,003
	<i>P</i>	0,948	0,614	0,679	0,638	0,981

5. TARTIŞMA

Romatoid patogenezinde, özellikle sitokinler önemli bir rol oynamaktadır. Sitokinlerin pro- ve anti-enflamatuar aktiviteleri arasındaki dengesizlik eklem yıkımının esasını oluşturur. İnterlökin-17 ve Th17 lenfositlerden IL-17 salınımına sebep olan IL-23, pekçok kronik enflamatuar hastalıkta kritik rol oynadıkları gösterildiğinden beri giderek daha fazla dikkat çekmektedir. IL-17, IL-23, IL-23 reseptörü ya da IL-23 aksını hedef alan tedavi stratejileri RA, psöriasis, enflamatuar barsak hastalığı ve multiple skleroz gibi hastalıklar için umut vaat etmektedir (66). Bununla birlikte bu sitokinlerin hastalık aktivitesi ve radyolojik hasarla ilişkisi, prognoz üzerindeki etkileri gibi konular henüz netlik kazanmamıştır.

Biz de çalışmamızda 70 RA hastası ile 41 gönüllüden oluşan kontrol grubunda serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeylerini araştırdık. Yaptığımız literatür taramasında, MRG ile serum IL-17(A-C,F), IL-23 düzeylerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızda RA'lı hastalarda eş zamanlı olarak IL-17 (A-C,F), IL-23 serum seviyelerini ve RA hastalık aktivasyonunun hem konvansiyonel indeksleri (klinik, laboratuvar ve radyolojik), hem MRG parametreleri ile ilişkilerini değerlendirdik. Çalışmamızda MRG'yi tercih etme nedenimiz kemik ödemi, erozyonları, eklem içindeki sıvıyı ve yumuşak dokuyu tespit etmekte duyarlı olmasıydı.

Çalışmamızda serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüş ve kontrol grubu ile RA hasta grubu IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Buna karşılık IL-23 düzeyinin RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. IL-23, IL-12 ile birlikte farklı T hücre gruplarının modülasyonunda görev alan bir sitokindir (67,68). IL-23, IL-12'den farklı olarak Th1 hücreleri etkilemez, fakat CD 4+ naiv T hücrelerin farklılaşmasını sağlar (9,69). IL-23 tek başına Th17 hücrelerin proliferasyonunu indükleyememektedir, dolayısıyla bu hücreleri oluşumundan ziyade, devamı ve çoğalmasını desteklediği düşünülmektedir. Th17 hücreler ve IL-23/IL-17 aksı RA patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Farklı çalışmalarda IL-17 ve IL-23 mRNA ve proteinlerinin RA hastalarının serum ve sinoviyal dokularında artmış olduğu fakat sağlıklı gönüllülerde ve OA hastalarında bu artışın görülmediği bildirilmiştir (67).

Stamp ve ark. sinovial dokuda IL-17A'nın yüksek saptandığı hastalarda yüksek olmayanlara kıyasla IL-23p12 gen ekspresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir. Fakat IL-23p40 gen ekspresyonu ile IL-17A arasında bir korelasyon saptanamamış ve IL-23 yokluğunda da IL-17A gen ekspresyonu olduğunu vurgulamışlardır ki; bu da insanlarda Th17 hücrelerin ortaya çıkması ve IL-17 üretiminde henüz saptanamamış faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir (71). Örneğin AS ve Crohn hastalarında terminal ileumda IL-23 ekspresyonunda artış olduğu ve IL-23 düzeyinin IL-17 düzeyinde artışa sebep olmaktan ziyade IL-23 ekspresyonundaki artışın barsak enflamasyonunda pivot rolü olduğu savunulmuştur (30).

Ayrıca IL-6 ve IL-21 gibi sitokinlerin Th17 hücre farklılaşmasında rol oynadığına dair gittikçe artan veriler mevcuttur (71,72). Singh ve ark., reaktif artrit ve andiferansiye spondiloartropatili hastalarda sinovial sıvıda IL-17, IL-1beta, IL-6, IL-21 gibi Th17 ilişkili sitokinlerin arttığını göstermişler, fakat sinovial sıvıda IL-23 tespit edememişlerdir (73). Melis ve ark. (7) yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrol, RA, Psöriaitik artrit ve non-psöriaitik spondiloartropati hastaları serum IL-17, IL-23 seviyeleri karşılaştırıldığında, RA hastalarında daha yüksek olmakla beraber anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat RA hastalarında IL-23 seviyesi ile DAS 28 skoru, şiş eklem sayısı ve ESH arasında anlamlı korelasyon saptanmış, hiçbir hasta grubunda IL-17 ile benzer bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak RA hastaları ile kontrol grubu arasında IL-17(A-C,F) seviyesi açısından anlamlı farklılık saptanmamış, IL-23 seviyesi ise RA hastalarında kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

IL-17 ailesinin tanımlanan ilk üyesi IL-17A'dır ve doğrudan IL-17 diye de adlandırılabilir. (74). A-B-C-D-E ve F olmak üzere, farklı biyolojik rolleri ve ekspresyon paternleri olan toplam 6 üyesi mevcuttur. Özellikle IL-17A ile IL-17F arasında yapısal benzerlik (%50) saptanmıştır, diğerleri farklı kromozomlarca kodlanır ve farklı yapılara sahiptir. IL-17A, RA patogenezinde IL-1 ve TNF- α ile sinerjistik ve bu sitokinlerden bağımsız olmak üzere iki şekilde etki gösterir. IL-17F, IL-17A ile en çok yapısal homolojiye sahip olduğu gibi, IL-23 ile aktive T hücrelerce ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (75). Fakat artrit gelişimindeki kesin rolü henüz aydınlatılamamıştır. Enflamasyonda IL-17A kadar potent olmasa da TNF- α ile birleşerek oluşturduğu heterodimerik komplekslerin IL-17A/TNF- α kompleksi kadar güçlü olduğu belirlenmiştir (76). IL-17B pankreas, mide, spinal kord ve ince barsakta

üretir; IL-17C ise prostat, timus, dalak ve fetal böbrek dokusunda tespit edilmiştir. Fakat enflamasyon sırasında hangi hücrelerce üretildikleri henüz bilinmemektedir. Yamaguchi ve ark. (75) yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında, IL-17A ve IL-17F dışında IL-17B ve IL-17C'nin de kollajence indüklenen artriti TNF- α ve IL-6 aracılı olarak alevlendirdiği ve IL-17B'nin nötralizasyonunun artritis ve kemik yıkımını baskıladığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda her ne kadar kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamış olsa da, RA hastalarında IL-17A ile IL-17B ve IL-17F arasında güçlü, IL-17B ile IL-17F arasında ise zayıf-orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$).

IL-17 seviyesi ile RA'nın evresi arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlar mevcuttur. Eklem replasman cerrahisi sırasında sinovial doku örneklerinin alındığı ve ex-vivo hücre kültürlerinde IL-17 ve IL-23 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada IL-23/IL-17 aksının kronik dönemden ziyade hastalığın başlangıç kısmında ya da akut alevlenmelerinde daha etkili olduğu vurgulanmıştır (77). IL-17'nin ve Th17 hücrelerin RA'da geri dönüşümsüz enflamatuvar sürecin akut kronik faza geçişinin güçlü destekçileri olduğu savunulmaktadır (78). Kokkonen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, RA ortaya çıkmadan önce hastalardaki sitokin profili araştırılmış ve ilginç olarak, IL-17 serum seviyesinin presemptomatik dönemde en yüksek düzeyde olduğu ve hastalık başladıktan ortalama 7,7 ay içinde düştüğü gösterilmiştir. Bu bulgu, IL-17'nin RA'nın başlangıcında etkili olduğunu ve patogeneze ilerledikçe başka diğer faktörlerin öne çıktığını düşündürmektedir (79). Raza ve ark. (80) hastalık süresinin 3 ay ve daha kısa olduğu erken RA hastalarının sinovial sıvı sitokin profillerini diğer enflamatuvar hastalıklar ve yerleşik RA hastaları ile karşılaştırdıkları çalışmalarında erken RA hastalarında IL-2, IL-4, IL-13, IL-17 seviyelerinin yerleşik RA hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve bunların enflamasyonun kronikleşmesinden ziyade başlangıcı için gerekli, erken ve geç RA ayırımında önemli sitokinler olduğunu vurgulamışlardır. Bizim hastalarımızın %71,4'ünde hastalık süresi 2 yıl ve üzerindeydi ve sadece 2 hastanın hastalık süresi 6 aydan daha kısaydı. Çalışmamızda IL-17 düzeylerinin kontrol grubu ile farklı olmayışı hasta grubunun yerleşik RA hastalarından seçilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çünkü çalışmamızda RA hastaları ($n=70$) hastalık süresi açısından üç gruba ayrılmıştır. (≤ 2 yıl, 2 yıl - 10 yıl, >10 yıl). Hastalık süreleri açısından hastalar karşılaştırıldığında IL-17C ve IL-17F değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). IL-23 düzeyleri

karşılaştırıldığında RA grupları arasında fark saptanmazken RA hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). IL-17 düzeylerinin -sadece IL-17A için istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere- hastalık süresi 2 yılın üstünde olanlarda azaldığı 10 yıl üzerinde ise tekrar arttığı görüldü. Çalışmamızda RA hastaları hastalık süresi ve DAS 28'e göre hastalık aktivitesi açısından gruplara ayrıldığında, tüm gruplarda IL-23 seviyesinin benzer ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. IL-17 düzeyi için öngörülen enflamasyonun akut ya da kronik olmasına göre gözlenen değişimin IL-23 için geçerli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Romatoid artrit tedavisindeki güncel yaklaşımlar hastalığı erken dönemde henüz eklemlerde erozyon gelişmeden agresif bir şekilde tedavi edilmesi yönündedir. Yapılan çalışmalar sonucu hastalığın başlangıcından itibaren geçen ilk 3-4 ay fırsat penceresi olarak değerlendirilmektedir. Erken RA hastalarında başlangıç tedavisinin DMARD veya biyolojik ajan monoterapisi olabileceği gibi, çoğu araştırmacı kombineterapinin erken RA'da özellikle hastalık süresi 4 aydan fazla ise en etkin tedavi olduğunu öne sürmektedir. Son veriler bazı biyolojik tedavilerle metotreksat, leflunomid ve siklosporin A'nın çeşitli mekanizmalarla, RA'da Th17 hücre ekspansiyonu ve aktivasyonu için gerekli sinyallerin iletimini engellediğini göstermektedir (81). Siklosporin A'nın IL-17 üretimini baskıladığı ve Th17 hücre farklılaşmasını inhibe ettiği bildirilmiştir (82). Hamburg ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise RA hastalarından alınan sinovial biyopsi kültürlerinde, Th17 hücreleri aracılı enflamasyonun TNF- α inhibitörleri ile baskılanmasında D vitamini [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ile kombinasyonunun daha etkili olduğunu göstermişlerdir (83). Başka bir çalışmada Th17 hücre konsantrasyonu ve IL-17 seviyeleri ile ilgili çelişkili sonuçların yerleşik RA hastalarında uygulanan farklı tedavi rejimlerine bağlanabileceği vurgulanmaktadır (84). Bizim hastalarımızın tamamı en az bir DMARD kullanmaktaydı. Dolayısı ile verilen tedaviler, patogeneizde etkili olan farklı mekanizmalarla birlikte sitokin profilinin değişmesine ve IL-17 seviyesinin düşmesine sebep olabilir. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada anti TNF- α tedavisi alan RA hastalarının 6 aylık izleminde tedaviye cevap verenlerde serum IL-17 ve IL-23 seviyesinde anlamlı düşüş, yanıt vermeyenlerde ise IL-17 seviyesinde artış tespit etmişlerdir (71). Bu çalışma sonunda başlangıçta IL-17 seviyesinin yüksek olduğu hastalarda anti TNF- α tedavisinin başarılı olma şansının daha düşük olduğu ve bu hasta grubunda IL-17'yi hedef alan yöntemlerin daha başarılı olabileceği yorumu yapılmıştır.

(71). Bununla birlikte bir anti-IL-17A olan ‘secukinumab’ ile yapılan bir faz II çalışmada (14) primer sonlanım noktasına ulaşamamış, bunun T hücre grupları arasında henüz anlaşılamayan mekanizmalara bağlı olabileceği, Th17 hücrelerin etkili bir biçimde baskılanabilmesi için IL-17’nin değil de, IL-6, IL-1 β , IL-23, IL-21 gibi moleküllerin hedef alınması gerektiği vurgulanmıştır (78). Glukokortikoidler ise pek çok yan etkisine rağmen yaklaşık 60 yıldır RA tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat enflamasyonda görev alan hangi hücreleri ne oranda baskıladığı ile ilgili pek çok soru işareti mevcuttur. Baschant ve ark. yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında antijen aracılı artrit modelinde glukokortikoidlerin antienflamatuvar etkilerini esas olarak Th1 ve Th17 hücreler üzerinden gerçekleştirdiklerini savunmuşlardır (85).

Hastalarımızın tamamının mono ya da kombineterapi şeklinde DMARD ve %92,8’i steroid tedavisi aldığı düşünülürse, standard medikal tedavilere rağmen IL-23’ün RA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olması DMARD ve steroid tedavilerinin IL-23 üzerinde yeterince etkili olmamasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte her ne kadar tedavi almamış hastalardaki düzeylerini bilemesek de IL-17 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmayışı verilen medikal tedaviler sebebiyle serum seviyesinde düşüşe bağlı olabilir.

RA tedavisinde kombineterapinin monoterapiye göre daha etkili olduğu bilinmektedir. Metotreksat-hidroksiklorokin, metotreksat-sülfasalazin ve metotreksat-hidroksiklorokin-sülfasalazin tedavilerinin sonuçlarını değerlendiren 2 yıllık çalışmada metorexate-sülfasalazin ve hidroksiklorokin üçlü kombinasyon tedavisinin diğer ikili kombinasyon tedavilerinden daha üstün olduğu bildirilmiştir (86). Çalışmamızda monoterapi alanlarla kombineterapi alanlar karşılaştırıldığında ise kombineterapi alanlarda IL-17F seviyesini anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. IL-17A ve IL-17B düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kombineterapi grubunda daha düşüktü. IL-17C ve IL-23 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Dolayısıyla, RA hastalık aktivitesinin kontrol edilmesinde daha etkili olduğu bilinen kombineterapi modalitelerinin benzer şekilde IL-17’nin baskılanmasında rolü olabileceği sonucuna vardık.

Yapılan çalışmalarda RA’lı hastalarda RF pozitifliğinin %50 - 90 arasında değiştiği bildirilmektedir (87). Yaşla birlikte artmakla beraber normal popülasyonun yaklaşık %5-10’unda RF pozitifliği görülebilir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda 75 yaşında, bir kadın diz OA hastasında düşük titrede RF pozitifliği saptandı,

RF pozitifliği yapabilecek ileri yaş dışında herhangi bir risk faktörü yoktu. RA'lı hastalarda anti-CCP pozitifliği de değişik oranlarda bildirilmektedir. Kliniğimizde yapılan 41 RA ve 40 sağlıklı gönüllüyü içeren tez çalışmasında da RA'lı hastalarda anti-CCP antikor pozitifliği oranı %70,7 olarak saptanmıştır (88). Zeng ve ark. 191 RA'lı ve 132 RA dışı romatizmal hastalığı olan hastalarda anti-CCP pozitifliğini araştırdıkları çalışmalarında, RA'lı hastaların %47,1'inde, diğer romatizmal hastalığı olanların %2'sinde anti-CCP'yi pozitif bulmuşlardır (89). Tampoia ve ark.'nın 83 RA'lı hasta ve 140 kişilik kontrol grubunda (çeşitli otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve kanserli hastalardan oluşan) yaptıkları çalışmada anti-CCP'nin duyarlılığını %67,5 ve özgüllüğünü %99,3 olarak bildirmişlerdir (90). Solanki ve ark., anti-CCP ve RF'yi hastalık süresi 2 yılın altında olan erken RA'lı ve hastalık süresi 2 yılın üstünde olan yerleşik RA'lı hastalarda araştırmışlardır. Çalışmalarında erken RA'lı hastalarda RF ve anti-CCP'nin duyarlılığı sırasıyla %57 ve %79, yerleşik RA'lı hastalarda ise %81 ve %84 olarak bulmuşlardır (91). Bizim hasta grubumuzun %71,4'ü (n=50) hastalık süresi 2 yıl ve üzerinde olan yerleşik RA'lı hastalardan oluşmaktaydı ve bu çalışmaya paralel oranda RF ve anti-CCP pozitifliği saptadık. Hastaların %81,4 (n=57) anti-CCP pozitif, %84,3'ü (n=59) RF pozitif. Hastaların %74,28'si (n=52) hem anti-CCP, hem de RF pozitif. RF ve anti-CCP antikorları ile IL-17 düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çeşitli yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada henüz tedavi verilmemiş, hastalık süresinin 12 aydan daha az olduğu erken RA hastalarında RF ve anti-CCP seropozitivitesinin yüksek serum ve sinovial sıvı IL-17 seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Suurmond ve ark. anti-CCP pozitif RA hastalarında sinovial sıvıda IL-17A düzeyinin anti-CCP negatif olanlara ve OA hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada sinovial dokuda IL-17+ hücre sayısı açısından ise üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (92). Buna karşın Siham ve ark. IL-17 seviyesinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, hastalık süresi $9,5 \pm 4,16$ yıl olan 30 RA hastasında RF negatif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IL-17A serum düzeyinin RF pozitif olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (93). Biz çalışmamızda da benzer olarak IL-17A, B, C, F düzeylerinin RF negatif olan grupta RF pozitif olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğunu gördük. Ayrıca RF'ye paralel olarak anti-CCP negatif hastalarda IL-17A, IL-17B ve IL-17F düzeylerinin anti-CCP pozitif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca, hastalarımızda RF ile IL-17A, IL-17B, anti-

CCP ile de IL-17A ve IL-17F arasında zayıf-orta düzeyde negatif yönde korelasyon mevcuttu. Bu durum, RF ve anti-CCP seropozitivitesi olan hastaların şiddetli hastalık aktivitesi sebebiyle daha yoğun medikal tedavi almalarının IL-17 düzeylerini düşürebileceği şeklinde yorumlanabilir.

RA hastalarında IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile demografik özellikler karşılaştırıldığında yaş, VKİ, hastalık süresi arasında bir korelasyon saptamadık. Literatürde, benzer şekilde IL-17 düzeyi ile yaş ve hastalık süresi arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (84,93). Çalışmamızda ayrıca ekstraartiküler bulgu varlığı ile hastaların serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızda ayrıca ekstraartiküler bulguları olmayan (n=49), göz tutulumu olan (n=9), Sjögren sendromu (n=8) tanısı olan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. RA'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde diğer bir önemli ölçüt, tutulan eklem sayısının belirlenmesidir. DAS-28 gibi 28 eklem değerlendirildiği ölçütlerin daha güvenilir sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Çalışmamızda hastalık aktivite ölçütleri ile IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, DAS 28 skoru ve hastanın ağrı değerlendirmesi (VAS) arasında bir korelasyon saptamadık. Siham ve ark. serum ve sinoviyal sıvı IL-17A düzeyleri ile hassas eklem, şiş eklem ve DAS 28 arasında zayıf-orta derecede pozitif korelasyon olduğunu, hastaların genel sağlık değerlendirmesi ile ise anlamlı korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir (93). Buna karşılık RA hastalarında yaptıkları çalışmalarında Yamada ve ark. (94) hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, DAS 28 ile, Hitchon ve ark. hastaların genel sağlık değerlendirmesi (VAS) ile serum IL-17 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir (95). Farklı yayınlarda yerleşik RA hastalarında periferik kanda artmış Th17 hücre sayısına rağmen ESH, CRP, DAS-28 ile anlamlı korelasyon olmadığı, dolayısı ile bu hastalarda hastalık aktivitesi açısından bu hücrelerin iyi bir belirteç olmadığı vurgulanmıştır (3,96). Leipe ve ark. ise tedavi naiv erken RA ve erken psöriatik artrit (PsA) hastalarında IL-17 seviyelerinin DAS-28 ve CRP düzeyi ile yüksek oranda korele olduğunu bildirmişlerdir (97). Ying-ying ve ark. da yakın zamanda yayınladıkları çalışmalarında RA hastalarında IL 23 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak ve IL 17, DAS 28, CRP ve radyolojik hasar ile korele olduğunu bildirmişlerdir (98). Bizim çalışmamızda beklenildiği gibi ESH, CRP, düzeyleri ile beyaz küre sayısı RA hastalarında kontrol

grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, hemogloblin seviyesi düşüktü. Fakat hemogloblin düzeyi, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ESH ve CRP düzeyleri ile IL-17, IL-23 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Hastalarımızın çalışma sırasında çoğunluğu kombineterapi olmak üzere medikal tedavi alıyor olmaları; DMARD tedavisinin hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar parametrelerini baskılamasına karşın IL-17 ve IL-23 üzerine olan inhibitör etkisinin aynı oranda olmaması ve alınan medikal tedavi açısından da hastaların homojen olmaması klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişki saptanmamasının bir nedeni olabilir.

Romatoid artrit gibi fonksiyonel yetersizliğe sebep olabilen hastalıklarda, hastalık aktivite ölçütleri ve laboratuvar bulguları dışında yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum ölçütleri de, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Çalışmamızda RA hastalarının fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesinde HAQ ve DHI, yaşam kalitesi değerlendirmesinde ise SF-36 kullanıldı. SF-36'da yüksek skor daha iyi yaşam kalitesi düzeyini, DHI ve HAQ'da ise yüksek skor daha kötü fonksiyonel durumu yansıtır. HAQ günlük yaşam aktivitelerindeki zorlanmaları tespit eden bir fonksiyonel değerlendirme yöntemidir. Maillefert JF ve ark. (99) da HAQ ile hem hastalık aktivitesi parametreleri arasında hem de erozyonlar arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. RA hastalarında HAQ ve DHI skorları kötü fonksiyonel durumu yansıtacak şekilde kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. SF-36 en yaygın kullanılan yaşam kalitesi ölçütüdür. SF-36 alt gruplarında fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık ve fiziksel bileşen özeti alt gruplarına ait skorlar RA hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulundu. HAQ, DHI, SF-36 skorları ile IL-17 ve IL-23 seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Serum IL-17-23 düzeylerinin kötü fonksiyonel kapasite ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı sonucuna varıldı. Yamada ve ark. da benzer şekilde serum ve sinovial sıvı IL-17A düzeyleri ile HAQ anlamlı korelasyon olmadığını (94) bildirmişlerdir.

Konvansiyonel radyografide el bileği ve elde görülebilen marjinal erozyonlar RA için karakteristik olup, spesifik ve görece sensitif bir bulgudur (47), fakat direkt grafilerle sinovit, kemik ödemi tespit edilemez ve erken marjinal erozyonları yakalamada yetersizdir. MRG ile kemik ödemi, erozyon ve sinovit 1 yıldan daha kısa süreli erken RA hastalarında saptanabilir (100). MRG ile saptanan kemik ödemi ve erozyonlar gelecekteki kemik yıkımının progresyonu açısından prediktif değere sahiptir, bu nedenle bu grup hastalarda erken agresif tedaviler önerilmektedir (101,102). Kemik

ödemi RA'da gerçek enflamasyonu gösteren, MRG'de tek başına ya da erozyonların etrafında görülebilen, reversibl, pre-erozif bir lezyondur (102). RA'nın her evresinde görülebilir, daha agresif hastalığın göstergesidir. Hastalığın kronikleşmesiyle birlikte, ödemin irreversibl hale gelmesi, muhtemelen enflamasyonun organize olması ve vaskülaritesi artmış infiltratların oluşmasıyla osteoklastların aktive olmasına bağlıdır. Kosta ve ark. (100) yaptıkları çalışmada 3 aydan daha kısa süreli çok erken RA hastalarında bile MRG ile ödem, erozyon ve sinovit varlığını göstermişlerdir. Bu çalışmada hastalar hastalık süresine göre; çok erken (<3 ay), erken (<12 ay), yerleşik (>12 ay) olarak 3 gruba ayrılmış, her üç grupta da MRG'de ödem, erozyon, sinovit saptanmış, fakat yerleşik RA grubunda ödem ve erozyon skorlarının çok erken RA'ya göre anlamı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda erozyon ve eklem aralığı daralmasının Sharp-Van der Heijde yöntemiyle değerlendirildiği direkt grafi bulguları ile IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. MRG bulguları kemik ödemi ve erozyon açısından OMERACT RAMRIS yöntemi ile skorlandı. El bileği ödem skoruna göre hastalar iki gruba ayrıldığında ödem skoru düşük olan 1. grupta IL-17A ve IL-17F düzeyinin diğer gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Hastalar total ödem skorlarına göre iki gruba ayrıldığında da IL-17, IL-17C ve IL-17F düzeylerinin ödem skoru düşük olan 1. grupta diğer gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Ödem skoru yüksek olan hastalarda IL-17A, IL-17C, IL-17F düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olması sebebiyle, IL-17'nin hastalığın başlangıcındaki hızlı progresyon döneminde ya da akut ataklarda yüksek olduğu yönündeki verilere paralel olarak, IL-17 serum düzeylerinin hastalığın akut alevlenme sürecinin bir ön habercisi olarak yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Farklı çalışmalarda anti-CCP seropozitivitesinin radyolojik hasar ve progresyonun bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (103-106). Rodriguez ve ark. (107) 56 RA'lı hastayı içeren çalışmalarında yukarıda belirtilen çalışmalardan farklı olarak anti-CCP antikoru pozitif grupta radyografik erozyonların daha fazla olduğunu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda IL-17A ve IL-17C düzeyleri ile el bileği ödem skoru ve toplam ödem skoru arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon saptandı. Ancak hastalar RF ve anti-CCP için pozitif ve negatif olmak üzere alt gruplara ayrıldığında RF+ olan hastaların IL17-A düzeyi ile el bilek ödem skoru arasında orta-zayıf, RF- hastaların ise IL17-B düzeyi ile MKF ödem skoru, IL-17C düzeyi ile el bilek ve toplam ödem skoru arasında pozitif yönde

güçlü korelasyon saptandı. Benzer şekilde anti-CCP negatif olan grupta IL-17A ve IL-17B düzeyleri ile el bileği ödem ve toplam ödem skorları arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı. Bu bulgulara dayanarak RF ve anti-CCP antikorları negatif olan RA hastalarında IL-17A, B ve C düzeyleri ile kemik ödemi ve hastalığın akut alevlenmeleri arasında bir ilişki olup olmadığı sorusu akla gelebilir. Bununla birlikte böyle bir sonuca varabilmek için daha geniş ve hastalık süresi açısından yeterli sayıda hastanın değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Doksanlı yılların sonunda keşfinden itibaren otoimmün hastalıkların ve özellikle RA'nın patogenezindeki rolü ile dikkat çeken IL-23 ve IL-17, erken tanı ve prognozun öngörülmesinde kullanılabiliirliği üzerinde yoğun çalışmalar yapılan sitokinlerdir. IL-17'nin üretiminde IL-23'ün gerekli olduğu bilinmektedir. Romatoid artrit presemptomatik dönemlerinden itibaren IL-17 seviyesindeki artışın, hastalığın patogenezindeki hazırlayıcı faktörlerden olduğu, hastalık kronikleştikçe düzeyinin düştüğü vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta grubunun yüksek IL-23 düzeylerine rağmen IL-17 düzeylerinin kontrollerden farklı olmaması IL-17 üretiminde gerekli başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir. Çoğunluğu hastalık süresi 2 yıl ve üzeri olan yerleşik RA hasta grubumuzda IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmaması hastaların kronik dönemde olmasına ve/veya uygulanan medikal tedavilere bağlı olabilir.

Sonuç olarak; IL-17'nin aksine IL-23 düzeylerinin; hastalık aktivitesi, hastalık süresi ve tedavilerden bağımsız olarak RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması sebebiyle, IL-23'ün - her ne kadar spesifitesi düşük de olsa - hastalık tanısı desteklemede daha anlamlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda RA hastaları hastalık süresi ve DAS 28'e göre hastalık aktivitesi açısından gruplara ayrıldığında, tüm gruplarda IL-23 seviyesinin benzer ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. IL-17 düzeyi için öngörülen enflamasyonun akut ya da kronik olmasına göre gözlenen değişimin IL-23 için geçerli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar göstergeleri, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ölçütleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaması sebebiyle, IL-17 ve IL-23'ün bu açılardan ek bilgi vermediği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda önceki çalışmalara ek olarak IL-17 ve IL-23 düzeyleri radyografik bulgularla karşılaştırılmıştır. SVH skorları ile IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşın MRG ödem skoru düşük hastalarda IL-17A, IL-17C ve IL-17F düzeylerinin ödem skoru yüksek olanlara kıyasla anlamlı derecede düşük olması bu sitokinlerin düzeylerinin tespiti, kemik ödeminin ve erken pre-erozif lezyonların öngörülmesinde değerli bir yöntem olabileceğini düşündürmüştür. Bu açıdan çalışmamızın ileri çalışmalara öncülük edebileceği düşüncesindeyiz. IL23/IL17 aksamının RA'daki önemi açısından daha ileri çalışmalar gereklidir.

7. ÖZET

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN 17 VE SUBGRUPLARI İLE İNTERLÖKİN 23 DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada amacımız; romatoid artrit (RA) hastalarında serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ile IL-23 seviyelerinin araştırılması, bu sitokinlerin RA hastalarında klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 1987 ACR kriterlerini karşılayan 70 RA hastası ile 41 kişilik kontrol grubu (21 osteoartrit hastası ve 20 sağlıklı gönüllü) dahil edildi. RA hastalarının ve kontrol grubunun serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ile IL-23 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. RA hastalarının her iki el – el bilek direkt grafileri (modifiye Sharp Van der Heijde skora sistemi) skorlanarak, daha çok etkilenen taraftan çekilen el-el bilek MRG’leri ödem ve erozyon skorları (RA MRI skora sistemi (RAMRIS) sistemi) hesaplandı. IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile RA hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda RA hastalarında, serum IL-23 düzeyi kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptandı. RA grubu ile kontrol grubu serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. DAS 28’e göre gruplandırıldığında remisyondaki, hafif, orta ve yüksek aktiviteli hastalarla kontrol grubu arasında IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşın IL-23 düzeyinin ise tüm RA hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü. IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F ve IL-23 serum düzeyleri ile hastalık süresi, yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum skorları, direkt grafi Sharp van der Heijde skoru ve laboratuvar parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. Sadece RF ve anti-CCP ile sırasıyla IL-17A, IL-17B ile IL-17A, IL-17F arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon saptandı. IL-17A ve IL-17C skorları ile MRG el bileği ödem ve total ödem skorları arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu. RA hastaları MRG ödem skoruna (el bileği, total) göre iki gruba ayrıldığında IL-17A, IL-17C ve IL-17F düzeylerinin ödem skoru yüksek grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Bulgularımız RA hastalarında serum IL-23 düzeylerinin RA tanısını desteklemede yardımcı olmakla birlikte hastalık aktivitesinin takibinde ek bilgi vermediğini göstermiştir. IL-17'nin kronik dönemden ziyade hastalığın başlangıcında ve akut alevlenmelerde yüksek olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F düzeylerinin, çoğunluğu yerleşik RA hastalarından oluşan hasta grubumuzda kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır. Buna karşın çalışmamızda önceki verilere ek olarak IL-17A, IL-17C ve IL-17F düzeylerinin MRG ödem skoru yüksek olan grupta anlamlı olarak yüksek olması bu sitokinlerin hastalığın akut alevlenmesinin belirteci olarak kullanılabileceğini ayrıca pre-erozif ve destrüktif değişiklikleri öngörme ve hastalık progresyonunu değerlendirmede bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, İnterlökin 17, İnterlökin 23, MRG.

8. ABSTRACT

THE ASSOCIATION OF LEVELS OF INTERLEUKIN 17 AND SUBGROUPS AND INTERLEUKIN 23 WITH CLINICAL AND RADIOLOGICAL PARAMETERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Objective: In this study, our aim was to determine serum levels of IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F and IL-23 in rheumatoid arthritis (RA) patients and to investigate the association of these cytokines with clinical, laboratory and radiological parameters in RA.

Materials and methods: Seventy RA patients fulfilling 1987 ACR criteria and control group of 41 volunteers (20 OA patients and 20 healthy subjects) were enrolled in the study. Patients and control group serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F and IL-23 levels were measured with ELISA method. RA patients' plain radiographic images of bilateral hands were scored (modified Sharp Van der Heijde method) also edema and erosion scores (RA MRI scoring (RAMRIS) system) of hand and wrist MRI scans of the most affected side were calculated. The association between serum levels of IL-17 and IL-23 with clinical, laboratory and radiological findings in RA were evaluated.

Results: In our study serum IL-23 levels of RA patients were significantly higher than control group. There was no statistically significant difference for serum IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F levels between RA patients and control group. When analyzed according to DAS-28 scoring system, there was not any statistically significant difference for IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F levels between RA patients (remission, low, moderate and high disease activity) and control group. On the other hand serum levels of IL-23 were significantly higher in all RA groups compared with controls. No correlations were found between IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F and IL-23 levels and disease duration, quality of life and functional status scores, Sharp Van der Heijde score and laboratory parameters. Only a weak negative correlation was found between RF and anti-CCP with IL-17A, IL-17B and IL-17A, IL-17F respectively. There was a moderate positive correlation between IL-17A, IL-17C levels and both wrist and total edema MRI scores. When RA patients were divided into two groups according to MRI edema

scores, it was found that levels of IL-17A, IL-17C and IL-17F levels were significantly higher in the group with higher edema scores.

Conclusion: Our results showed that, inspite of being a useful marker to support the diagnosis of RA, IL-23 does not give additional information about disease activity in RA patients. It is known that IL-17 is higher at early phases and acute attacks rather than late phases in RA patients. We also found that serum levels of IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17F were similar between patients most of whom had established RA and control group. On the other hand, our data showing that patients with higher IL-17A, IL-17C and IL-17F levels had higher MRI edema scores, allowed us to think that these cytokines could be used as a marker of acute attacks and a parameter for prediction of preerosive and destructive changes and rapid disease progression.

Key words: Rheumatoid arthritis, Interleukin 17, Interleukin 23, MRI.

9. KAYNAKLAR

1. Firestein GS, Seçkin B, Başaran P (Çev). Romatoid artrit etyoloji ve patogenezi. In: Harris E, Budd R, Firestein G, Arasıl T (Çev.), eds. Kelley Romatoloji. 7. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi 2006; 65: 996-1042.
2. Lubberts E, Konders MI, van den Berg WB. The role of T cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 29-37.
3. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, Jayaraj DM, Filer A, Kirkham BW, Taams LS. Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLoS One* 2010; 5(9): e12516.
4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 429-42.
5. Richard OW, Ewa P, Marc F. Cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Curr opin Pharmacol* 2007; 7(4): 412-7.
6. Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 43-53.
7. Melis L, Vandooren B, Kruithof E. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 618-23.
8. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007; 13: 711-8.
9. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie X. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-4.
10. Kvien T, Scherer HU, Burmester G. Rheumatoid Arthritis. In: Bijlsma JWG editors. *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. 1st ed. Italy: BMJ Publishing Group 2009; 61-80.
11. Jill Mk, Sarah LG. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity and therapy. *Periodont* 2007; 78(6): 1083-93.
12. Laan M, Prause O, Miyamoto M, Sjostrand M, Hytonen AM, Kaneko T, et al. A rol of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF alpha. *Eur Respir* 2003; 21: 387-93.
13. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3: 168-77.
14. Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase 1 randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 929-39.
15. Hueber W, Patel DD, Dryja T. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin 17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis and uveitis. *Sci Transl Med* 2010; 2: 52-72.
16. American College of Rheumatology Extremity Magnetic Resonance Imaging Task Force. Extremity Magnetic Resonance Imaging in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(4): 1034-47.

17. Narvaez J, Sirvent E, Narvaez JA. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging of the Hand versus Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody Testing to Confirm the Diagnosis of Clinically Suspected Early Rheumatoid Arthritis in the Absence of Rheumatoid Factor and Radiographic Erosions. *Seminars in Arthritis Rheumatism* 2008; 38(2): 101-9.
18. Emery P. Exploratory analyses of the association of MRI with clinical, laboratory and radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2126-30.
19. Calisir C, Aynaci AIM, Korkmaz C. The accuracy of magnetic resonance imaging of the hands and feet in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 362-7.
20. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. eds. *Klinik Romatoloji*, İzmir Deniz Matbaası 1999; 269-79.
21. Macgregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg M, Silman A, Smolen JS, eds. *Rheumatology* 4 th ed St. Louis, Mosby; 2008; 71: 755-61.
22. Ollier W. Rheumatoid Arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 497-9.
23. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, Sovran H. Epstein-Barr virus load in the peripheral polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5): 1223-8.
24. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38-46.
25. Liepsky PE, Sayarlıoğlu M. (çeviren) Romatoid Artrit, Fauci AS. *Harrison Romatoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, İstanbul 2007; 5: 85-104.
26. Ernest H.S. Choy, M.D., and Gabriel S. Panayi, M.D., Sc.D Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis *N Engl J Med* 2001; 344:907-916.
27. Aslanalp Z. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Dinamik MRG, serum anjiojenik faktör düzeyleri ve VEGF gen ekspresyonunun araştırılması. Manisa, Celal Bayar Üniv 2011.
28. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2285-90.
29. Jandus C, Bioley G, Rivals JP. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17.
30. Ciccio F, Bombardieri M, Principato A. Overexpression of IL-23, but not IL-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 955-65.
31. Van der Helm-van, Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anticyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1117-21.

32. Bang H, Egerer K, Gauliard A. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2503–11.
33. Lorentzen JC, Flornes L, Eklow C. Association of arthritis with a gene complex encoding C-type lectin-like receptors. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2620–32.
34. Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20: 300-5.
35. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara 2000; 1549–76.
36. Harris DE, JR. (Çev) Yalçın P. Romatoid Artritin Klinik özellikleri. In: Harris E, Budd R, Firestein G, Arasıl T (Çev.), eds. *Kelley Romatoloji*. 7. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara 2006; 65: 1043-78.
37. O'Dell JR. Romatoid Artrit. (Arasıl T. çev) *Current Romatoloji Tanı ve Tedavi*. Ankara Güneş Kitabevi 2006; 17: 145-56.
38. Firestein GS. (Çev) Seçkin B, Başaran P. Romatoid Faktör. In: Harris E, Budd R, Firestein G, Arasıl T (Çev.), eds. *Kelley Romatoloji*. 7. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2006; 19: 301-10.
39. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
40. Neuhauser EG, Durieux JJ, Arnaud M. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999; 162: 585-94.
41. Van Jaarsveld CH, Ter Borg EJ, Jacobs JW. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anticitrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 689-97.
42. Bas S, Perneger TV, Seitz M. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002; 41: 809-14.
43. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 427-30.
44. Ashikyan O, Tehranzadeh J. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Early Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 169–76.
45. McQueen FM. Magnetic Resonance Imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* 2000; 39: 700-6.
46. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F. An introduction to the EULAR–OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005;64: i3–i7. doi: 10.1136/ard.2004.031773
47. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
48. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24(10): 1308-15.

49. Duruöz MT, Poiraudeau S, Fermanian J, Menkes CJ, Amor B, Dougados M, et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol* 1996; 23(7): 1167-72.
50. Giles JT, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen JS, eds. *Rheumatology* 4 th ed St. Louis, Mosby 2008; 84: 887-95.
51. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 1996; (suppl 44) 23: 23-30.
52. Pallavicini FB, Alpini C, Caporali R. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R264-R272 (DOI 10.1186/ar1173)
53. Østergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 9: 91-116.
54. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 699-714.
55. Ataman S, Borman P, Evcik D, Aydoğ E, Ayhan F, Yıldızlar D, et al. Management of Rheumatoid Arthritis: Consensus Recommendations From the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol* 2011; 26(4): 273-94.
56. Falconer J. Hand splinting in rheumatoid arthritis. A perspective on current knowledge and directions for research. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 81-6.
57. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001; 40: 1211-20.
58. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: Twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2263-71.
59. Van Vollenhoven RF. New and Future Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Discovery Medicine* 2010; 9(47): 319-27.
60. Combe B, Codreanu C, Fiocco U. Double-blind comparison of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 538-41.
61. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewerts van Reesema DR, Bijlsma WJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease- modifying properties and side effects: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1-12.
62. Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM* 2005; 72(6): 1037-47.
63. Ward MM. (Çeviren) Küçükdeveci A. Sağlık Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ankara* 2006; 29: 435-46.
64. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam Kalitesi ve Sağlık Sonuçlarını Değerlendirme Ölçütleri. *Romatizma* 2005; 20(1): 55-63.

65. Rau R, Lingg G, Wassenberg S, Schorn C, Scherer A. (çeviren) Kasabalıgil A. Romatoid Artritte Skrolama Yöntemleri. Romatolojide Görüntüleme Yöntemleri. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık 2008; 1-20.
66. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology* 2012; 135(2): 112-24.
67. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maslinski S. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2010; 71(3): 134-45.
68. Lupardus PJ, Garcia CK. The structure of interleukin-23 reveals the molecular BASIC of p40 subunit sparing with IL-12. *J Mol Biol* 2008; 382: 931-41.
69. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; **201**: 233-40.
70. Stamp LK, Easson A, Pettersson L, Highton J, Hessian PA. Monocyte derived interleukin (IL)-23 expression is an important determination of synovial IL-17A expression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 2403-8.
71. Chen. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13:R126 doi:10.1186/ar3431.
72. Niu X, He D, Zhang X, Yue T, Li N, Zhang JZ, et al. IL-21 regulates Th17 cells in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2010; 71(4): 334-41.
73. Yuan FL, Li X, Sun JM, Xu RS. Emerging role of IL-23 in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(8): 1135-6.
74. Paradowska A, Maśliński W, Grzybowska-Kowalczyk A, Łacki J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55(5): 329-34.
75. Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol* 2007; 15; 179(10): 7128-36.
76. Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 727-32.
77. Philippa Hillyer P, Larche M, Bowman EP, McClanahan TK, Waal Malefyt R, Schewitz LP, et al. Investigating the role of the interleukin-23/-17A axis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 1581-9.
78. Ferraccioli G, Zizzo G. The potential role of Th17 in mediating the transition from acute to chronic autoimmune inflammation: rheumatoid arthritis as a model. *Discov Med* 2011; 11(60): 413-24.
79. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklo J, Hallmans G, Lejon K, Rantapa S. Up-Regulation of Cytokines and Chemokines Predates the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2): 383-91.
80. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4): R784-95.
81. Dong W, Zhu P. Functional niche of inflamed synovium for Th17-cell expansion and activation in rheumatoid arthritis: Implication to clinical therapeutics. *Autoimmun Rev* 2012 Mar 1. [Epub ahead of print]

82. Zhang C, Zhang J, Yang B, Wua C. Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2008; 42: 345–52.
83. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AM, Cornelissen F, van Leeuwen JP, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(4): 606-12.
84. Roşu A, Mărgăritescu C, Stepan A, Muşetescu A, Ene M. IL-17 patterns in synovium, serum and synovial fluid from treatment-naïve, early rheumatoid arthritis patients. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53(1): 73-80.
85. Baschanta U, Frappartb L, Rauchhausc U, Brunsd L, Reichardt H, Kamradtd T, et al. Glucocorticoid therapy of antigen-induced arthritis depends on the dimerized glucocorticoid receptor in T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 29; 108(48): 19317-22.
86. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1164-70.
87. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL. Relationship Between Rheumatoid Factor Isotypes and IgG Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies. *J Rheumtol* 2010; 37: 8; doi:10.3899/jrheum.091236.
88. Acar E. Romatoid Artritte Hastalık Progresyonunun Radyografik, Klinik ve Laboratuar Parametrelerle Değerlendirilmesi. Manisa, Celal Bayar Üniv 2010.
89. Zeng X, Ai M, Gan X, Shi Y, Song Q, Tang F. Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumtol* 2003; 30(7): 1451-5.
90. Tampoia M, Brescia V, Fontana A. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies measured by an automated enzyme immunoassay: Analytical performance and clinical correlations. *Clin Chim Acta* 2005; 355(1-2): 137-44.
91. Solanki K, Spellerberg M, Chapman P. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *NZ Med J* 2004; 117(1203): U1097.
92. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR, Knol EF, Huizinga T, Toes R, Schuerwegh A. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R150.
93. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol* 2011; 30(9): 1201-7.
94. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi JI, Kaibara N, et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1299-304.
95. Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(12): 2336-46.
96. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6): 1647–56.

97. Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, Skapenko A. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 62(10): 2876–85.
98. Guo YY, Wang NZ, Zhao S, Hou LX, Xu YB, Zhang N. Increased interleukin-23 is associated with increased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Chin Med J* 2013;126 (5): 850-854
99. Maillefert JF, Combe B, Goupille P. The 5-yr HAQ-disability is related to the first year's changes in the narrowing, rather than erosion score in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43(1): 79-84.
100. Kosta PE, Voulgari PV, Zikou AK, Drosos A, Argyropoulou M. The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13: R84.
101. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns: results of a survey. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1269-75.
102. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1814-27.
103. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1090–5.
104. Van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10): 1510-2.
105. Meyer O, Labarre C, Dougados M. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-6.
106. Del Val Del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(3): 281-6.
107. Rodriguez-Mahou M, Lopez-Longo FJ, Sanchez-Ramon S. Association of Anti-Cyclic citrullinated Peptide and Anti-Sa/Citrullinated Vimentin Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis&Rheumatism* 2006; 55(4): 657-61.

10. EKLER

Ek 1: Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire)

Sağlık Değerlendirme Anketi

Bu ankette hastalığınızın günlük yaşamdaki bazı hareketlerinizi, aktivitelerinizi nasıl etkilediğini öğrenmek istiyoruz. Ekleme istediğiniz düşünceleriniz varsa lütfen bu sayfanın arkasına yazınız veya bana söyleyiniz.

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz

	Hiç zorluk çekmeden yapıyorum	Biraz zorlukla yapıyorum	Çok zorlukla yapıyorum	Hiç yapamıyorum	
Giyinip kuşanma					
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil, kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
					Giyinip kuşanma
Doğrulma					
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
					Doğrulma
Yemek yeme					
Etinizi kesebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Yeni bir karton süt veya meyva suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
					Yemek yeme
Yürüme					
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
					Yürüme

Yukarda sorulan aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin:

- | | |
|--|--|
| ☐ Baston | ☐ Giyinme için kullanılan araçlar (düğme çengeli, fermuar çekici, uzun saplı ayakkabı çekişi vs.) |
| ☐ Yürüteç | ☐ Özel yapılmış gereçler |
| ☐ Koltuk değneği | ☐ Özel yapılmış sandalye |
| ☐ Tekerlekli sandalye | ☐ Diğer (lütfen belirtiniz.....) |

Aşağıdaki aktiviteler için genelde başka bir kişiden yardım istiyor musunuz? Yardım istediğiniz aktivite varsa lütfen işaretleyiniz.

- | | |
|--|-------------------------------------|
| ☐ Giyinip kuşanma | ☐ Yemek yeme |
| ☐ Doğrulma | ☐ Yürüme |

Sağlık Değerlendirme Anketi (Devam)

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz:

	Hiç zorluk çekmeden yapıyorum	Biraz zorlukla yapıyorum	Çok zorlukla yapıyorum	Hiç yapamıyorum	
Hijyen					
Kendi kendinize yıkanıp, kurulanabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐ Hijyen
Uzanma					
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐ Uzanma
Kavrama					
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐ Kavrama
Günlük işler					
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐ Günlük işler

Bu aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin:

- | | |
|--|---|
| ☐ Yükseltilmiş tuvalet oturağı | ☐ Bir yere uzanmak için uzun saplı gereçler |
| ☐ Küvet oturağı veya sandalyesi | ☐ Banyoda kullanmak için uzun saplı gereçler |
| ☐ Kavanoz açacağı (önceden açılmış kavanozlar için) | ☐ Diğer (belirtiniz) |
| ☐ Küvet tutamağı | |

Aşağıdaki aktiviteler için genelde başka bir kişiden yardım istiyor musunuz? Yardım istediğiniz aktivite varsa lütfen işaretleyiniz.

- | | |
|---------------------------------|---|
| ☐ Hijyen | ☐ Elle kavrama ve bir şeyleri açma |
| ☐ Uzanma | ☐ Günlük işler (ev işleri, alış-veriş) |

İsminiz:..... Yaşınız:.....

Hastalık süreniz:..... Tarih:.....

Ek 2: Duruöz El İndeksi

AŞAĞIDAKİ GÜNLÜK ETKİNLİKLERİ HİÇBİR YARDIMCI ALET KULLANMADAN (BİR VEYA İKİ ELİNİZLE) GERÇEKLEŞTİRDİĞİNİZDE KARŞILAŞTIĞINIZ ZORLUK DERECESİNİ BELİRTEN CEVABI LÜTFEN İŞARETLEYİNİZ (☒).

	Hiç zorluk Çekmeden -0-	Çok az zorlukla -1-	Biraz zorlukla -2-	Çok zorlukla -3-	Hemen hemen imkansız -4-	Hemen hemen imkansız -5-
MUTFAKTA						
1-Dolu bir kâseyi tutabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2-Dolu bir şişeyi tutup kaldırabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3-Dolu bir tabağı tutabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4-Şişedeki suyu bardağa boşaltabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5-Daha önce açılıp kapatılmış bir kavanozun kapağını açabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6-Bıçakla et kesebiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7-Çatalı yiyeceklerle etkili olarak batırabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8-Meyve soyabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
GİYİM:						
9- Gömleğinizin düğmelerini ilikleyebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10-Fermuar açıp kapatabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
TEMİZLİK:						
11-Yeni diş macunu tüpünü sıkabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
12-Diş fırçanızı etkili olarak tutabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
İŞ YERİNDE:						
13-Normal kurşun veya tükenmez kalemle kısa bir cümle yazabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14-Normal kurşun veya tükenmez kalemle mektup yazabiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
DİĞER:						
15-Yuvarlak kapı veya pencere tokmağını çevirebiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16-Makasla bir parça kağıt kesebiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17-Masanın üzerindeki bozuk parayı alabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18-Anahtarı kilitte çevirebiliyor musunuz ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

DHI-TOPLAM PUAN : I _ I _ I

FAKTÖR 1 PUANI : I _ I _ I

FAKTÖR 2 PUANI : I _ I _ I

FAKTÖR 3 PUANI : I _ I _ I

Ek 3: Short Form 36

SF-36 SAĞLIK TARAMASI

1. Genel olarak sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Fena değil	4
Kötü	5

2. Geçen seneye karşılaştırıldığında, şimdi sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl önceye göre çok daha iyi	1
Bir yıl önceye göre daha iyi	2
Hemen hemen aynı	3
Bir yıl önceye göre daha kötü	4
Bir yıl önceye göre çok daha kötü	5

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralarda sağlığınız sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

FAALİYETLER	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hiç kısıtlamıyor
a.Kuvvet gerektiren faaliyetler; örneğin ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak	3	2	1
b.Orta zorlukta faaliyetler; örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak	3	2	1
c.Çarşı-pazar torbalarını taşımak	3	2	1
d.Birkaç kat merdiven çıkmak	3	2	1
e.Bir kat merdiven çıkmak	3	2	1
f.Eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak	3	2	1
g.Bir kilometreden fazla yürümek	3	2	1
h.Birkaç yüz metre yürümek	3	2	1
ı.Yüz metre yürümek	3	2	1
j.Yıkanmak ya da giyinmek	3	2	1

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınız nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a.İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak	2	1
b.Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi...)	2	1
c.Yapabildiğiniz iş türünde ya da diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	2	1
d.İş ya da diğer uğraşları yapmakta zorlanmak	2	1

5. Geçtiğimiz bir ay içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemleriniz nedeniyle (üzüntülü ya da kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
a.İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak	2	1
b.Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi...)	2	1
c.İş ya da diğer uğraşları her zamanki gibi dikkatlice yapamamak	2	1

6. Son bir ay içerisinde bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz,aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla ya da diğer gruplarla normal olarak yaptığımız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?

Hiç	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Epeyce	4
Çok fazla	5

7. Geçtiğimiz bir ay içerisinde ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?

Hiç	1
Çok hafif	2
Hafif	3
Orta hafiflikte	4
Aşırı derecede	5
Çok aşırı derecede	6

8. Son bir ay içerisinde, ağrı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

Hiç olmadı	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Epey	4
Çok fazla	5

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğiniz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarı:

	Her zaman	Çoğu zaman	Epeyce	Arada sırada	Çok ender	Hiçbir zaman
a.Kendinizi hayat dolu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
b.Çok sinirli bir kişi oldunuz?	1	2	3	4	5	6
c.Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu?	1	2	3	4	5	6
d.Sakin ve huzurlu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
e.Çok enerjiniz oldu?	1	2	3	4	5	6
f.Mutsuz ve kederli oldunuz?	1	2	3	4	5	6
g.Kendinizi bitkin hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
h.Mutlu ve sevinçli oldunuz?	1	2	3	4	5	6
ı.Yorgun hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

10. Geçtiğimiz bir ay içerisinde, bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal problemlerinizi, sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

Her zaman	5
Çoğu zaman	4
Bazen	3
Çok ender	2
Hiçbir zaman	1

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çok kere yanlış	Kesinlikle yanlış
a.Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum	5	4	3	2	1
b.Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	5	4	3	2	1
c.Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum	5	4	3	2	1
d.Sağlığım mükemmeldir	5	4	3	2	1