

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT HASTALIK AKTİVİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİNAMİK MRG, SERUM ANJİOGENİK
FAKTÖR DÜZEYLERİ VE VEGF GEN EKSPRESYONUNUN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Zahide ASLANALP

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Canan TIKIZ

MANİSA - 2011

ÖNSÖZ

Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalındaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Lale Cerrahoğlu'na, tez danışmanım Doç. Dr. Canan Tıkız'a ve Ana Bilim Dalımızın öğretim üyeleri Prof. Dr. Zeliha Ünlü'ye ve Prof. Dr. M. Tuncay Duruöz'e, tezime verdikleri desteklerinden dolayı Klinik Biyokimya ve Radyoloji Anabilim Dallarından öğretim üyeleri Doç. Dr. Cevval Ulman'a, Doç. Dr. Şebnem Örgüç'e ve Asis. Dr. Aysun Bilge'ye, rotasyonlarım sırasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen Dahiliye ABD, Nöroloji ABD ve Ortopedi ABD öğretim üyelerine, eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik fizyoterapist, hemşire ve personeline teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü sıkıntıda yanımda olan, bu tezi hazırlarken maddi manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşime, aileme ve oğluma teşekkür ederim.

Dr. Zahide ASLANALP

İÇİNDEKİLER

Bölüm Adı	Sayfa no
I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
1. ROMATOİD ARTRİT	3
1.1. Epidemiyoloji	3
1.2. Etiyoloji	3
1.3. Patoloji ve Patogenez	5
1.4. Klinik Özellikleri	8
1.4.1. RA' da Eklem Tutulumu	9
1.4.2. RA' da Eklem Dışı Tutulum	10
1.5. Laboratuvar Bulguları	11
1.5.1. Akut Faz Reaktanları	11
1.5.2. Hematolojik Bulgular	12
1.5.3. Biyokimyasal Testler	12
1.5.4. Sinovyal Sıvı Analizi	12
1.5.5. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular	12
1.6. Radyolojik Bulgular	14
1.6.1.Direkt Radyografi	14
1.6.2.Ultrasonografi	15
1.6.3.Bilgisayarlı Tomografi	15
1.6.4.Manyetik rezonans görüntüleme	15
1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı	19
1.8.Klinik Seyir ve Prognoz	20
1.9. Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme	21
1.9.1.Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması	21
1.9.2.Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması	23
1.9.3.Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması	23
1.10. Tedavi	24
1.10.1.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	24
1.10..2. Farmakolojik Tedavi	24
1.11. ROMATOİD ARTRİTTE ANJİOGENEZ	26
1.11.1.Anjiogenez de rolü olan mediatörler ve kontrolü	27
1.11.1.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü	30
1.11.1.2. Angiopoietin Ailesi ve Tie-2	34

III. GEREÇ VE YÖNTEM	38
IV. BULGULAR	44
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	63
VI. ÖZET	79
VII. SUMMARY	81
VIII. EKLER	83
IX. KAYNAKLAR	84

KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
AKA	: Anti keratin antikor
AFA	: Anti Fillagrin Antikor
Anti CCP	: Anti Cyclic Citrullinated Peptide
Anti MCV	: Anti Modified/Mutated Citriline Vimentin
ANA	: Anti Nükleer Antikor
APF	: Antiperinükleer Faktör
AKA	: Antikeratin antikor
AFA	: Antifilagrin antikor
ACPA	: Anti-Citrullinated Peptid Antikor
AIMS	: Arthritis Impact Measurement Scale
Ag	: Antijen
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ANA	: Antinükleer antikor
Ang-1	: Angiopoietin-1
Ang-2	: Angiopoietin-2
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Citomegalo virüs
CRP	: C-reaktif protein
CPPD	: Kalsiyum Pirofosfat Birikimi Hastalığı
COX	: Siklooksijenaz
DMARD	: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
	: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
DİF	: Distal interfalangeal
DAS-28	: Hastalık Aktivite Skoru
	: Disease Activity Score 28
ESAF	: Endotel hücrelerini uyaran anjiogenez faktörü
	: Endothelial cell-stimulating angiogenesis factor
EBV	: Epstein-Barr virüs
EULAR	: European League Against Rheumatism

ELISA	: Enzim Bağımlı İmmün Absorban Ölçüm
Fc	: İmmüoglobuling(IgG) molekülünün kristalize parçası
FGF	: Asidik fibroblast büyüme faktörü
GYA	: Günlük Yaşam Aktiviteleri
Gp39	: Glikoprotein 39
PDGF	: Plateletten türemiş büyüme faktörü
RF	: Romatoid Faktör
RA	: Romatoid Artrit
KS	: Kortikosteroid
mAb	: Monoklonal antikor
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
M-CSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MHC	: Doku Uygunluk antijenleri
	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangeal Eklemler
MTF	: Metatarsofalangial
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
NP-1:	: Nöropilin-1
NHP	: Nottingham Healt Profile
NO	: Nitrik oksit
OMERACT	: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
HAQ	: Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi
	: Stanford Health Assesment Questionnaire
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HTLV-1	: İnsan T Hücre Lösemi Virüs 1
HnRNP-A2	: Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein-A2
HsCRP	:Yüksek Sensitif CRP
HCQ	: Hidroksiklorokin
HRE	: Hipoksi yanıt elementi
HIF :	: Hipoksiyle indüklenebilen faktör
IFN- γ	: İnterferon gama
IL-2	: İnterlökin 2
IgG	: İmmüoglobulin G

TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
PGE2	: Prostaglandin E2
PsA	: Psöriatik artrit
RAQoL	: Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Soru Formu : Rheumatoid Arthritis Quality of Life
PPAR γ	: Peroxisome-proliferator-activated receptor- γ
PGC-1 α	: PPAR γ koaktivatör 1 α
PİF	: Proksimal İnterfalangeal
RAMRIS	: Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System
SF-36	: Short Form Health Survey-36 (Kısa Form-36)
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SSZ	: Sülfasalazin
TSH	:Tiroid stimülan hormon
TİE-2	: Tyrosine-protein kinase reseptör
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Analog Skala
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VPF	:Vasküler permeabilite faktörü
vWf	: Von-Willebrand faktörü
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR-1	: VEGF Reseptör
WPBs	:Weibel-Palade cisimciklerin

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA), nedeni bilinmeyen, kronik, otoimmün, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. RA tipik olarak periferik, sinovyal eklemleri etkiler. Tüm dünyada, ortalama %0.5-1 ile en sık görülen inflamatuvar artrit (1). RA'nın ana inflamasyon bölgesi sinovyal membrandır. İnflame sinovyal dokunun (pannus) oluşumunda ve devamında anjiogenez önemli bir rol oynamaktadır (2). RA'da yeni kan damarlarının oluşumu sonucu artan endotelial yüzey ile sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve diğer inflamatuvar uyarıların üretim kapasitesi artar. Yeni damar oluşumu, inflamasyonun devamı ve pannusun oksijen ve besin desteğinin devamlılığı için gereklidir (3).

İnflame, giderek büyüyen sinovyal doku, kemik ve kartilaj ile sinovyal ara yüzeyde, lokal invaziv özellik gösterir. Bu destrüktif bölge RA'daki kemik erozyonlarını oluşturur. RA'da, anjiogenezin pannus dokusu artışının ve invazyonunun devamında kilit noktası olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hastalığın seyri boyunca, eklem destrüksiyonunda çok önemli rol oynar (4, 5, 6).

Hipoksi ve eklem inflamatuvar sitokin ortamı anjiogenez artırır. Bu anjiogenetik fenomen, romatoid sinovyumdan salınan çok sayıda proanjiogenik moleküllerle stimule edilir. Bunlar vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve angiopoietin ailesinin üyeleri temel pro-anjiogenik faktörlerdir (angiopoietin -1, 2 ve tie-2 (angiopoietin reseptörü)) (7).

VEGF'in etkileri, endotelial hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve damar permeabilitesinde artıştır. VEGF, esas olarak endotelial hücrelerce eksprese edilen VEGFR-1 ve VEGFR-2 adındaki iki tirozin kinaz reseptörüne bağlanır. Angiopoietinler ve reseptörü olan tie-2 yeni tanımlanmıştır. Angiopoietin-1, yeni şekillenen damarların stabilizasyonunu ve maturasyonunu desteklemek için VEGF ile sinerjistik olarak çalışır. Angiopoietin-2'nin, endotelial hücreleri VEGF'in etkilerine karşı sensitize eden Angiopoietin-1'in doğal bir antagonisti olduğu düşünülmektedir (7).

Romatoid artrit, MRG erken dönemde tanı ve hastalık aktivitesini değerlendirme açısından konvansiyonel radyografilere göre çok daha üstündür. Bu yöntemle, eklem yada tendon kılıflarındaki vaskülerite artışına bağlı hiperemi, sinovit/pannus, tenosinovit, kemik ödemi ve erozyon gibi değişiklikler en erken dönemde görüntülenebilir (8, 9, 10).

Dinamik kontrastlı MRG, intravenöz kontrast ajan verildikten sonra sinovyumun alım oranına bağlı ölçümler verir. Ölçümler, eklemdaki inflamatuvar aktiviteyi yakından yansıtmaması beklenen vaskülerite ve kapiller permeabilite gibi inflamasyonun altında

yatan fizyolojisine bağılıdır. MRG'deki ölçümlerin, inflamasyonun klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histolojik ölçümleri ile korele olduğu, eroziv progresi öngördüğü ve tedavinin çeşitli tiplerine hızla cevap verdiği gösterilmiştir. Bu sebeple, hastalık aktivitesinin, progresyonun ve tedaviye cevabın ölçümünde iyi sonuçlar vermesi beklenmektedir (11, 12, 13).

Bizim çalışmamızın amacı, RA'lı hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin, el-el bileği kontrastlı dinamik MR görüntülemesiyle, sinovyal membranın sinyal yoğunluğundaki değişiklikleri ve eş zamanlı olarak VEGF gen ekspresyonu düzeyini, anjiogenik faktörlerin (VEGF, angiopoietin-1 ve angiopoietin-2, angiopoietin reseptör(tie-2)) serum konsantrasyonlarını karşılaştırmaktır. Ayrıca dinamik kontrastlı MRG ölçümleri ile serum anjiogenik faktörleri hem birbiriyle, hem de RA hastalık aktivitesinin klinik ve diğer laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisini incelemektir.

II. GENEL BİLGİLER

1. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen, özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik olarak tutan, eklem dışı tutulumun da eşlik edebildiği kronik, multisistemik bir hastalıktır. İnflamatuvar artritler arasında en sık görülendir. Hastalık eklem sinovyasında inflamasyonla başlar. Zamanla sinovya da pannus formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformitelerine yol açar. Sıklıkla dalgalanmalarla seyreder ve tedaviye rağmen kronikleşerek progresif eklem destrüksiyonu, deformite, disabiliteye neden olabilir. Sonuçta hastanın günlük yaşam kalitesi etkilenir (1, 14, 15).

1.1. EPİDEMİYOLOJİ

RA, bütün dünyada genel nüfusun %0.5 - 1'ini etkiler. Dünyanın her yerinde ve bütün ırklarda görülebilir. Kadınlarda, erkeklere göre daha sık olup, kadınların erkeklere oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır. Hastalık her yaşta görülebilse de en sık 35-50 yaş arasında görülür (1, 14, 16).

1.2. ETYOLOJİ

RA'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, infeksiyöz etkenler ve otoimmünite üzerinde en çok durulan olası nedenlerdir (1).

Genetik Faktörler

RA'da aile çalışmaları, genetik bir yatkınlık olduğuna işaret etmektedir. Genetik faktörlerin önemini vurgulayan en önemli örnek, monozigot ikizlerinden biri hastalandığında diğer ikizde de hastalığın görülme oranı %30-50 arasındayken, genel toplumda bu oran %1 olup, RA' lı bir hastanın dizigot ikizinde hastalık gelişme riski ise %2-%5 gibi oranlara düşmektedir (1, 15).

Sınıf II Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) yüzey moleküllerinin yapısı, RA'ya yatkınlık ve hastalık şiddeti üzerine etkili olmaktadır. RA' lı hastaların %70' inde HLA-DR4 bulunur. Bu oran kontrol grubunda %30' dur (1, 14). RA'nın HLA-DR4 ve -DR1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA-DR4'ün alt gruplarından HLA-DRB1*0401,-*0404,-*0408 RA ile ilişkili alellerdir. RA'da HLA-DR5, HLA-DR2, HLA-DR3 ve HLA-DR7'nin de hastalık riskini azalttığı ileri sürülmüştür (14,16).

RA hastalarındaki VEGF gen polimorfizmi, bir çok çalışmada değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Kore Cumhuriyetinde yapılan 140 RA hastası ve 149 kontrolden oluşan bir çalışmada birçok haplotip RA ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma

sonucunda VEGF geninin 936 pozisyonundaki polimorfizm RA gelişimi ile ilişkili olduğu ve VEGF geninin yatkın haplotipinin taşıyıcılarında RA'nın daha erken yaşlarda başladığı gözlenmiştir. Fakat bu bulgular daha sonra yapılan çalışma da tekrarlanmamıştır (7, 18).

cinsiyet ve hormonal etkenler

RA, kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Kadın/erkek oranı 2-4/1 arasında değişmektedir. Cinsiyet farklılığının temeli tam bilinmemekle birlikte muhtemelen hormonal durumun immün fonksiyon üzerine etkileri ile ilişkilidir. Kadınlarda RA gelişim riski, yaşamları süresince menarşdan menopoza kadar üretkenlik siklusunun farklı dönemlerinde değişkenlik gösterir (1, 17).

İnfeksiyöz ajanlar

Bugüne kadar RA etyolojisinde rol oynayan ajanlar içerisinde enfeksiyöz nedenler üzerinde çok durulmuş ancak yapılan araştırmalarda RA'lı hastaların sinovyal doku ve eklem sıvısında özgün veya spesifik organizma izole edilememiştir. Mikoplazmaların, Parvovirüs B19, retrovirüsler, Epstein Barr virüs(EBV), mikobakterilerin ve Rubella virüsünün RA da etyolojik rolleri üzerinde durulmuş ancak yeterli kanıtlar elde edilememiştir (1,17). Bu mikroorganizmaların içerisinde ilk kuşku edilen ve üzerinde çok çalışılan EBV'dir, çünkü RA'lı hastaların bir kısmında EBV antijenine karşı serum antikorları ve periferik kanda EBV ile enfekte B hücreleri saptanmıştır (19).

Otoimmünite

Değişmiş immün yanıtın RA'daki self antijenleri yönettiği düşüncesi, romatoid faktör (RF)'ün keşfedilmesi ile ileri sürülmüştür. RF, immünoglobulin G (IgG) molekülünün kristalize parçasındaki (Fc) antijenik belirleyicilere karşı oluşan otoantikor olduğunun anlaşılması, RA'nın otoimmün bir hastalık olduğu kavramını ortaya koymuştur (1, 20). RA'da, otoimmüniteyi RF'nin yanı sıra birçok otoantijen de etkilemektedir.

Romatoid artrit otoantijenler;

- Sitrüline edilmiş peptidler
- Kartilaj antijenleri (Tip II kollajen, Glikoprotein 39 (Gp39), Kartilaj bağlayıcı protein, Proteoglikanlar, Aggrekan)
- Sitruiline edilmiş peptidler
- Glukoz-6-fosfoizomeraz
- HLA-DR (QKRAA)
- Isı şok proteinleri
- Ağır zincir bağlayıcı protein

- Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein-A2 (HnRNP-A2)
- İmmünoglobulinler (IgG)

Sigara, diyet ve meslek RA ile ilişkili olduğu düşünülen çevresel faktörlerdendir. Tüm potansiyel çevresel tetikleyiciler arasında, RA gelişimi ile net bir şekilde ilişkili olan tek faktör sigara içilmesidir (1).

1.3. PATOLOJİ VE PATOGENEZ

RA patogenezinde humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. RA, esas olarak sinoviyumun inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Mikrovasküler hasar ve sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artış, romatoid sinovitteki en erken lezyon olarak tanımlanmıştır.

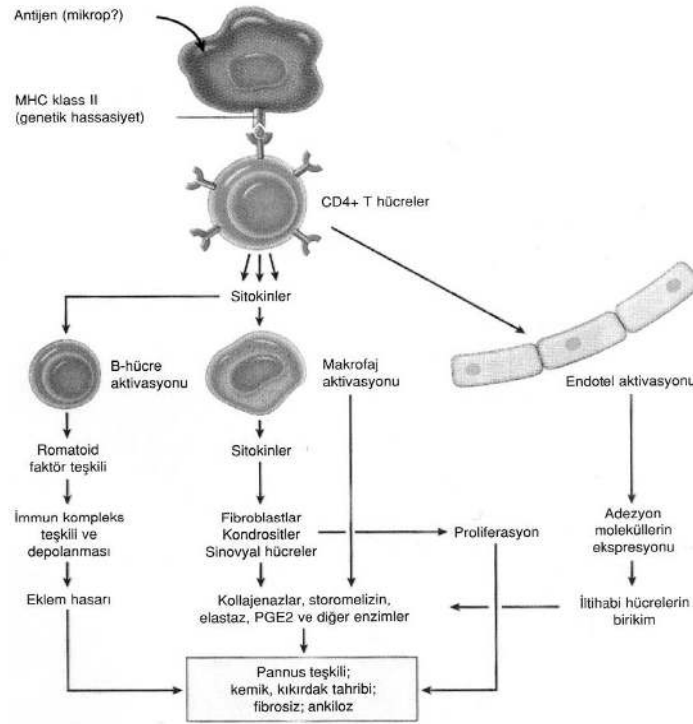
Anatomik olarak, normal sinovya iki tabakadan oluşur. Eklem aralığına bakan 1-2 hücreden oluşan bazal membransız ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. Subintimal tabakada daha çok kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunur. İntimal tabakada iki major hücre tipi bulunmaktadır. Bu hücreler Tip A (makrofaj benzeri) ve Tip B (fibroblast benzeri) sinoviositlerdir. Makrofaj yapısındaki sinoviositler, Fc reseptörü içerirler ve fagositoz yapma yeteneğindedirler. Bu hücreler ayrıca, yüzeylerinde HLA sınıf 2 moleküllerini de taşırlar ve kemik iliği kökenlidirler. Fibroblastlar ise mezansimal kökenlidir. Hastalık başlangıcında her iki hücrede artış olur ancak kronikleştikçe fibroblast artışı belirginleşir (1, 17, 21).

İmmün cevabın erken ve en önemli komponenti T lenfositler ve özellikle CD4+ hafıza hücreleridir. Bu hücreler, genelde postkapiller ve venüller etrafında, HLA-DR pozitif makrofaj ve dendritik hücrelere yakın pozisyonda bulunur. CD8+T lenfositler ise daha az sayıda ve tüm dokuda yaygın haldedir (1).

RA patogenezinde, başlangıç stimülüs bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. Antijen sunucu hücre yüzeyindeki HLA molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid, T hücre reseptörü tarafından tanınmakta ve oluşan bu kompleks T hücrelerini uyararak sitotoksik yanıt, sitokin salınımı ve otoantikor yapımı gibi çeşitli efektör yanıtların başlamasını sağlamaktadır (1, 13, 14).

Aktive olan CD4+ hücreler interferon gama (IFN- γ) ve interlökin 2 (IL-2) gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ , monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) salgılanır.

IFN- γ ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. MHC sınıf II ve Fc reseptörleri tanımlamaya başlarlar. IFN- γ , kollajen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir. Buna rağmen RA'lı hastaların sinovyal sıvı ölçümlerinde IFN- γ düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. IFN- γ ile TNF- α 'nın birbirlerine zıt etkileri vardır. IFN- γ 'nın RA'lı hastalarda düşük saptanmasının nedeni TNF- α 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (1). Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek Ig ve RF salgırlar. Salgılanan Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immün 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 fagosite ederek doku hasarına neden olan prostoglandin (PG), lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar (1).



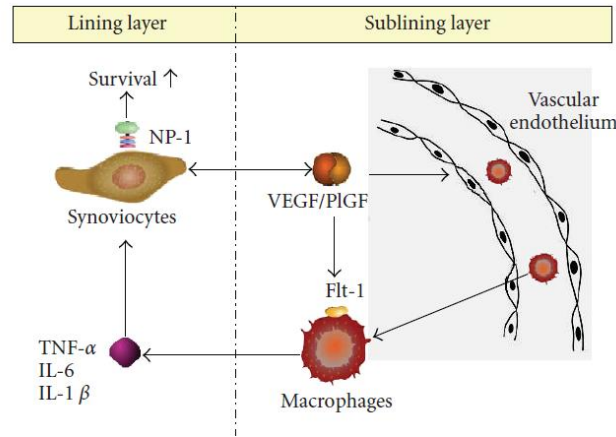
Şekil 1: Romatoid Artrit'in immünopatogenezi.

RA'da, sinovya da sitokinlerin düzeyleri artar. En belirgin artışlar, TNF- α ve IL-1'de görülür. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, anjiogenezi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini arttırırlar. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici

faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) gibi sitokinlerin de önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Ortamdaki IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, PG, TGF-beta sinovyal makrofaj ve fibroblastlardan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırır (1).

İnflamasyon-Anjiogenez İlişkisi

İnflamatuar mediatörler ile anjiogenez karşılıklı etkileşim içindedir. Aralarında inflammatuar bir sikluseden söz edilebilir. Ya doğrudan neovaskularizasyonu indükler ya da VEGF bağımlı yollar ile etkisini gösterirler. Sinoviyositlerden eksprese edilen VEGF, vasküler endotel hücrelerini aktive eder, anjiogenez indükler ve vasküler permeabiliteyi artırır. Aktive vasküler endotel hücreleri ile temas eden veya VEGF / VEGF-Flt1 aracılığı ile aktive olan makrofaj hücrelerinden, TNF- α , IL-1, IL-6 salınımı artar. TNF- α ve IL-1 sinoviyositlerin VEGF salınımını artırır, artan VEGF makrofaj mediatör salınımını artırıcı yönde uyarır. VEGF, sinoviyositteki nöropilin-1'e (NP-1) bağlanarak apoptozu önler ve sağ kalımını artırır. Sinovyal hiperplazi gelişir. Daha çok VEGF salgınır. Bu inflammatuar siklusu güçlendirir. RA eklemünde, sinovyal hiperplazi, anjiogenez ve kronik inflamasyon ile sonuçlanır (22, 23).



Şekil 2: Romatoid Artrit İnflamasyon-Anjiogenez İlişkisi

Bu dönemde ışık mikroskobu ile yapılan incelemede; sinoviyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi; mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskularizasyon gibi fokal ve segmental damarsal değişiklikler; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır. Sinoviyumda, kan damarlarındaki artışla toplam endotel yüzey artacağından, bu süreç inflammatuar lökosit migrasyonunun sürekliliği ile sonuçlanmaktadır (14,15, 21).

Giderek büyüyen sinovyal dokunun artan oksijen ve metabolik gereksinimi, sinovyum içinde hipoksik alanlara yol açar ve sinovyal kan damarlarının sayı ve yoğunluğunda kompensatuvar bir artışı gerektirir (1, 4, 7).

Oluşan hipoksik ortam ve aktive olan sinovyal doku makrofajları ile diğer hücreler (endotel hücreleri, sinovyal fibroblast, perisit, monosit/makrofaj, T ve B hücreleri gibi hücreler) tarafından üretilen anjiogenik mediatörler başlıca RA ile ilişkili neovaskülarizasyonda görev yapmaktadır. VEGF ve angiopoietin ailesinin üyeleri (angiopoietin -1, 2, ve tie-2 (angiopoietin reseptörü)) temel pro-anjiogenik faktörlerdir. VEGF anjiogeneizde merkezi role sahiptir (7).

Hastalığın kronik fazında sinovyal tabakada hücre infiltrasyonu, özellikle tip A ve tip B sinovyal hücrelerde artma olmaktadır. Hücre artışı sonucu villöz oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşur. RA'nın karakteristik bir özelliği sinovyal aralıkta kıkırdak ve kemikte lokal olarak invaziv özellik gösteren pannus dokusudur. Pannusun etkili olduğu alan kıkırdak ile kemiğin birleştiği bölgelerdir. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollajenazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte erozyonlar başlar. Pannus kartilajı harap ederken, eklem aralığı gittikçe daralır. Ayrıca subkondral kemik boyunca da ilerler ve bu bölgede yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Eklem kıkırdağının, subkondral kemiğin ve periartiküler yumuşak dokuların ilerleyici yıkımı esas olarak uzun süreli RA'nın karakteristik deformitelerini oluşturmak için birleşir (1, 21, 24). İnflamatuvar pannus oluşumunda ve devamında, kıkırdak hasarı oluşumunda anjiogenezis tamamlayıcı roldedir (2, 4).

1.4. ROMATOİD ARTRİT' İN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Başlangıçta, hastaların yaklaşık üçte birinde belirtiler bir ya da birkaç eklem ile sınırlı iken zamanla tutulan eklem sayısı artar. Hastalığın başlangıcı ve seyri, hastadan hastaya farklılık gösterir.

Başlangıç tipleri

Sinsi Başlangıç

RA, genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Hastaların % 55 ile % 65'i bu şekilde başlar. Başlangıç semptomları, sistemik veya artiküler olabilir. Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, yaygın kas-iskelet sistemi ağrıları ilk, spesifik olmayan yakınmalardır. Başta, elin küçük eklemleri ve el bilekleri, dizler ve ayaklar olmak üzere bir çok eklemi simetrik olarak etkiler. Ancak bazı hastalarda asimetrik başlayıp simetrik tutuluma doğru gelişme gösterebilir (14, 25). Sabah tutukluğu ağrıdan önce veya birlikte

olabilir ve en az 30-45 dakika devam eder. Hastalarda, çok düşük dereceli ateş, kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı da gözlenebilir (25).

Akut veya Subakut Başlangıç

Hastaların % 8 ile 15'inde akut başlangıç görülür. Birkaç gün içinde gelişen akut bir tablo söz konusudur (15, 25). Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır. Seyrek olarak akut monoartiküler başlangıç görülebilir. Teşhis koymak atipik seyri nedeniyle zor olabilir (15).

Hastaların %15 ile %20'sinde subakut başlangıç vardır. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkar. Sistemik komplikasyonlar sinsi başlangıca göre bu grupta çok daha fazladır (25).

1.4.1. RA' da Eklem Tutulumu

RA, tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. Hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF), el bilekleri ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve ardından dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibuler eklem (TME), sternoklaviküler eklem ve krikoaritenoid eklemler de tutulabilir. Boyun (özellikle de C1-C2 eklemi) dışında genellikle omurga tutulumu olmaz (25, 17).

Başlangıçta, eklem tutulumuna ait bulgular silik ve subjektif olabilir. Ağrı, şişlik ve hassasiyet iyi lokalize edilemeyebilir. Bir saatten fazla süren sabah tutukluluğu inflamatuvar artritini değişmeyen bulgusudur ve inflamatuvar olmayan eklem hastalıklardan ayırt etmeyi sağlar. Sabah tutukluğuna, sinoviyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesi ile ilgilidir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır (25, 14)

Klinik olarak, sinovyal inflamasyon şişlik, ısı artışı, hassasiyet, ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar. Ancak inflamasyonun bir diğer belirtisi olan kızarıklık genellikle gözlenmez. (25, 14)

El ve El bileği

RA' de en sık tutulan eklemler el bileği eklemleri, metakarpofalangeal eklemler (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerdir. Distal interfalangeal (DİF) eklemlerde tutulum görülmez.

El bileklerinin sinoviti, RA'nın hemen hemen değişmez bir özelliğidir. El bileklerinde erken dönemde ulnar stiloid çıkıntıda şişlik ve ekstansiyon kısıtlanması görülebilir. Triangular ligamanın zayıflaması, bileğin volar yüze kaymasına neden olur.

Hastalığın ilerlemesi, el bileğinde eklem aralığında azalma, kayıp yada ankiloz ile karakterizedir (15).

MKF eklemlerde volar subluksasyon ve ulnar deviasyon karakteristiktir. Ulnar deviasyonu kompanse etmek için el bilekte radial deviasyon gelişir.

Hastalığın başlangıcında, PİF eklemlerinin sinoviti parmak görünüşünün mekiksi (fusiform) olmasına yol açar. Zamanla PİF eklemlerde kollateral ligaman desteğinin azalmasına bağlı olarak çeşitli deformiteler gelişir. Boutonniere deformitesi (düğme iliği deformitesi), 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, DİF eklemlerde hiperfleksiyon ortaya çıkar (15, 17).

Eklemler dışında fleksör ve ekstansör tendon tutulumları da sık görülür. El bileğindeki dorsal şişlik, ekstansör kas tendonlarının tenosinovitinin bulgusudur ve hastalığın erken dönem bulgularında birisidir. Parmakların fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri sırasında avuç içinde krepitasyon hissedilmesi fleksör tenosinovit bulgusudur. Tekrarlayan tenosivit sonucu tendon rüptürü izlenebilir (15, 25).

Elin romatoid tutulumunun en ciddi sonucu rezorptif artropatidir. Kemiklerde ciddi rezorbsiyon vardır ve bu tutulan falanksların diafizleri boyunca yayılır. Parmaklar kısalmış görünür ve ciltte yoğun kıvrımlar vardır. Falankslar birbiri içine retrakte olabilir, teleskop parmak görünümü ortaya çıkar (25).

1.4.2. RA' da Eklem Dışı Tutulum

Romatoid Nodüller; RA'lı hastaların %20-30'unda görülür. RF pozitif olgularda daha siktir ve hastalık aktivitesi ile paralellik göstermektedir. Genellikle eklem çevresi yapılarında, ekstansör yüzlerde ya da mekanik basınca maruz kalan bölgelerde bulunurlar. Çoğunlukla sert, ağrısız, alttaki periosta yapışık, değişik çapta nodüllerdir (14, 25).

Pulmoner Tutulum; Plevral tutulum en sık görülen tutulumlardan biridir ve genellikle asemptomatiktir. Parankimal pulmoner nodüller seropozitif hastalarda görülür. Pnömokonyozu olan hastalarda ortaya çıktıklarında diffüz nodüler fibrotik bir süreç (Caplan sendromu) gelişebilir (14, 25).

Kardiak Tutulum; En sık kardiyak tutulum perikardit şeklindedir. Genellikle asemptomatiktir ya da hafif seyirlidir(14, 25).

Göz Tutulumu; En sık görülen göz tutulumu keratokonjonktivitis sikkadır(%10-35). Episklerit ve skleritis RA'lı hastaların %1'inden azında ortaya çıkar (17, 25).

Renal Tutulum; RA'da böbrek, direkt olarak nadir tutulmaktadır. Düşük derecede membranöz nefropati, glomerulonefrit ve amiloidoz görülebilir (25).

Nörolojik Tutulum; Periferik tuzak nöropatileri sık görülür. En sık görülen karpal tünel sendromudur. Santral sinir sistemi tutulumu daha nadirdir. Atlanto-aksial eklem tutulumunda baş-boyun ağrısı, myelopati bulguları olabilir (14, 15, 25).

Vaskülit; Sistemik vaskülit RA'da nadirdir. Daha çok ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki damarlarda belirgin olmak üzere küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Klinik olarak vaskülitler; distal arterit, cilt ülserleri, periferik nöropati, iç organ arteriti, palpabl purpura formlarından birine uyar. Küçük damar vaskülit sıklıkla cildi ve tırnak yatağını tutar (15, 25).

1.5. LABORATUVAR BULGULARI

Romatoid artrit kesin tanıyı koyduracak özel bir laboratuvar testi yoktur, ancak çeşitli ve özgün olmayan laboratuvar bulguları mevcuttur.

1.5.1. Akut Faz Reaktanları

Vücudumuzda sistemik bir inflamasyon geliştiğinde, pro-inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle, karaciğerden, akut faz proteinleri sentezlenerek dolaşıma salınır. Yalnızca RA gibi otoimmün romatolojik hastalıklarda değil, enfeksiyonlar ve malignitelerde de akut faz proteinlerinin serum düzeyleri yükselir. Yani, akut faz proteinleri herhangi bir patoloji için özgün olmayan, ancak inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. RA düşünülen bir olguda, akut faz yanıtlarının yüksekliği, tanıyı destekler. RA tanısı kesin olan bir hastada da hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtın takibinde kullanılır (26).

C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz proteinlerinin prototipidir. Presipitasyon ve aglütinasyon tekniğine dayalı ilk geliştirilen CRP tayin metotlarında, CRP'nin duyarlılığı düşüktü ve kantitatif limiti yüksekti. Ancak özgül antikorların geliştirilmesiyle yüksek sensitif CRP (HsCRP) denen bir kavram ortaya çıkmış ve ölçümlerin duyarlılığı artmış ve saptanabilir alt limit düşmüştür. CRP'nin serum konsantrasyonu, inflamatuvar uyarıyı takiben doku hasarının miktarı ile orantılı olarak hızlı bir artış gösterir (25). CRP'nin hastalık aktivitesi açısından ESH'dan daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir. Yüksek seviyelerde seyretmesi ve düşmemesi eklem yıkımı ve eroziv hastalığın göstergesidir (15, 25).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH, akut faz proteinlerinin artışı yansıtan indirekt bir parametredir. İnflamatuvar durumda serumda miktarı artan akut faz proteinleri, kanın elektrik yükünü değiştirerek eritrositlerin çökme hızını artırırlar. ESH yaşla artar. 50 yaş altında; erkekte 15 mm/saat, kadında 20 mm/saat, 50 yaş üstünde erkekte; 20 mm/saat, kadında 30mm/saat'in altındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir. ESH plazma protein konsantrasyonlarından ve eritrositlerin morfolojilerindeki değişiklikten etkilenir. CRP'ye göre daha geç yükselir ve daha geç normale döner (17, 26).

1.5.2. Hematolojik Bulgular

- ***Hemoglobin ve Hematokrit:*** RA' lı hastalarda anemi %50 oranında görülür. Ortalama hemoglobin konsantrasyonu 10 mg/dl' dir. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi en sık nedendir (15). Aneminin düzeyi hastalık aktivitesi ile orantılıdır (14, 28)
- ***Lökositler:*** Hafif lökositozla beraber normal beyaz küre dağılımı mevcuttur.
- ***Trombositoz:*** Hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında belirgin bir ilişki söz konusudur (15).
- ***Eozinofili:*** Eozinofili şiddetli sistemik hastalığı yansıtır (15).

1.5.3. Biyokimyasal Testler:

- ***İmmünoglobulinler;*** gamaglobulinler (IgG, M ve A) artar (27).
- ***Serum proteinleri;*** serum albumin düzeyleri, akut faz cevabı olarak azalmış üretim nedeniyle düşük bulunur; α -2 globulin ve fibrinojen artışı RA' ya özgü değildir bütün enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda da görülebilir (27).
- ***Karaciğer fonksiyon testleri;*** alkalen fosfataz seviyeleri normal veya hafif artar (27).

1.5.4. Sinovyal Sıvı Analizi:

İnflamatuvar artrit varlığını doğrulamada yararlıdır ancak bulgulardan hiçbiri özgün değildir. Viskozitesi azalmış, protein içeriği artmış ve glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır. Beyaz küre sayısı 5000-50,000/ μ L arasında olup polimorfonükleer lökositler baskındır (14, 25).

1.5.5. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular:

Romatoid Faktör (RF):

Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesine karşı gelişen antikorlardır. RF'ler; IgM, IgG, IgE ve IgA yapısında olabilirler. Rutin laboratuvar incelemelerinde bakılan IgM yapısındaki RF'dir (20, 29, 30).

RF, RA tanı kriterlerine alınmış tek serolojik kriterdir (31). RA'lı hastaların %70-80'inde RF pozitifliği saptanır. RF, sağlıklı kişilerin yaklaşık %5'inde pozitif bulunur. Genel popülasyonda romatoid faktörün sıklığı yaş ile artar ve 65 yaşın üzerindeki kişilerin %10-20'sinde test pozitifdir (14). Ek olarak, RA'nın yanı sıra başka romatizmal olan ya da olmayan hastalıklarda RF varlığı saptanabilir ve RF titresi RA'da olduğundan daha düşüktür. Bu nedenle serum RF titresindeki artış RA tanısı için daha spesifiktir (20).

Romatoid Faktörün pozitif olduğu hastalıklar:

Romatizmal hastalıklar; RA, SLE, skleroderma, mikst konektif bağ doku hastalıkları, sjögren sendromu, juvenil romatoid artrit, psöriatik artrit, gut

Viral enfeksiyonlar; AIDS, enfeksiyöz mononükleaz, hepatit, influenza, aşılama

Paraziter enfeksiyonlar; Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis,

Kronik bakteriyel enfeksiyonlar; Tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella

Kanserler; Lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası

Diğer hiperglobulinemik durumlar; Kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz

RA 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. RF varlığı prognostik açıdan önemlidir. 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 (14, 20).

RF'nin klasik yöntemlerle saptanamadığı hastalar seronegatif RA olarak kabul edilmektedir. Bazı seronegatif hastalar takipleri sırasında seropozitifliğe dönüşebilir. Seronegatif RA'lı hastalarda sinovit daha hafif olmakta ve eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir (20).

Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları (Anti-CCP):

Romatoid artritte RF'den ayrı olarak başka otoantikorlarda tespit edilebilmektedir. Bunlar arasında antiperinükleer faktör (APF), antikeratin antikor (AKA) ve anti-fillagrin antikoru sayılabilir. Yapılan araştırmalarla, AKA ve APF' nin, keratin filamentleriyle ilgili sitrülinlenmiş bir protein olan fillagrine karşı reaksiyon verdiği gösterilmiş ve takiben bu antikorlar antifillagrin (AFA) antikorları olarak adlandırılmıştır. Bu otoantikorlar, içeriğinde aminoasit sitrülin içeren antijenik yapıları bağlarlar (32, 33). Sitrülin

rezidülerinin RA otoantikorları tarafından tanınan antijenik determinantların temel kısımları olduğu gösterilmiştir (34).

Siklik sitrillenmiş 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-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) olarak adlandırılmıştır (35).

Siklik sitrülün içeren peptid'e (CCP) karşı oluşan bu antikorlar, RA için oldukça spesifik bir markerdir. Çalışmalarda Anti-CCP otoantikorlarının RA tanısı için özgüllüğü %91-98, duyarlılığı ise %41-67 oranında değişmektedir (36, 37). Ayrıca Anti-CCP antikorlarının eroziv artrit gelişimi ve radyolojik hasar ile de ilişkili olduğu ve erken RA'nın teşhisinde kullanılabilecek bir test olabileceği bildirilmiştir (38, 39, 40).

Anti-CCP erken RA'nın ayırıcı tanısında kullanılabilir ve bu test erken dönemde progresif eklem hasarı riski olan RA'lı hastaların belirlenmesinde değerlidir (14).

Romatooid artritli hastalarda kalpastatin, spliceosome komponentlerine (RA-33) ve bilinmeyen bir antijen olan Sa'ya karşı antikorlar gibi çok sayıda otoantikorlar da bulunabilir (14).

1.6. ROMATOİD ARTRİT'DE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

1.6.1. Direkt Radyografi

Konvansiyonel X ışını görüntülemeleri hastalığın tanısı, takibi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemlidir. RA tanısı ile izlenen her hastada temel görüntüleme olarak el ve ön ayak AP grafipleri alınmalıdır. Bu yöntem güvenilir, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntemdir. Direkt radyografi ile kemik yapılarıdaki hastalığın görece geç ortaya çıkan erozyon, eklem aralığında daralma, osteopeni, kist, eklem subluksasyonu, diziliminde bozulma, ankiloz ve skleroz gibi değişiklikler saptanabilir. Buna karşın sinoviyum ve diğer yumuşak dokular hakkında fazla bilgi vermez. Ancak hipertrofiye uğramış sinoviyum nedeni ile şişlik, yumuşak doku planlarının kaybı ve eklem içi efüzyon artışı saptanabilir (41, 42, 43). Konvansiyonel grafiplerde, RA'da oluşan kemik hasarları sık tutulan el ve ön ayak eklemleri için geliştirilmiş skorlama sistemleri ile derecelendirilebilir. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır. Sonradan Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir. Van der Heijde, Sharp skorlamasının modifikasyonudur. El, el bileği ve ayak için daha geniş çapta skorlama yapar (range 0 – 10). Yapısal

değişimlere karşı hassastır. Etkin bir şekilde uygulanması deneyim gerektirir ve çok zaman alır (44, 45).

1.6.2. Ultrasonografi

Eklemi oluşturan yumuşak dokular kapsamında eklem sıvısı, eklem kartilajı, ligamanlar, yağ dokusu ve benzer yumuşak doku elemanları bulunur. Direkt grafi yumuşak doku değişiklikleri konusunda ayrıntılı bilgi vermede kısıtlıdır. Bu nedenle yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme iyi birer seçenek olmuştur. Ultrasonografi, yumuşak dokuların ve yeni teknolojik gelişmeler ile küçük eklemlerin görüntülenmesine olanak verir. USG çok yönlü görüntüleme sağlar, iyonize radyasyon içermez ve MRG'ye göre daha ucuzdur. Klinikte hasta başında kolayca uygulanabilir. RA'da sinoviyumda veya tendonda kalınlaşma, eklemdaki destrüktif değişiklikler USG ile saptanabilir (41, 46). Doppler USG inceleme eklem ve yumuşak dokulardaki enflamasyona bağlı kan akımındaki değişiklikleri saptayarak sonografinin başarısını artırır. Power Doppler USG inceleme, düşük hızda kan akımını ve küçük damarları değerlendirmede uygun yöntemdir. (41, 47) RA'da sinovyal membran inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmede power doppler USG ve standart yöntem olarak dinamik MRG ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada, her iki yöntemin sonuçları arasında yakın korelasyon elde edilmiştir (48). Ancak USG'nin kullanıcının değerlendirmesine bağlı olması, kemik iliği ödemi ve erozyonları tesbit etmede MRG kadar sensitif olmaması dezavantaj oluşturmaktadır (11, 46)

1.6.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kortikal ve trabeküler kemiğin daha iyi izlenmesini sağlar. Direkt radyografi ile eklem aralığındaki daralma ve erozyonların ayırt edilemediği durumlarda BT daha yararlıdır. Servikal bölge tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak iyonize radyasyon içerir ve yumuşak doku değişikliklerini göstermede MRG ve USG kadar yararlı değildir (41, 49).

1.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MR görüntüleme; X Ray, BT gibi görüntüleme yöntemlerine göre yumuşak dokuyu ve eklem içindeki sıvıyı görüntüleme yeteneği olması nedeniyle avantajlıdır (50). Ayrıca eklem yapılarının üç boyutlu olarak ortaya konması, iyonize ışınlama gerektirmemesi, kontrast madde uygulaması yoluyla RA'daki yangısal değişikliklerin aktivitesinin değerlendirilmesine imkan sağlar.

Eklem effüzyonu, akut sinovitis, pannus, sinovyal kılıf effüzyonu ile karakterize olan inflamatuvar değişiklikler MR'da görüntülenebilmektedir. Özellikle Gadolinium gibi

kontrast ajanlar kullanıldığında sinoviyal inflamasyon yağdan kolaylıkla ayırt edilebilir İntravenöz kontrast kullanıldığında inflame sinoviyum komşu kemik ödeminde ve eklem efüzyonundan da ayırt edilebilir (41, 50).

Erken dönem romatoid artritte ortaya çıkan sinovit, kemik erozyonları veya osteitin tespitinde ve takibinde MRG'nin direkt grafiye ve klinik muayeneye göre daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (50, 51, 52).

RA patogeneğinde, ilk olarak genellikle sinovit gelişir ve bunu sıklıkla kemik iliği ödemi ve son olarak da kemik erozyonları takip eder. Sinovit yokluğunda kemik ödemi ender görülür. Kemik hasarı sinovitin derecesi ile orantılı olarak oluşur. MR görüntüleme ile sinovit ve kemik ödeminin saptanması kemik erozyonu gelişiminin habercisi olarak değerlendirilmiştir (50, 53, 54). MR görüntüleme ile saptanan kemik ödemi tek başına ileride gelişecek erozyonun belirleyicisidir, RA'da kemik ödemi saptandığında aynı yerde 1 ve 6 yıl sonra MRG'de erozyon oluşumu için 6 kat artmış risk saptanmıştır (55). Sonuçta RA'da erken dönemde sinovitin değerlendirmesi hastalığın erken tanısı, erken evrede hastalıkta tedavi kararını etkileyen prognoz öngörüsünde ve tedaviye yanıtın takibinde önemli bir parametredir.

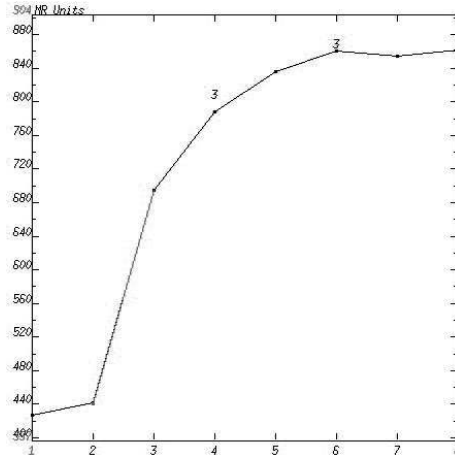
MR görüntülemenin, RA'lı hastalarda inflamatuvar aktivite ve eklem destrüksiyonunu ölçme potansiyeli vardır. Sinovit miktarı, kemik iliği ödemi ve kemik erozyonları seri ölçümler için uygundur. Romatoid artrit klinik deneylerindeki sonuç ölçümleri (OMERACT), romatoid artrit manyetik rezonans görüntüleme sistemi (RAMSIS) tüm bu özelliklerin basit ve tekrarlanabilir skorlamasını mümkün kılmaktadır. Alternatif olarak, sinovyal hacim direk ve hızlı olarak yarı otomatize sistemler kullanılarak da ölçülebilir (11). MR görüntüleme ile yapılan bir çok çalışma hastalık başlangıcında yüksek eklem sinovit skoru, sinovit volümü ile hastalık aktivitesi ve uzun süreli eroziv eklem hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53, 55, 56, 57).

Dinamik MRG;

Dinamik kontrastlı MRG, kontrast maddenin uygulanması sırasında ve sonrasında her birkaç saniyede bir hızlı çekimlerle sekans halinde görüntülerin elde edilmesine dayanır. Kontrastlı görüntülerde sinovyal membranın sinyal yoğunluğundaki zamana bağımlı değişikliklerin kaydı yapılarak daha sonra bu görüntüler sinovyal yayılımın zaman çizgisinin analizine olanak verir (11, 50).

Sinyal zaman eğrisi üç fazlıdır. İlk faz dokunun permeabilite ve perfüzyonuna bağlı eğrinin eğimini gösterir. İkinci faz dokudaki kontrastın maksimum tutulumunu, son fazda dokudan kontrastın yıkanmasını gösterir. Yayılım eğrisinden yapılan ölçümler çeşitli

fizyolojik parametrelere sensitiftir; sinovyal vaskülarite ve kapiller permeabilite gibi. Bundan dolayı sinovyal inflamasyonun ve hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak kullanılabilir (11, 50).



Şekil 3: Sinyal intensite-zaman eğrisi

Gadolinium–diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA), paramagnetik bir kontrast ajandır, plazmada hiçbir şeye bağlanmayan bir moleküldür ve interstisyel alana serbest olarak yayılır. Sinovyal membranı onu çevreleyen dokudan T1 ağırlıklı görüntülerde belirgin olarak artmış sinyal yoğunluğuyla ayırt etmemizi sağlar (58). Sinyal yoğunluğu ise vasküler dokulara hızlı biçimde dağılım gösteren Gd-DTPA konsantrasyonu ile orantılı şekilde artmaktadır. Bu sebeple vasküleritesi yüksek olan inflamasyonlu dokular daha parlak görülür. Dinamik kontrastlı MRG ile belirlenen erken postgadolinium kontrast tutulumunun sinoviyal perfüzyon ve geçirgenliği yansıttığı düşünülmektedir (11, 50).

Diz, el bileği ve MKF eklemleri son çalışmalarda en fazla değerlendirilen eklemlerdir. Kontrast madde genellikle hızlı intravenöz bolus enjeksiyon şekilde uygulanır. Bu sinovyal vasküleriteye olan hassasiyeti artırır ancak hızlı görüntülemeye ihtiyaç duyar. Genellikle 0.1 mmol/kg Gd-DTPA kullanılır, ancak 0.05 – 0.3 mmol/kg da uygulanabilir (11).

Sinyal zaman eğrisinin belirlendiği inflame sinovyumun bölgesi (ROI-region of interest), farklı şekillerde seçilebilir. Çoklu küçük ROI'lerin kombine edilmesi sonuçları geliştirir, tüm sinoviti bir kesitte incelemek küçük ROI'ler kullanmaktan daha iyidir. Bu çalışmalar bir araya toplandığında, tüm yayılan sinovyumun dahil edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır (11).

Yayılmı eğrisinden ölçülebilecek parametreler, erken kontrastlanma oranı (rate of early enhancement- REE), nispi kontrastlanma (Relative enhancement- RE), maksimum

kontrastlanma ve geç ya da statik kontrastlanma oranlarını içermektedir. Erken kontrastlanma oranının, erozyonlarla, ESH, ağrı, eroziv progresyon ve tedavinin etkileri ile korele olduğu gösterilmiştir (11, 57, 58, 59, 60). Histoloji ve tedaviye cevap ile statik kontrastlanmadan daha iyi bir korelasyon göstermiştir (11, 61, 64).

Dinamik kontrastlı MRG parametreleri eklem şişliği, ağrı, DAS, HAQ gibi klinik bulgularla korele bulunmuştur (11, 58, 62).

Kontrastlanma oranı sinovyal volüm, erozyon, vaskülarite, kapiller permeabilite ve metabolik aktivite ile koreledir (11, 63). Ayrıca, kemik iliği ödemi ve erozyonlarla da korelasyon gösterilmiştir, bu da hızlı kontrastlanan dokunun eroziv hastalıkla ilişkili olduğunu gösterir (11, 60).

Dinamik kontrastlı MR görüntüleme hastalık aktivitesinin kullanışlı bir markeri olduğuna ilişkin en güçlü kanıtlardan bazıları histoloji ile karşılaştırmalı yapılan araştırmalardan elde edilmiştir. Kontrastlanma oranı, tüm histolojik inflamasyonla koreledir (11, 61). Nisbi erken kontrastlanma oranı, vaskülarite ve perivasküler ödem arasında güçlü korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (61, 62, 12). Bu sinovyal volümde görülen daha belirgindir ve nisbi erken kontrastlanma oranının sinovyal vaskülarite ve kapiller permeabilite ile olan güçlü ilişkisini desteklemektedir (11).

Histolojik inceleme ve dinamik kontrastlı MR görüntüleme içeren çalışmalara örnek olarak; diz eklemine dinamik kontrastlı MR görüntüleme sonrası diz ekleminden artrotomi ya da artroskopik ya da kör biyopsilerden elde edilen sinoviyal doku örneklerinin histopatolojik analizi, vasküler yoğunluk ve kan damarı kesit alanının sinoviyal membranın erken kontrastlanma oranıyla belirgin bir şekilde korele olduğunu göstermektedir (61). Başka bir çalışmada ise dinamik kontrastlı MR görüntüleme fibröz, hafif hipervasküler ve hipervasküler pannusu birbirinden ayırt etmiştir (62).

Tamai ve arkadaşları, yüksek dereceli inflamasyonun olduğu örneklerin, çok az değişiklik olan örneklerden belirgin olarak daha fazla kontrastlanmaya sahip olduğunu gösterdiler. Özellikle kan damarlarında yüksek proliferasyonun olduğu örneklerde belirgin olarak daha yüksek RE gözlenmiştir ki bu da dinamik MRG'nin anjiogenezi göstermede önemli bir potansiyeli olduğuna işaret etmektedir. Hayvan çalışmalarında anjiogenezin kırıkda hasarı gelişimini eklem şişliğinden daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (58).

Yapılan iki çalışmada MRG'de kemik erozyon progresyonu olan hastalar (OMERACT ile skorlanan) başlangıç dinamik kontrastlı MR sonuçları ile karşılaştırılmış ve kontrastlanma oranı ile eroziv progresyon arasında 1. ve 2. yılda korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu, dinamik kontrastlı MR görüntülemenin eroziv progresyonun da bir

göstergesi olabileceği yönünde değerlendirilmiştir (55, 57). Bir çok araştırma dinamik kontrastlı MR görüntüleme parametrelerinde tedavinin etkilerini göstermiştir (11, 57, 59, 64, 65).

Dinamik kontrastlı MR görüntüleme; hızlı, non invazivdir ve RA'nın klinik ve laboratuvar özellikleri hakkında ek bilgi veren bir yöntemdir (11). Sinovitin dinamik kontrastlı MR ile değerlendirilmesinde elde edilen parametreler; aktif ve inaktif RA hastalarının ayrımını (58), RA'lı hastaların osteoartrit ve sağlıklılardan ayrımını yapmış (66). Ancak RA ve PSA hastalarının ayrımını yapamamıştır (67).

1.7. TANI VE AYIRICI TANI ROMATOİD ARTRİT TANISI

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. Amerikan Romatizma Derneği ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş, 1987 yılında bunları yenilemiştir. Günümüzde RA tanısında bu kriterler kullanılmaktadır (25, 31).

Tablo 1: 1987 ACR Kriterleri
1- Sabah tutukluğu; Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2- 3 veya daha fazla eklemdede artrit; En az 3 veya daha fazla eklemdede hekim tarafından gözlenen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
3- El eklemlerinde artrit; El bileği, metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerin 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.

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması gerekir. İlk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir.

AYIRICI TANI

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece

konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmektedir.

RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar; Bağ dokusu hastalıkları (SLE, skleroderma, polimiyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyalji romatika), seronegatif spondiloartritler, osteoartroz, erişkin still hastalığı, kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD), gut, viral artritler (Hepatit B, rubella gibi) sayılabilir.

Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF, multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır (15, 17, 25).

1.8. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

RA'nın seyri oldukça değişkendir ve her hasta için hastalığın seyrini tahmin etmek zordur. Pek çok hastada değişik derecelerde eklem bozuklukları ve fonksiyonel kısıtlılığın eşlik ettiği sürekli ama dalgalı seyirli hastalık aktivitesi görülmektedir. RA'da bazı hastalık faktörlerinin kötü prognoz ve eklem destrüksiyonu ile ilişkili olarak vurgulanmıştır.

RA'da kötü prognoz göstergeleri: 20'den fazla eklemde inatçı inflamasyon, şiş eklem sayısının çokluğu, romatoid nodüllerin varlığı, yüksek serum RF düzeyi, eklem erozyonlarının olması, ileri yaşta başlangıç, ESH 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 (14, 25).

Hastalığın seyri sırasında 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 eklemde 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 (17).

1.9.HASTALIK AKTİVİTESİ ÖLÇÜMLERİ VE FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

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

1.9.1. 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.

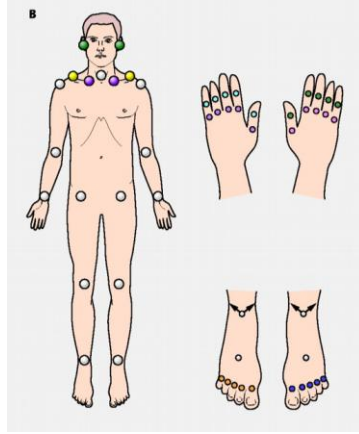
Hastalık aktivitesinin veya hasarının özet olarak ölçümünü sunmak amacıyla, çeşitli farklı bozuklukları veya semptom ve bozuklukları kombine değerlendiren birleşik indeksler geliştirilmiştir. RA’da DAS-28 (The Disease Activity Score-28) skalası ve Ritchie Artiküler İndeksi gibi birleşik eklem indeksleri kullanılmaktadır (68, 69).

Vizüel Analog Skala (VAS):

Yapılan çalışmalarda, hastalık aktivasyonun VAS ile değerlendirme, hastalığı takip için yararlanılabilecek duyarlı kriterlerden biri olarak saptanmıştır. Genelde ağrıyı ölçmek için kullanılan VAS’ı değerlendirmek için 10 cm uzunluğundaki bir çizginin sol ucuna ‘hiç yok’ , sağ ucuna ‘en şiddetli dayanılmaz’ terimleri yerleştirilir. Hasta ağrı şiddetini bu skala üzerinde ‘x’ işareti koyarak belirler (70). Bu skala üzerinde hastanın kendini genel değerlendirmesi, doktorun hastayı değerlendirmesi gibi parametreler de aynı şekilde kullanılabilir.

Ritchie Artiküler İndeksi:

Eklem hassasiyetini değerlendirir. Parmakla basıdan sonra eklem duyarlılık derecelerini toplar. **0:** duyarlılık yok, **1:** Hasta duyarlı olduğunu söyler. **2:**Hasta duyarlı olduğunu söyler ve irkilir. **3:** Hasta duyarlı olduğunu söyler ve eklemi geri çeker. Bu indekste dirsekler, el bilekleri, kalçalar, dizler, ayak bilekleri, talokalkaneal eklemler, midtarsal eklemler tek tek, temporomandibüler eklemler, servikal vertebra (pasif harekete bakılarak), sternoklaviküler eklem, akromioklaviküler eklem, metakarpofalengial eklem, metatarsofalengial eklemler de birer ünite olarak alınır (Şekil: 4). Toplam skor 0-78 arasındadır (69).



Şekil 4: Ritchie artiküler indeksi hesaplamasında değerlendirilen eklemler

DAS-28(Disease Activity Score 28):

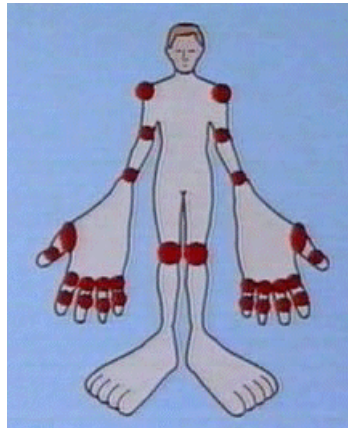
Duyarlı eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sedimentasyon değeri ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Sedimentasyon yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. Toplam 28 eklem değerlendirilir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemleri ve diz eklemleridir (Şekil 5). Bu skor bilgisayar ortamında bulunan hesaplama programına verilerin girilmesiyle elde edilir (71).

Kullanılan formül;

$$DAS28 = 0.56 * \sqrt{\square(HES)} + 0.28 * \sqrt{\square(SSES28)} + 0.70 * \ln(ESR) + 0.014 * (VAS).$$

DAS-28 Skorunun yorumu:

- DAS-28 ≤ 3,2: düşük hastalık aktivitesi;
- 3,2<DAS-28< 5,1: orta hastalık aktivitesi;
- DAS-28>5,1:yüksek düzeyde hastalık aktivitesi;
- DAS-28 <2,6 ise hastalık remisyonda kabul edilir (71).



Şekil 5: DAS-28 hesaplamasında değerlendirilen eklemler

Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi

RA'de aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum değerlendirmesi de kullanılabilir. En sık kullanılan fonksiyonel ölçekler Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire-HAQ), AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale) fiziksel fonksiyon skalasıdır. Romatoid artritli hastalarda fonksiyonel durum değerlendirmesi de en çok kullanılan ve güvenilir olduğu bildirilen yöntem HAQ'dır.

Sağlık durum değerlendirilmesinde Short Form 36 (SF36), Nottingham Health Profile (NHP) gibi genel ölçütler kullanılabilir. Bunların yanında, Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) anketi gibi hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçütleri de kullanılmaktadır (68, 72).

Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire-HAQ) (EK-1)

HAQ'da giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, temizlik, ulaşma, kavrama ve ev dışı aktiviteler olmak üzere günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) 8 alanından toplam 20 aktivite sorgulanır. Hastalara geçen hafta içerisinde aktiviteleri yaparken zorlanma dereceleri sorulur. Zorlanma derecesine göre her kategoriye 0-3 arasında puan verilir ve her kategorinin en yüksek puanları toplanıp 8' e bölünerek HAQ skoru elde edilir. HAQ skoru 0 ile 3 arasındadır. Klinik olarak zaman içinde oluşan değişiklikleri yakalar (68, 72).

1.9.2. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması:

RA' da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla laboratuvar da sıklıkla CRP ve ESH gibi akut faz proteinleri kullanılmaktadır. ESH VE CRP'nin ölçümü inflamasyonun şiddetinin veya yaygınlığının değerlendirilmesi, zaman içerisinde hastalık aktivitesindeki değişikliklerin monitorize edilmesinde faydalı olmaktadır. Her ne kadar ESH daha sık kullanılsa da birçok çalışma CRP düzeyinin hastalık aktivitesi ile daha iyi korele olduğunu göstermektedir. Ancak ESH ve CRP düzeylerindeki azalmaya rağmen eklem harabiyetindeki ilerleme devam edebilmektedir (26).

1.9.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması:

Direkt grafi ile yapılan Radyolojik evrelendirme hastalık progresyonu ve tedaviye cevabı değerlendirme de bugüne kadar sık kullanılmıştır. Ancak bu yöntem hastalığın o andaki aktivitesini belirlemez. O zamana kadar olagelmiş hasarı belirler ve oluşmuş bulgular gerilemez. Statik ve dinamik MRG ve doppler USG hastalığın patogeneizde erken dönemde etkilenen sinovyal doku gibi yumuşak doku patolojilerini tanımada daha üstündür. Yapılan çalışmalarda bu yöntemlerle elde edilen ölçümlerin hastalık aktivitesinin, progresyonun ve tedaviye cevabın değerlendirilebileceği belirtilmektedir (11,

41, 73). Dinamik kontrastlı MRG inflame sinovyumun altta yatan patofizyolojisini yansıtan ölçümler sağlar ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde daha duyarlı olması beklenir (11, 58).

1.10. TEDAVİ

1.10.1. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Ağrıların hafifletilmesi, eklemlerin korunması ve stabilizasyonu, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonların düzeltilmesi, dolaşımın desteklenmesi ve kontraktürlerin önlenmesi ya da giderilmesi açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon çok önemlidir. Ayrıca inflamasyonun hafifletilmesine de yardımcı olur. Tedavi programı hastanın klinik ve muayene bulgularına göre hastaya özel olarak düzenlenir (14).

1.10.2. Farmakolojik Tedavi

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar(NSAİİ)

Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu gidermede oldukça etkili olan bu ilaçların etkileri yarı ömürleri ile sınırlıdır. ESH, CRP gibi akut faz yanıtlarını baskılamazlar ve ayrıca hastalığın seyri ve eklem hasarının gelişmesine etkileri yoktur. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar (74, 75).

Kortikosteroidler(KS)

Uzun etkili ilaçların etkileri başlayana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmek amacıyla kullanılırlar. RA'nın eklem bulgular düşük doz (günde 5 – 7.5 mg prednizolon) steroide iyi yanıt verirse de ilacın dozu ve kullanıldığı süreye bağlı olarak gelişen yan etkiler steroid kullanımını kısıtlar. Günlük düşük doz KS kullanımının radyolojik olarak saptanan hastalık ilerleme hızını azaltabileceği gösterilmiştir (74, 75).

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD):

Hastalığın seyri üzerine etkinlikleri olan ilaçlardır. Bütün RA'lı hastalarda tanı konduktan sonra 3 ay içerisinde başlanmalıdırlar. Yavaş etkilidirler ve etkileri haftalar aylar sonra başlar. İnflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan CRP ve ESH'de düşüşe neden olurlar, fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlarlar. Radyolojik olarak erozyon gelişimini veya radyolojik kötüleşmeyi engeller. En sık kullanılan ilaçlar metotreksat(MTX), sülfasalazin(SSZ), hidroksiklorokin(HCQ), leflunomid ve biyolojik ajanlardır. Daha az olarak azotioprin, altın tuzları ve siklosporin kullanılır MTX günümüzde RA tedavisinde en yaygın kullanılan ve genellikle ilk başlanan ilaçtır (74, 75).

Biyolojik Ajanlar: RA'da inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF merkezi rol oynar. Bu ajanların, RA belirti ve bulgularını azaltma, yapısal hasarın ilerlemesini baskılama ve hastalarda fiziksel işlevi düzeltmede etkinliklerinin geleneksel tedavilerden daha iyi olduğu gözlenmiştir. Günümüzde TNF α 'ya karşı etanercept, infliksimab ve adalimumab, interlökin 1'e karşı geliştirilmiş anakinra, anti CD20 pozitif B hücrelerini baskılayan rituximab ve ko-stimülatör molekülleri inhibe ederek T hücre aktivasyonunu baskılayan abatesept lisans alarak kullanıma girmiştir (24) Anti-TNF ilaçların, temel etkili ilaçlarla yeterli süre ve dozda tedaviye rağmen aktif hastalığı olanlarda kullanılması önerilmektedir.

Hastalığın seyrini değiştiren bir ilaç ile 3 ay içinde maksimum doza rağmen hastalık kontrol altına alınamıyor ise yeni bir ilaca geçilmeli veya kombinasyon yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar kombine tedavinin tekli veya ikili tedaviden daha üstün olduğunu göstermiştir. Çoğu olguda MTX kombinasyon tedavisinin temel yapı taşı olarak görev yapmaktadır. MTX ile kombine edildiğinde yarar gösterdiği saptanan ilaçların bazıları HCQ, SSZ, siklosporin, leflunomid, anakinra, adalimumab, etanercept ve infliksimab olarak sayılabilir (74, 75).

RA'da Anjiogenezin Terapötik Olarak Hedeflenmesi

RA'da anjiogeneze, pannus dokusunun oluşumunda merkezi rol oynadığı için, hastalığın oluşum süresindeki eklem hasarında çok önemlidir. Bu nedenle VEGF'in en önemli anjiogenik faktör olduğu göz önünde bulundurularak eklem hasarının önlenmesinde Hipoksi-HIF-VEGF-Ang1-Tie2 sistemi ile birlikte VEGF ve VEGF ile indüklenmiş anjiogenezin hedeflenmesi potansiyel bir terapötik yaklaşımdır. Günümüzde kanser tedavisinde bu yönde tedavi araştırmalarının üzerinde durulmaktadır. Buradan elde edilen sonuçlar inflamatuvar hastalıkların tedavi yaklaşımlarına uyarlanabilir (76).

Murine kollajen-indüklediği artritte yapılan bir çalışmada solubl VEGFR-1 inhibitörleri ile kemik ve kartilaj destrüksiyonu ve inflamasyonda önemli azalma gözlenmiştir. Bu sonuç anjiogenezin terapötik yaklaşımda iyi bir hedef olduğunu düşündürmüştür (77).

Güncel olarak kullanılan antiromatizmal ilaçlar arasından deksametazon, klorokin, sülfasalazin, metotreksat (MTX), azatiopirin, siklofosfamid, leflunomid, talidomid, minosiklin ve bazı anti-TNF ajanlar; antienflamatuvar etkilerden farklı şekilde aynı zamanda endotel hücre migrasyonunu ve sinoviyal anjiogenezi de inhibe etmektedirler (4, 74, 78).

Anti TNF- α monoklonal antikorlarla (mAb) tedavi sonucunda sadece RA klinik semptomlarına azalma olamaz, aynı zamanda RA'lı hastaların serum VEGF düzeylerinde de bir azalma olur. Anti TNF- α tedavisi ile sadece immatür damarların gerilediği görülmüştür (3). Anti TNF- α mAb ve IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1Ra) ile kombine tedavi ile RA'lı hastaların VEGF düzeylerinde daha büyük düşüş tespit edilmiştir (76, 79, 80).

1.11. ROMATOİD ARTRİT'TE ANJİOGENEZ

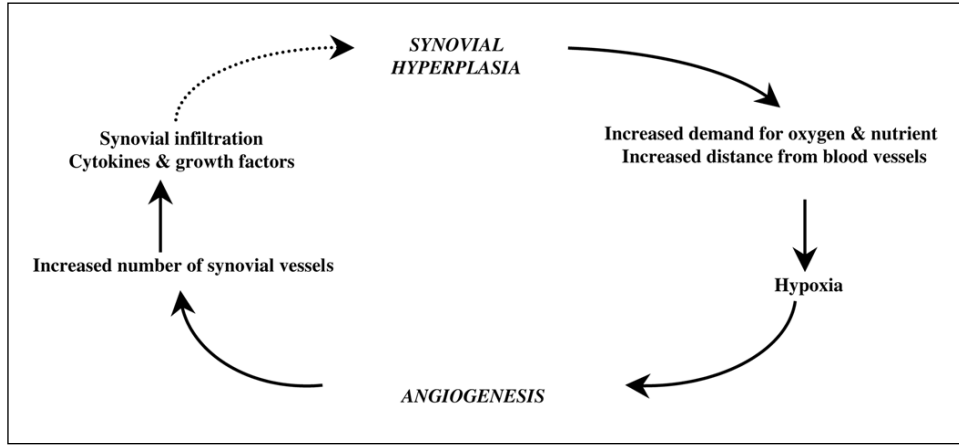
Anjiogeneze var olan kapillerden yeni kan damarı oluşumudur. Büyüme, üreme, doku iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde esansiyel bir rol oynar. Ayrıca inflamatuvar ve neoplastik olaylarda da önemli rol oynar (7). Normal şartlarda, erişkin vasküler yapısı durgundur, yara iyileşmesi ve dişi reproduktif siklusu, solid tümörler dışında anjiogeneze ortaya çıkmaz. Romatoid artritte görülen inflamatuvar artrit bir bakıma lokalize bir tümör analogu olarak kabul edilebilir. Hücre proliferasyonu ve invazivliği, hem romatoid pannus hem de malign tümörlerde olan ortak özelliklerdir (7, 81).

RA esas olarak sinovyal dokuyu etkileyen bir hastalıktır. Vasküler değişiklikler hastalığın erken safhalarında ortaya çıkar; Hirohata ve Sakakibara; sinovyal damarların büyümesinin klinik olarak eklem inflamasyonu gelişiminden önce oluştuğunu bildirmiştir (7). Yeni damar oluşumu, inflame sinoviyumda inflamatuvar hücrelerin transportu, kronik inflamatuvar durumun devamı ve pannusun oksijen ve besin desteğinin devamlılığı için gereklidir (1, 3, 4, 7, 82, 83).

RA'da anjiogenezin rolünü ve anjiogeneze de rolü olan faktörleri değerlendirmek için bu güne kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. RA'da pro-anjiyojenik fenotipin ilk kanıtı olarak 1980'de Brown ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında düşük moleküler ağırlıklı anjiogeneze faktörünün varlığını gösterilmiştir. Bu faktör şimdi endotel hücrelerini uyaran anjiogeneze faktörü (endothelial cell-stimulating angiogenesis factor-ESAF) olarak tanımlanmaktadır. Daha sonra RA sinovyal sıvıların da in vitro deneylerde anjiogeneze indüksiyonu ve tübül benzeri yapıların oluşumu ile, insan vasküler endotel hücrelerinde morfolojik değişikliklerin indüklendiğini göstermişlerdir (2). VEGF düzeyinin RA'da sinovyal sıvıda ve serumda OA den ve sağlıklılardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (84, 85, 86, 87, 88, 89). Ayrıca histopatolojik çalışmalar da, RA'da sinovyal damar yoğunluğunda değişiklik ve sinoviyumda aktif endotelial proliferasyon olduğunu göstermektedir (2).

1.11.1. Anjiogenez de rolü olan mediatörler ve kontrolü

Anjiogenezin, RA'nın patogenezinde, devamlılığında ve ilerlemesinde merkezi rolü olduğu yapılan çalışmalar sonucu genel olarak kabul edilmektedir. RA'da sinovyal doku hiperplazisi ve buna eşlik eden lokal doku hipoksisi ile birlikte ortamda bulunan çeşitli sitokin ve growth faktörler anjiogenez için potansiyel bir uyarandır (2, 3, 4, 83).



Şekil 6 : RA'da hipoksi ve artmış metabolik ihtiyacın anjiogenezde potansiyel uyarıcı rolü

I-Doku Hipoksisi

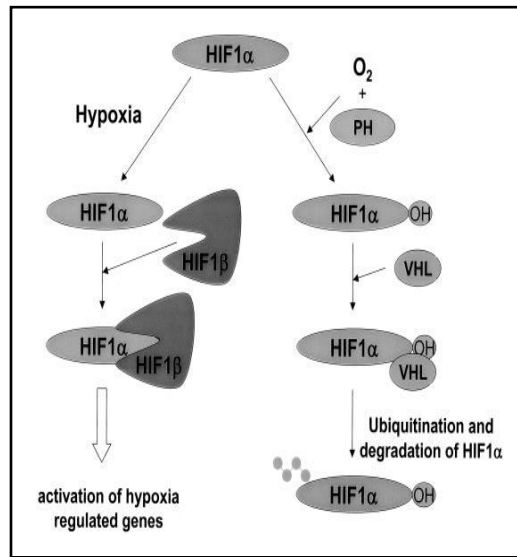
Hipoksi, inflamasyonlu eklemde majör özelliğidir ve RA eklemde tesbit edilen bir durumdur (2, 4, 83). İlk olarak Lund-Olesen RA'lı hastaların diz eklemlerinde sinovyal sıvı ortalama oksijen basıncının 27 mmHg kadar düşük olduğunu göstermişlerdir. Halbuki bu basıncı OA'da 43 mmHg ve kontrollerde 63 mmHg olarak saptamıştır. Sonraki çalışmalar bu bulguları desteklemiştir. RA'lı eklemlerde hipoksiye katkıda bulunan faktörler, inflame sinovyal dokunun hızlı sinovyal proliferasyon oranı ve artan metabolik ihtiyaçları ve etkilenen eklemlerdeki yüksek hacimli sinovyal sıvının sebep olduğu intraartiküler basınç artışı sinovyal dokudaki kapiller akımı bozarak zaten iskemik olan ortamda hipoksiyi alevlendirir (2, 4, 83).

Hipoksi anjiogenez için potent bir stimulatördür. Özellikle en önemli aktivatör olan VEGF'i stimüle eder. VEGF, başlıca sinovyal intimadan özellikle de hipoksik kültürlerde fibroblast benzeri sinovyalositlerden üretilir. İlave olarak hipoksik stimülasyon sonucu RA sinovyal dokudan pek çok sitokin eksprese edilir. IL-8, fibroblast büyüme faktörü, TNF- α gibi. Bunlar da kan damarı proliferasyonunu artırır (2, 81, 82).

Doku hipoksisi anjiogenez, apoptozis, vazomotor kontrol, eritropoez ve enerji metabolizmasında içerilen genler üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Doku hipoksisine

karşı anjioadaptasyon da oksijene hücrel yanıtın anahtar düzenleyicisi hipoksiyle indüklenebilen faktör (HIF) olarak bilinen bir transkripsiyon faktör ailesidir. HIF'in VEGF ve angiopoietin-2 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (2, 90). Yakın zamanda ise iskemik durumda peroxisome-proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) ve PPAR γ koaktivatör 1 α (PGC-1 α) içeren yeni bir HIF- bağımsız düzenleyici yolak tanımlanmıştır. PG ve nitrik oksit (NO) gibi diğer anjiogenik mediatörler de neovaskülarizasyon sürecinde VEGF yolu ile etki etmektedir. Bu sebeple hipoksi-HIF-VEGF yolağı, inflamasyon ile ilişkili anjiogenezin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir (83).

HIF heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür, iki farklı üniteden oluşur. HIF- α oksijenle regüle edilir ve HIF- β esas olarak nukleusta eksprese edilir. En az iki tane α alt grubu vardır. HIF-1 α ve HIF-1 β olarak adlandırılır. Hücreler hipoksiye maruz kaldığında, HIF- α stabilize olur ve nükleus içinde HIF- β ile birleşerek aktif HIF'i oluşturur (Şekil-7). HIF-1 α , spesifik arttırıcı elementlerle bağlanarak gen transkripsiyonunu arttırır (2, 90).



Şekil 7 : VEGF gen ekspresyonunun düzenlenmesi.

Hipoksi, HIF-1 α 'nın VEGF-A gen promotor bölgesindeki Hipoksi Responsiv Element (HRE) bağlanmasını indükleyerek, VEGF-A'nın transkripsiyonunu arttırır. VEGF-A anjiogenezisde temel bir rol oynar. VEGF-B ve VEGF-C mRNA'ları belirgin olarak hipoksi ile regüle edilememektedir. VEGF-D ve VEGF-E'nin ekspresyonuna etkisi bilinmemektedir (90).

Çeşitli çalışmalar hipoksinin, RA sinovyal membran hücrelerinin ex vivo kültürlerinde, VEGF indüksiyonu için güçlü bir stimulus olduğunu göstermiştir (2, 90).

II- Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Oldukça düzenli bir süreç olan anjiogeneizde çeşitli solubl ya da insolubl faktörler rol oynar. Artritik sinovyal doku ve sinovyal sıvıda başlıca sinovyal makrofaj ve endotel hücre kökenli hem aktivatör hem de inhibitör faktörler tanımlanmıştır (4) (Tablo-2). Sinovyal anjiogeneiz, inhibitör ve aktivatör faktörler arasındaki denge ile sağlanır. RA gibi inflamatuvar hastalıklarda denge aktivatörler lehine bozulmaktadır (82). VEGF ve anjiopoietin ailesinin üyeleri, temel pro-anjiogenik faktörlerdir (4, 7).

Tablo 2 : Anjiogenezin regülasyonunda etkili olan moleküller

Anjiogenetik etki	Molekülün tipi	Molekül
Anjiogenik stimülüs	Growth faktörler	FGF-1 ve FGF-2, HGF
		Placental growth factor
		Platelet-derived endothelial-cell growth factor
		PDGF-BB, TGF- α , TGF- β
	Sitokinler ve diğer mediatörler	VEGF
		Angiogenin
		Angiopoietin-1
		Granulocyte-colony-stimulating factor
		IL-8, TNF α
		Midkine, Pleiotrophin
Anjiogenezis inhibisyon	Kriptik proteinler	Angiostatin (plasminogen fragment)
		Endostatin (collagen XVIII fragment)
		Fibronectin fragment
		Kringle 5 (plasminogen fragment)
		Prolactin 16-kDa fragment
		Vasostatin (calreticulin fragment)
	Sitokinler ve diğer mediatörler	Cartilage-derived inhibitor
		Interferon-inducible protein (IP-10)
		IL-12
		Metalloproteinase inhibitors (TIMPs)
		Plasminogen activator inhibitor
		Platelet factor-4
		Thrombospondin-1

Koch ve Fava, RA'da sinovyal sıvılarda ve dokuda VEGF ekspresyonunu göstermişlerdir (84, 85). VEGF'in sinovyal ekspresyonuna ek olarak, VEGF'in yüksek serum seviyeleri ve CRP ve şiş eklem sayısı gibi inflamatuvar yanıt belirteçleri ile korelasyonu da daha sonra yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (86, 87, 88). VEGF seviyeleri hastalık süresi 2 yıldan az olan RA hastalarında yüksek saptanmış ve bu yükseklik oluşacak eklem hasarını öngörmüştür. Bu sonuçla anjiogenezin RA progresyonunda erken dönemde gerçekleştiği öne sürülmüştür (91).

VEGF'e ek olarak RA sinovyum dokusunda, angiopoietin-1 (ang-1) ve angiopoietin-2 (ang-2) ve akraba reseptörler tie-1 ve tie-2 ekspresyonu tanımlanmış ve normal ve osteoartrit sinovyumundan daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir. Ayrıca RA'nın geç evresindeki fibroblastların yüksek seviyelerde ang-1 ve ang-2 eksprese ettiği bildirilmiştir (2, 92, 93, 94).

Ang-1, ang-2 ve VEGF arasındaki dengenin artritik sinovyumda damar gelişimini ve maturasyonunu etkilediğini düşünülmektedir. Ang-1, yeni şekillenen damarların stabilizasyonunu ve maturasyonunu desteklemek için VEGF ile sinerjistik olarak çalışır. Ang-2'nin, endotelial hücreleri VEGF'in etkilerine karşı sensitize eden angiopoietin-1'in doğal bir antagonistidir (4, 7, 83, 93)

Ek olarak asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF-1) ve FGF-2, plateletten türemiş büyüme faktörü (PDGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) RA'da sinovyal dokuda saptanmaktadır. HGF RA'da endotel migrasyonuna ve anjiogeneze katkıda bulunuyor olabilir. Çünkü anti-HGF, RA sinovyal sıvılarında bulunan endotel hücreleri için kemotaktik aktiviteyi kısmen nötralize eder. RA'lı hastalar sinovyal sıvıları ve serumlarında yüksek seviyelerde HGF'e sahiptir ve bunlar hastalık aktivitesi ile korele olarak saptanmıştır (2, 83). Pro inflamatuvar sitokinler ya doğrudan neovaskülarizasyonu indükler ya da VEGF bağımlı yollarla ile etkisini gösterir. Bu sitokinler arasında TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, onkostatin M, MIF, G-CSF ve GM-CSF anjiogeneze ile birlikte romatoid sinovitte yer almaktadırlar. Bu sitokinler arasında TNF- α , ang1-tie2-VEGF sistemi yoluyla kılcal damar oluşumunu düzenleyebilmektedir. IL-6 reseptörünün blokajı RA hastalarındaki serum VEGF düzeylerinde düşüklük ile sonuçlandığından, IL-6 da aynı şekilde VEGF üretiminin indüklenmesi yoluyla etki edebilmektedir (83).

Diğer anjiogeneze faktörleri solubl E selektin, solubl VCAM'da (Vasküler Hücre Adezyon Molekülü) RA'da üretilir ve anjiogenezin başlamasına katkıda bulunurlar. Aynı zamanda platelet faktör 4 ve trombospodin gibi anti anjiogenetik faktörler de RA sinovyumunda salgılanır. Anjiogeneze basamakları endojen inhibitörlerle sürekli kontrol altındadır. Örneğin, vasküler lümen oluşumu trombospodin-1 ile baskılanabilir (83).

1.11.1.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ilk defa karsinoma hücrelerinden salgılanan, tümörlerin asit sıvısı akımını arttıran bir permeabilite faktörü olarak bulunmuştur. Ve vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak isimlendirilmiştir. Bundan kısa bir süre sonra VEGF bir anjiogenik faktör olarak izole edilmiş ve endotel hücre

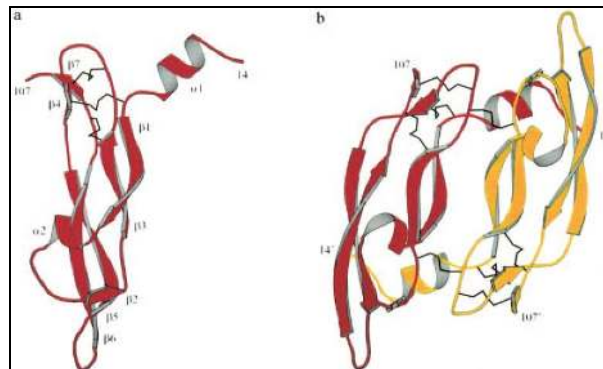
proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Bilinen en potent anjiogenik sitokindir (90, 95, 96).

VEGF ailesi insanın tüm vücuduna dağılmış, vasküler sistem boyunca dizilmiş endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir. Vaskülogenez ve anjiogenezde önemli bir mediatördür. Anjiogenik etkilerine ek olarak, endotelial hücrelerin migrasyon aktivitesini uyarmaktadır. Bu faktörün geri çekilmesi halinde vaskülarizasyonun gerilediği gözlenmiştir. VEGF sayesinde endotel hücreleri proliferasyon yapmakta ve bu büyüme faktörüne doğru göç edip dizilerek yeni damarlar için öncü olan tüp formasyonu oluşmasını sağlamaktadır (90, 95, 96).

VEGF'in bir diğer etkisi de; NO salınımını ve NO aracılı vazodilatasyonu uyarmasıdır. Vasküler endotel hücrelerin non-mitojenik cevaplarından olan kemotaktik olaylarda VEGF'in önemli rolü olduğu gösterilmiştir. VEGF monositler gibi bazı kan hücreleri için güçlü bir kemotaktik ajandır. İnflamasyon esnasında vasküler permeabiliteyi; histamin, bradikinin, lökotrien-B4, lökotrien-C4 ve lökotrien-E4'den daha etkili artırabilir. Ayrıca von-Willebrand faktörün (vWf) salgılanmasını artırır ve Prostoglandin (PGI2) üretimini uyarır. VEGF ile yapılan bazı çalışmalarda; endotel hücrelerden ICAM-1, VCAM-1 ve P selektin gibi önemli bazı adezyon moleküllerinin yapımını arttırdığı görülmüştür (95).

VEGF ailesi

VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Plasenta büyüme faktörü (PlGF) ve yılan zehir'i VEGF'i (VEGF-F, svVEGF) adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır. VEGF'in bütün tipleri aynı homolog domain'leri içermektedirler. VEGF'in kor bölgesi sistin düğüm motifi bulundurur. Anti paralel β -tabakaları olarak organize olmuş monomerler birleşerek dimerik yapıdaki VEGF'i oluşturur (Şekil-8) (90, 95).



Şekil 8: VEGF molekülünün temsili gösterimi, (a) VEGF monomeri, (b) 2 disülfid bağı ile birleşmiş VEGF dimeri.

VEGF-A: VEGF-A'nın bilinen 7 homodimerik izoformu bulunmaktadır. Bunlar içerdikleri aminoasit sayılarına göre isimlendirilirler; 121, 145, 148, 165, 183, 189 veya 206. VEGF165, VEGF-A'nın en fazla bulunan izoformudur.

VEGF-B: Yedi ekzondan oluşur. VEGF-B'nin alternatif parçalanma yoluyla iki polipeptid formu oluşmuştur; VEGFB-167 ve VEGFB-186. Çizgili kaslarda, kalp kasında ve yağ dokusunda fazla bulunur. VEGF-B zayıf bir endotelial hücre mitojenidir.

VEGF-C: 338 aminoasitten oluşur ve lenfanjiogeneizde rol aldığı bildirilmiştir. VEGF-C mRNA'sı, düşük düzeyde erişkin kalp dokusunda, plasenta, ovaryum, ince bağırsak ve tiroid glandında salınmaktadır

VEGF-D: 334 aminoasitten oluşur ve VEGF-C gibi lenfanjiogeneizden sorumludur.

VEGF-E: Güçlü bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür.

VEGF Reseptörleri

VEGF'in bioaktivitesi spesifik reseptörlerine ve ko-reseptörlerine bağlanması ile oluşur. Bu reseptör ve ko-reseptörler, vasküler ve lenf damarı endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda, hematopoetik stem hücrelerde, epitelial hücrelerde, fibroblastlarda, düz kas hücrelerinde ve myojenik prekürsör hücrelerde bulunur (96).

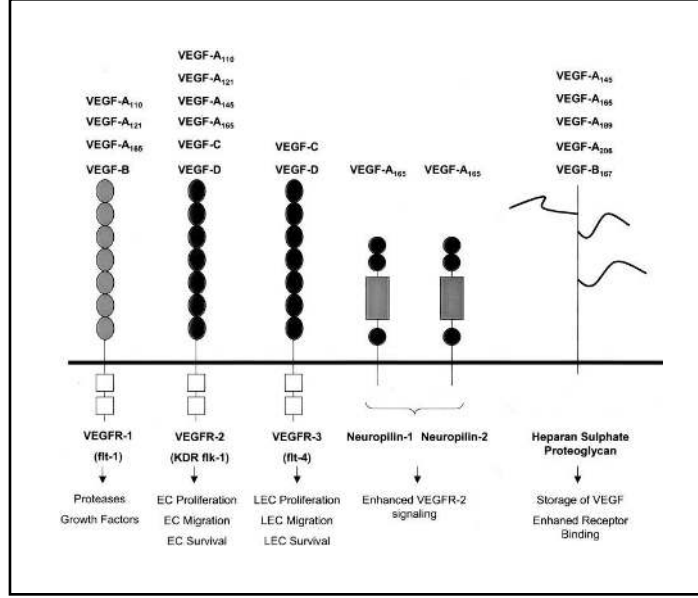
Üç farklı VEGF reseptörü tanımlanmıştır (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3). Bunların dışında nöropilin 1, 2 ve heparan sülfat da VEGF bağlayabilmektedir. Bu reseptörler iki bölüm içerirler. Birinci bölüm, hücre içinde kalan ve tirozin kinazın etkinlik alanlarını içeren hücre içi bölümdür. İkinci bölüm ise, hücre dışında kalan tek kısa membran köprüleri dizisi ve ligand bağlama bölgeleri içeren 7 adet immünoglobulin benzeri yapıdan oluşan hücre dışı bölümdür. VEGFR-1 ve VEGFR-2, yüksek affiniteli VEGF reseptörleridir ve VEGFR-3 ile birlikte reseptör tirozin kinazların flt alt-ailesini oluştururlar (Şekil-9) (90, 95, 97).

VEGF Reseptör 1 (VEGFR-1): ~180 kDa'luk bir glikoprotein olan VEGFR-1 tanımlanan ilk VEGFR'dir ve VEGF'e karşı en yüksek affiniteye sahiptir.

VEGFR-2 (KDR flk-1): VEGFR-2 mitogenez ve permeabilite artışında daha önemli bir role sahip gibi durmaktadır. VEGF-A, C, D, E bu reseptöre bağlanabilmektedir. Reseptörün aktivasyonu ile endotel hücrelerinde mitoz ve migrasyon artmakta, vasküler permeabilite yükselmektedir.

VEGFR-3 (flt-4): VEGFR-1 ve 2'den farklı bir reseptördür. Bu reseptörün ekstrasellüler kısmı proteolitik bir yıkıma uğramaktadır. VEGFR-3, VEGF-C ve D'yi bağlamaktadır. Daha çok lenf damarlarının anjiogeneizinde rol almaktadır.

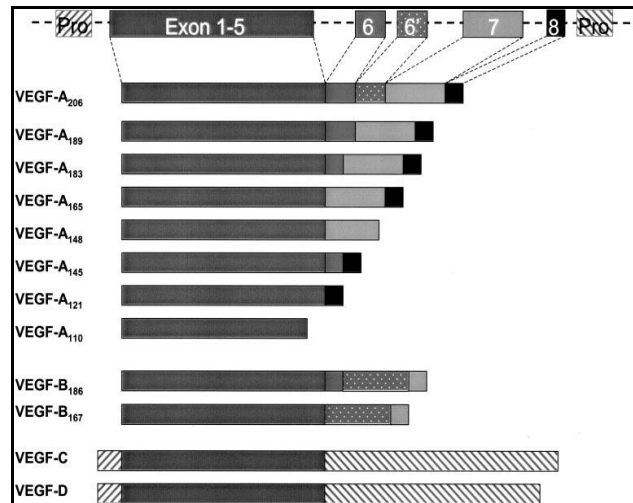
NÖROPİLİN-1, 2 (NP): Bir ko-reseptör gibi davranır. NP-1 ,VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'ye bağlanırken, NP-2 ise VEGF-A, VEGF-C ve PlGF'ye bağlanır. NP-1 sinir, kardiyovasküler ve iskelet sisteminde gösterilmiştir. NP-2 ise venlerde bulunurken aynı zamanda lenfatik endotel hücrelerinde eksprese olur (90, 95).



Şekil 9: VEGF ailesinin reseptörleri ile etkileşimi

VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

İnsanlardaki VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yerleşmiştir. VEGF sentezinden sorumlu 8 ekzon bölgesi bulunmaktadır; bu bölgelerin farklı birleşimleriyle VEGF izoformları sentezlenmektedir. Farklı izoformlar farklı reseptör afinitelerine ve dolaşımda farklı çözünürlüğe sahiptirler (Şekil-10) (90).



Şekil 10: VEGF-A, -B, -C ve -D'nin gen yapısı.

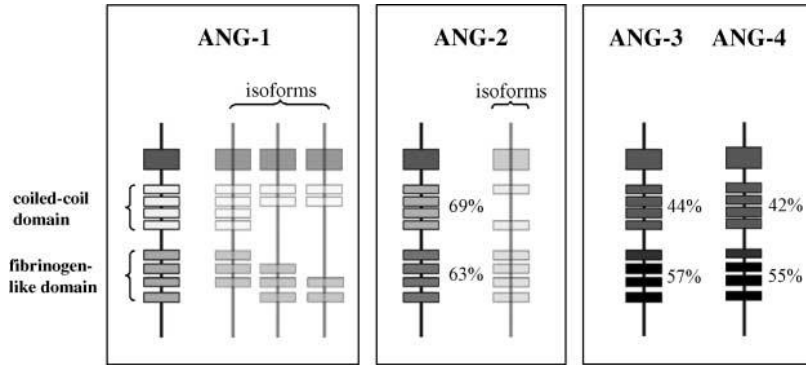
VEGF endotel hücre farklılaşması ve daha önceden mevcut olan damarlardan yeni kapillerlerin gelişmesi için gereklidir. Buna ek olarak, VEGF' nin hücrenin yaşaması ve ciddi stres durumunda çoğalması için yaşamsal faktör olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Hipoksi; hem invivo hem invitro ortamda VEGF geninin ekspresyonunda ana düzenleyicidir ve VEGF gen transkripsiyonunu indüklemektedir. VEGF geninde 28 bp hipoksi yanıt elementi (HRE) transkripsiyonun başlangıç bölgesinin 1 kb karşısında yer almaktadır. Hipoksi durumunda VEGF geninin transkripsiyon aktivasyonu hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 (HIF 1alfa/beta)'in bu elemente bağlanması aracılığı ile olmaktadır. HIF-1 alfa alt grubu oksijene hassas alt kısmıdır. Bunun aksine hipoksiye yanıt olarak VEGF'in düzenlenmesinde transkripsiyon aktivasyonu tek mekanizma değildir. mRNA'daki stabilite artışı önemli transkripsiyonel komponenttir. Hipoksi VEGF gen transkripsiyonunu, VEGF mRNA gen transkripsiyonunu ve VEGF mRNA stabilizasyonunu indüklemektedir. Hipoksinin yanı sıra birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü VEGF mRNA'nın değişik hücrelerde ekspresyonunda düzenleyici olabilir. Epidermal büyüme faktörü, TGF-beta veya keratinosit büyüme faktörü VEGF gen ekspresyonunda belirgin bir indüksiyon ile sonuçlanır. IL-1 ve PGE2 kültürdeki sinovyal fibroblastlar VEGF ekspresyonunu indüklemekte ve buda inflamasyondaki anjiogeneze bu tür inflamasyon mekanizmalarının katkıda bulunduğunu desteklemektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörünün kültür ortamında kolorektal kanser hücrelerinde VEGF-mRNA ve protein indüksiyonu yaptığı gösterilmiştir. TSH ve ACTH'da in vitro ortamında VEGF gen ekspresyonunu indükleyebilmektedir (90, 95, 98).

1.11.1.2. Angiopoietin Ailesi ve Tyrosine-protein kinase reseptör (TİE-2)

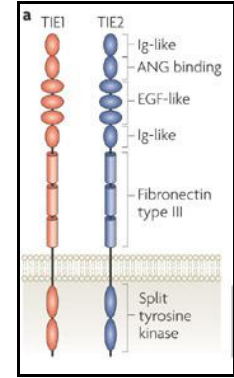
Angiopoietin (ang) ailesi; ang-1, ang-2, ang-3 ve ang-4 olarak 4 izoform içerir. Angiopoetinler bir sarmal-sarmal domaini ve karboksi-terminal fibrinojen benzeri domainle takip edilen kısa bir aminoterminal motifi ile benzer bir genel yapıya sahip glikoproteinlerdir (Şekil-11). Fibrinojen-benzeri domain reseptör-bağlayan motif olarak görev yapar. Ang-1 yaygın olarak eksprese edilir ve sessiz damar yapısında periendotelial hücrelerde, perisit ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Ang-2 endotel hücrelerinde üretilir ve Weibel-Palade cisimciklerinde (WPBs) depolanır. Ang-2 ekspresyonu endotel aktivasyonunun ve anjiogenezin olduğu alanlarda olur (4, 99, 100, 101).

Ang ailesinden daha çok ang-1 ve ang-2 çalışılmıştır. Ang-3 ve ang-4'ün rolleri daha az belirgindir. Ang-1 ve ang-2 benzer afiniteler ile Tie-2'ye bağlanırlar. Ang-1 bir agonisttir. Ang-2'nin Tie-2'yi aktive etme yeteneği ise hücre tipine ve içeriğine bağlıdır (99).

Tyrosine-protein kinase reseptör (TIE-2); Angiopoetin sinyal sisteminde fonksiyon gören 2 reseptörden oluşur; tie-1 ve tie-2. Tie-2, 140-kDa tirozin kinaz reseptörüdür. Tie reseptörleri bir amino-terminal ligand bağlayıcı domain, tek bir transmembran domaini ve bir intraselüler tirozin kinaz domainine sahiptir (Şekil-11). Tie-2 baskın olarak endotel hücreleri tarafından eksprese edilir, makrofajların bazı alt tipleri ve bir çok diğer hücre tipleri tie-2'yi düşük seviyelerde eksprese eder. Tie-2'nin serum ve plazmada çözünebilir formu saptanabilir (4, 99, 100, 101).



Şekil 11a



Şekil 11b

Şekil 11a : Angiopoietin Ailesi ve Şekil 11b: Tyrosine-protein kinase reseptör (TIE-2)

Ang/Tie sinyal sistemi bileşenlerinin genetik ve transkripsiyonel düzenlenmesi

Ang-1 ve ang-2 genleri 8. kromozom üzerinde yer alır. Endotel hücrelerinde ang-2 mRNA ekspresyonu VEGF, fibroblast büyüme faktörü 2 ve hipoksi ile indüklenir. VEGF ve hipoksiyle indüklenen Ang-2'nin upregülasyonu tirozin kinaz ya da mitojenle aktive olan protein kinazın inhibisyonu ile kaldırılabilir. Ang-2 mRNA ekspresyonu Ang-1, ang-2 ya da transforming büyüme faktörü ile down-regüle edilebilir. Tie-2 sinyali genellikle hücre metabolizmasını engelleyen şartlar altında gerektirdiğinden, onun promoteri hipoksiyi içeren zor şartlar altında transkripsiyonu sağlayan tekrarlar içerir (100, 103).

VEGF ang-1 ve ang-2 sinyali üzerinde farklı etkiler açığa çıkaran önemli bir ko-faktördür. Ang-2 VEGF varlığında anti-apoptotiktir fakat onun yokluğunda endotel hücre apoptozunu indükler (99, 100).

Ang/Tie sinyal sisteminin hücresel etkileri

RA'da sinovyal dokuda ang ailesi ve tie-2, anjiogeneze erken döneminde etkili olan VEGF'in etkisini takiben daha ileri dönemlerde etkili olur. Yani her iki molekül VEGF ile indüklenmiş neovaskularizasyonu modüle etmektedir. RA'da ang-1 düzeyi ang-

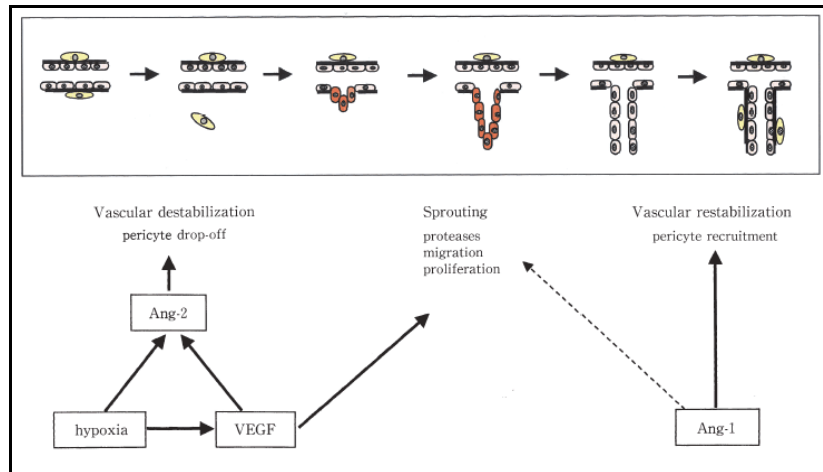
2'den daha yüksek olup neovaskülarizasyonda ang-1'in indüklediği Tie-2 yolağı dominanttır (93).

Ang-1'in Tie-2 bağlantısı ile oluşan etkileri; yeni şekillenen damarların periendotelial destek hücrelerinin endotelial hücre etrafına toplanmalarını ve endotel hücrelerinin ekstrasellüler matriks ve mezenkimle bağlantısını indükleyerek vasküler bütünlüğü artırır. Bu yolla ve tam olarak açıklanamayan ek mekanizmalarla vasküler permeabilityi inhibe eder. Vasküler stabilizasyonu ve maturasyonu desteklemek için VEGF ile sinerjistik olarak çalışır (2, 7). Ang-1 endotel hücreleri için kemotaktiktir. Mitojenik etkisi yoktur. Endotelial tomurcuk oluşumunu başlatır ve vasküler ağ olgunlaşmasını başlatmak için VEGF ile birlikte hareket ettiği düşünülmektedir. Buna ek olarak ang-1'in endotel için yaşamsal bir faktör olduğu, serum çekilmesiyle indüklenen apoptozdan endotel hücrelerini koruduğu bulunmuştur (99, 100, 101).

Ang-2'nin Tie-2 bağlantısı ile oluşan etkileri; doğal bir ang-1 antagonistidir. damar destabilizasyonu ve regresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir; mevcut vasküleriteyi destabilize ederek hipoksi ve VEGF ile indüklenmiş neovaskülarizasyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Endotel hücre apoptozunu indükler (7, 99, 100).

Anjiogenez basamakları ,VEGF ve Angiopoietin ailesi ve Tie-2'nin rolü

Yeni kapillerler, bir seri ardışık basamaklardan sonra oluşur. Yeni damar oluşumu ile sonuçlanan olaylar dizisi, anjiogenez uyarı sonucu endotelial hücre aktivasyonu ile başlar, bunu bazal membran ve ekstra selüler matriksin çökmesi izler. Daha sonra endotelial hücre migrasyonu ve proliferasyonu olur. Yeni damarlar şekillenir. Dizinin son işlemi olarak da bazal membran maturasyonu tamamlanır (Şekil-12) (7, 90, 101).



Şekil 12: Anjiogenez basamakları ,VEGF ve Angiopoietin ailesi ve Tie-2'nin rolü

1-İlk basamak vazodilatasyon ve bazal membran ve matriks yakımıdır:

Anjiogenik uyarı ile VEGF'e yanıt olarak vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artar. Endotel tirozin kinaz reseptörü Tie-2 endojen antagonisti Ang-2 ile bloke edilir. Bu düz kas hücrelerinin vasküler duvardan ayrılmasına yol açar ve damar duvar stabilizasyonu azalır, endotel hücrelerinin migrasyonu daha kolay hale gelir. Burada farklı metalloproteinazlar ekstrasellüler matriksi yıkarak endotel hücrelerinin emigrasyonu için alan oluşturur.

2-Endotel hücrelerinin proliferasyon ve göçü: Endotel hücreleri, anjiogenik uyarı sonucunda bazal membranda oluşan deliğe doğru göç ederek tomurcuklanır. VEGF ve bFGF etkisi ile endotel hücreleri büyüme ve proliferasyon gösterirler. Ang- 1 reseptörü Tie2'yi ve özellikle integrinler olmak üzere hücrel adezyon moleküllerini aktive ederek endotel hücreleri üzerinde kemotaktik etki gösterir, tomurcuklanmayı indükler ve VEGF'i potansiyalize eder ancak endotel hücre proliferasyonunu indükleyemez. VEGF'in aksine Ang-1 kendi başına endotel hücre ağı organizasyonunu başlatamaz, ancak VEGF tarafından başlatılmış olan yapıyı stabilize eder. Ang-2 VEGF varlığında anjiogeniktir.

3-Lümen formasyonu (tüp formasyonu): Başlangıçta endotel hücreleri solid bir tomurcuk oluşturur. Sonra lümenli bir hale gelir. Tomurcuklar son halinde birbiri ile anastomoz yaparak kapiller ağ oluşturur. Daha sonra endotel hücreleri yeni bir bazal membran oluşturur ve sonuçta kapillerler boyunca perisitler gelişir ve kan akmaya başlar. Lümen genişliği VEGF (VEGF121, VEGF165) ve ang-1'in daha kısa ek varyantları ile artırılabilir ve daha uzun VEGF varyantı VEGF189 ile azaltılabilir.

4-Maturasyon: Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)-B ve ang-1/Tie-2'nin aktivasyonu ile damar duvarının, perisit ve/veya düz kas hücrelerinin takviyesine yol açar ve damar duvarı stabilitesi artırılır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon (FTR) polikliniğine başvuran, 1987 ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış 40 hasta (Grup-1) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 20 kişilik kontrol grubu (Grup-2) alındı. Hasta grubunu oluşturan olgular daha önce tanı alıp tedavisi düzenlenerek takip edilen veya yeni tanı konmuş hastaları içeriyordu. Bilinen inflamatuvar ek hastalığı olanlar, malign hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya yerel etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya alınmadan önce hastalar ve sağlıklı gönüllüler tetkikin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirilip yazılı onayları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne ayrıntılı öyküyü takiben sistemik ve romatolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, fonksiyonel, laboratuvar ve radyolojik verileri değerlendirildi.

Demografik ve Klinik Değerlendirme

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinden yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni hali, vücut kitle indeksleri (VKİ) (kg/m^2), ailede romatizmal hastalık öyküsü, hastalık süresi (ay), sabah tutukluğunun süresi (dakika), eşlik eden sistemik hastalıklar (Hipertansiyon, diyabet, kardiyak hastalıklar, vb), kullandıkları ilaçlar ve ekstraartiküler tutulum varlığı (renal, oküler, akciğer vb) sorgulandı. Tedavi şeklini sorgularken hastalar ilaç kullanımı olmayanlar, tek DMARD kullananlar ve iki ve daha fazla DMARD kullananlar olarak üç gruba ayrıldı.

Hastanın ağrı değerlendirmesi (0:ağrı yok, 10:dayanılmaz ağrı), hastanın genel durumunu değerlendirmesi (0:çok iyi, 10:ileri derecede kötü), ve doktorun hastayı değerlendirmesi (0:çok iyi, 10:ileri derecede kötü) vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Bu skalada 10 cm'lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığını ve ağrısını değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi yada ağrı olduğu, şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak işaretlettirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (70). Hastalar sabah tutukluğu yönünden sorgulandı ve süresi dakika olarak kaydedildi.

Hastalık aktivitesi, DAS 28 skoru ve Ritchie skoru ile değerlendirildi. DAS 28 skoru hesaplamasında kullanılan 28 eklem şişlik ve hassasiyet yönünden tek tek muayene edildi. Şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, sedimentasyon ve hastanın global

değerlendirmesini (VAS ile mm cinsinden) içeren veriler bilgisayar ortamındaki hazır hesaplama programına girilerek DAS 28 skoru hesaplandı (71).

DAS 28 indeksleri,

- DAS28'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 değerlendirilir. Hasta grubunu DAS 28

değerlerine göre alt gruplara ayırdığımızda remisyonda RA'lı hasta yoktu, hafif aktiviteli RA'lı hasta (n=5), orta aktiviteli RA'lı hasta (n=13) ve yüksek aktiviteli RA'lı hasta (n=22) idi.

Ritchie skorunda değerlendirilen eklemlere parmakla basıdan sonra eklemlerin duyarlılık derecesi 0 ile 3 arasında skorlandı. Değerlendirilen eklemlerin duyarlılık dereceleri toplanarak skor hesaplandı. **0:** duyarlık yok, **1:** Hasta duyarlı olduğunu söyler. **2:**Hasta duyarlı olduğunu söyler ve irkilir. **3:** Hasta duyarlı olduğunu söyler ve eklemi geri çeker. Bu indekste dirsekler, el bilekleri, kalçalar, dizler, ayak bilekleri, talokalkaneal eklemler, midtarsal eklemler tek tek, temporomandibüler eklemler, servikal vertebra (pasif harekete bakılarak), sternoklaviküler eklem, akromioklaviküler eklem, metakarpofalengial eklem, metatarsfalengial eklemler de birer ünite olarak alındı. Toplam skor 0-78 arasındadır (69).

Hastaların fonksiyonel durumları HAQ ile sorgulandı. HAQ indeksinde günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili sekiz alan ve her alan 2-3 soru içermek üzere toplam 20 soru vardır. Bu alanlar; giyinme ve kendine bakım, kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, erişme, kavrama ve normal günlük aktivitelerdir. Ankette son 1 hafta içindeki 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 alt grubun toplam puanı 8'e bölünerek HAQ skoru elde edilir. HAQ skoru 0-3 arasında bir değer olarak hesaplanır (68, 72) (Ek 1).

Laboratuvar Değerlendirme

Laboratuvar değerlendirme de hastaların ve kontrollerin yaklaşık 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Hemogram, eritrosit sedimentasyon oranı (ESH) Westergren metodu ile, high sensitif C-reaktif protein (HsCRP) nefelometrik metod ile, IgM romatoid faktör (RF) nefelometrik metod ile , anti-CCP ELİSA yöntemi ile bakıldı.

HsCRP titrasyon değeri 3 mg/L altındaki değerler normal kabul edildi. Anti- CCP titrasyon değeri 25 U/ml ve RF titrasyon değeri 15 IU/ml altındaki değerler normal sınırlarda kabul edildi.

Olguların serum VEGF, angiopoietin-1 ve 2, tie-2 konsantrasyonları için kan örnekleri antikoagülan içermeyen, jelsiz vakumlu tüplere alındı. Pıhtılaşmasına izin verilen venöz kan örnekleri santrifüj edilerek ayrılan serumlar, -20 derecede saklanarak ELISA yöntemi ile R&D systems, Minneapolis, USA kitleri ile çalışıldı

Olguların VEGF gen ekspresyonu için alınan kan örnekleri mor kapaklı EDTA'lı tüplere alındı. Aynı gün tam kan örneklerinden RNA izolasyon işlemi High Pure RNA isolation kit (ROCHE Cat. No. 11828 665 001) ile yapıldı. RNA izolasyon işleminde DNA bulaşını önlemek için sadece RNA örneklerinin çalışıldığı bir Laminar Flow kabin (%100 etanol, eldiven ve RNA çalışmalarına uygun steril malzeme) kullanıldı. İzole edilen RNA örneklerinden Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit (Roche- Cat. No. 05081955001) kullanılarak cDNA'lar elde edildi. Örnekler – 80° derecede Real Time PCR işlemi için saklandı. Örnekler çalışma gününde Real Time Ready Catalog Assay (Cat. No. 05532 957 001) ve Real Time Ready Catalog Designer Assay (Cat No. 05 583 055 001) protokollerindeki yöntem ile Light Cycler 1.5 sistemi ile CBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı

Bu test için PCR verimliliği 2 kabul edildi. cDNA aşamasında random hekzamer primeri kullanıldı. Housekeeping gen olarak Beta Aktin kullanıldı. VEGF için kullanılan Primer Probu UPL (Universal probe Library) 8-9 merden oluşan bir probdur. LNA (Locked nucleic acid) teknolojisi ile OH grupları bağlanarak melting değerinin yükselmesi sağlanmaktadır. Kullandığımız primerler VEGF mRNA sına spesifiktir ve çoğaltılan bölgeyi görünür hale getirmek için UPL probu kullanılarak yapılmıştır.

Yöntemimizde 1. Mix VEGF primer probe+H₂O+polimeraz (5x konsantrasyonda) hazırlandı. Kapiller tüpler dizildi. Kapiller tüplere 15 mikrolitre mix dağıtıldı. 2. Mix aktin(housekeeping gen) primer probe+H₂O+polimeraz (5x konsantrasyonda) hazırlandı. Kapiller tüpler dizildi. Kapiller tüplere 15 mikrolitre mix dağıtıldı.

Kapillerdeki toplam hacim 20 mikrolitre olacak şekilde 5 mikrolitre negatif kontrol olarak H₂O16 ve 32. Örnekler konarak kapillerler kapatıldı. Sonra örnek numaralarına göre 5 mikrolitre cDNA kapillerlere yüklenerek kapatıldı. 1 dakika santrifüj edilerek (2000 rpm de). Real time pcr cihazına yüklendi. Aynı runda 1-16 VEGF çalışılırken 17-32 de aynı örneklerin housekeeping genleri çalışıldı. 45 siklus boyunca amplifikasyon yapıldı. Sonuç eğrileri ekrandan izlendi.

Sonuçlar Micheal Pfaffl'ın Matematiksel metodundaki oran kullanılarak hesaplandı (104).

$$\text{Ratio} = (E_{\text{target}}) \Delta \text{CP}^{\text{target (control-sample)}} / (E_{\text{ref}}) \Delta \text{CP}^{\text{ref (control-sample)}}$$

VEGF/Beta Aktin oranları karşılaştırıldı. 1 log değişim 10 kat farklılık yaratmaktaydı. 1 No'lu örnek için Target/ref egzersiz sonrası 41 nolu örnekteki Target/ref oranı ile 10 kat fark yarattı ise anlamlı kabul edildi. Bu oransal fark cDNA da minimal bir varyasyon dahi olsa fizyolojik ekspresyon değişikliklerine duyarlı bir gösterge kabul edilir. Gelecekte kompleks ve zaman alıcı kalibrasyon eğrileri üzerinden kantitasyon modelleri yerine mRNA diferansiyasyon göstergesi olan rölatif ekspresyon oranı ideal ve basit bir araç olacağı düşünülmektedir.

Radyolojik değerlendirme

Radyolojik değerlendirme için hastaların her iki el-el bilek ve her iki ayak anteroposterior (AP) direkt grafileri çekildi. 40 RA tanılı hasta ve 7 sağlıklı gönüllünün el bilek kontrastlı dinamik MR görüntülemesi yapıldı. Dinamik kontrastlı MR görüntülemesi aktif RA'lı hastaların daha şiddetli etkilenmiş el-el bilekleri, simetrik el-el bileği tutulumu olan hastalarda ve normal kontrollerde dominant el-el bileği görüntülemesi yapıldı.

Dinamik MR

Olgulara çekimler General Electric Signa HDX 1.5 Tesla marka MR cihazı superkondiktif ekipman ve ekstremiter sarmal ile yapıldı. Görüntüleme alanı el bileği karpal kemiklerinden PIF eklemlerini kapsayacak şekilde, olguların el büyüklüğüne göre ayarlandı. Olgular görüntüleneni eli baş üstünde ileri uzatılmış prone pozisyonda yatırıldı. Görüntüleneni el sarmal içerisine yerleştirildikten sonra sıkıca kum torbası desteklerinin kullanılması ile nötral pozisyonda, parmaklar ekstansiyon pozisyonunda sabitlendi. Görüntüleneni elin karşı koluna 21 G IV kateter antekubital vene yerleştirildi. El bileğine pozisyon verildikten sonra kontrast öncesi koronal T1A Fast Spin-eko (TR:360ms, TE:min full, Matrix:352x256, NEX:2, FOV:16cm, Kalınlık:2.5/0.3mm), STIR-Short T1 Inversion Recovery (TR:3825ms, TE:35ms, TI: 145. Matriks: 288x192, NEX:2, Kalınlık:2.5/0.3 mm) sekanslarda görüntüler elde edildi.

IV kontrast sonrası dinamik kontrastlı MR görüntüleri için yağ baskılı koronal planda 3D Dinamik TRICKS sekansı (Flip angle: 30, TE:min full, Matriks:256x192 NEX:1, FOV 17, Kalınlık:2.6 mm, 16 kesit) kullanıldı. Bu sekansta; her fazda 16 koronal

görüntü alınarak ve her faz yaklaşık 9.7sn aralıklarla tekrarlanarak kesitsel görüntüler elde edildi. Dinamik görüntülerde kullanılan yağ baskılı TRICKS sekansı, kontrast öncesi bir kez ve sonrası 47 kez olmak üzere tekrarlandı. Tüm olgularda IV kontrast madde olarak 0.1 mmol/kg Gd-DTPA (Multihance) 25 ml serum fizyolojik içerisinde otomatik enjektör ile 2 ml/sn hızla verildi. İnceleme her bir el için toplam ortalama 15 dakika sürdü.

Post kontrast her seriden otomatik olarak prekontrast seri çıkarılarak çıkarma görüntüler elde olundu. Ayrıca her seri için maksimum intensite projeksiyon (MIP) yöntemi kullanılarak kontrast tutan oluşumların üç boyutlu görüntüleri oluşturuldu.

Dinamik kontrastlı MR baz görüntüleri iş istasyonundaki yazılım kullanılarak incelemeye alındı. Kontrast tutulumu gösteren dinamik serilerde sinovyal tutulum bölgelerini daha iyi tanımlamak için, bir renk-kodlu parametrik harita oluşturuldu. Bu renk kodlu harita daha sonra sinovyumun ilgilenilen bölgesini belirlemek amacıyla (ROI) çizmek için kullanıldı. Kullanılan ROI'leri ortalama büyüklüğü 16,2 mm² (1,5 – 66.8 mm²) idi. Her hastada, el bileğinde bir maksimum sinovyal tutulum bölgesi analiz için seçildi. Olguların bazılarında, birden fazla etkilenmiş eklem gösterildi. En santrale yerleşen kesit ile en iyi gözlenen eklem ve en belirgin kontrast tutan sinovyal alan seçildi. En yüksek görsel tutulum alanına yerleşmiş olan sinovyal membran, seçilen bölgenin üçte ikisini kapsayacak dairesel ROI (region of interest) konularak sinyal-zaman eğrileri elde edildi.

Sağlıklı kontrollerde sinovyal membranı tanımlamak daha zordu. Bu vakalarda sinovyumun yerleştiği düşünülen alan anatomik belirteçlere ve pre ve post-enhansman görüntülerinin kıyaslanmasına dayanılarak seçildi. Bundan dolayı eliptik ROI genellikle kontrollerde hastalardan daha küçüktü. Kullanılan ROI'leri ortalama büyüklüğü 11,6 mm² (8,2 - 14,8 mm²) idi. Bu genellikle el bileğinin median ve dorsal alanına denk geldi.

Erken kontrastlanma ölçümü yapılacak faz, 55 saniye sonraki (S55) faz olarak seçildi. Zaman sinyal eğrileri, eğimin en yüksek olduğu (maximum slope of increase) faza göre renklendirildiğinde, bu faz olguların çoğunda kontrastlanmanın en hızlı arttığı zaman aralığı olarak belirlendiğinden 55. saniye tercih edildi. Bu aralık aynı zamanda önceki bir çalışmada klinik olarak inaktif hastalığı olan dizler ve klinik olarak aktif hastalığı olan dizler arasında maksimum tutulum farklılığı göstermiştir (8, 105).

Elde edilen eğriden erken ve nisbi kontrastlanma oranları hesaplandı. Erken kontrastlanma oranı (rate of early enhancement) REE olarak tanımlandı ve 55 sn için $REE_{55} = (S_{55} - S_0) / (S_0 \times 55) \times 100\%$ formülüne göre hesaplandı. Aynı formüle göre t'inci saniyedeki nispi kontrastlanma (Relative enhancement) REt olarak tanımlandı ve t

zamanı için $REt = (St - S0)/S0 \times 100\%$ formülüne göre hesaplandı. Bu formüllerde S0 ve St sırasıyla, kontrast enjeksiyonundan önce ve t saniye (sinyal zaman eğrisi maksimuma ulaştığı fazdaki MR sinyali) sonra görüntünün sinyal yoğunluğunu temsil etmektedir.

Konvansiyonel radyografi

Her iki el-el bilek ve ayak AP konvansiyonel radyografilerin skorlaması modifiye Sharp-Van Der Heijde skorlama sistemi kullanılarak yapıldı.

Modifiye Sharp Van Der Heijde Skorlaması;

Sharp-van der Heijde metoduna göre el ve ayak grafilerinin yorumlanmasında her bir el için 16 eklem bölgesinde darlık, 15 eklem bölgesinde erozyon ve her bir ayak için 6 eklem bölgesi erozyon ve darlık için değerlendirildi. Erozyon için; 0= erozyon yok, 1= küçük erozyon, 2= geniş erozyon, 3= orta hattı geçen geniş 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. Hem erozyon ve darlık için ayrı ayrı puanlar hem de toplam puanlar kaydedildi (45).

Konvansiyonel grafiler ve dinamik MRG, hastaların klinik bilgileri için kör bir radyoloji uzman hekimi tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 Windows paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için istatistiksel testlerden uygun olan non parametrik testler yapıldı. Hastalarla sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılmasında ve ikili grup kıyaslamalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den daha fazla grupların kıyaslanmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkinin saptanması için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm testler için $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon (FTR) Polikliniğine başvuran ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış 40 hasta (Grup-1) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 20 kişi (Grup-2) alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsine ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden 7 tanesine dinamik kontrastlı MR görüntüleme uygulandı. Hastaların ve kontrollerin hepsinde serum anjiyonez belirteçleri ve periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeyleri çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 27'si kadın (%67,5) 13'ü erkekti (%32,5). Hastaların ortalama yaşı $51,07 \pm 10,84$ yıl (23 - 69 yıl) idi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama VKİ'si $26,36 \pm 3,77$ idi. Ortalama anti-CCP titresini $249,76 \pm 208,79$ U/ml ve RF titrasyon değeri $136,17 \pm 203,91$ IU/ml idi. Hastaların ESH değerleri ortalaması $31,17 \pm 17,97$ mm/sa, HsCRP değerleri ortalaması $7,58 \pm 6,65$ mg/L olarak saptandı.

Sağlıklı gönüllülerin 9'u (%45) kadın, 11'i (%55) erkekti. Sağlıklı gönüllülerin ortalama yaşı $47,25 \pm 12,80$ (29 - 69 yıl) idi. Sağlıklı gönüllülerin hiç birinde anti-CCP ve RF pozitif değildi. ESH değerleri ortalaması $12,80 \pm 7,81$ mm/sa, HsCRP değerleri ortalaması $2,17 \pm 0,53$ mg/l olarak saptandı.

Sağlıklı gönüllüler ile hastalar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan sağlıklı gönüllüler ile RA hastaları arasında laboratuvar bulguları kıyaslandığında ESH, HsCRP değerleri, RF ve anti-CCP titrasyonları hastalarda sağlıklı gönüllülerden yüksek saptanmış olup bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Tablo 1: RA hastaları (Grup-1) ile kontrol (Grup-2) arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	RA hastaları (Grup-1) (n = 40) (Ort. ±SS)	Kontrol (Grup-2) (n=20) (Ort. ±SS)	p
Cinsiyet	Kadın	27(%67,5)	0,246
	Erkek	13(%32,5)	
Yaş (yıl)	51,07±10,84	47,25±12,80	0,096
VKİ (kg/m²)	26,36±3,77	26,21±2,95	0,950
ESH (mm/sa)	31,17±17,97	12,80±7,81	<0.001
HsCRP (mg/L)	7,58±6,65	2,17±0,53	<0.001
Anti-CCP (U/ml)	249,76±208,79	20,00±0,00	<0.001
RF (IU/ml)	136,17±203,91	9,00±0,00	<0.001

SS:standart sapma, Mann-Whitney U testi

Hastaların ortalama hastalık süresi 28,75±24,67 ay olarak bulundu. Hastaların ortalama DAS 28 skoru 4,97±1,34, ortalama HAQ skoru 0,66±0,52, ortalama Ritchie skoru 11,45±5,93 olarak saptandı. Hastaların klinik özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların (Grup-1) (n=40) klinik özellikleri

	Ortalama ± SS	Minimum	Maksimum
Hastalık süresi (ay)	28,75±24,67	1,00	96,00
Sabah tutkuluğu süresi (dk)	30,17±45,09	0,00	180,00
Şiş eklem sayısı	4,07±4,08	0,00	15,00
Hassas eklem sayısı	12,05±8,32	0,00	27,00
DAS 28 skoru	4,97±1,34	2,70	7,48
HAQ skoru	0,66±0,52	0,00	2,00
Ritchie skoru	11,45±5,93	2,00	26

Hastaların 34’ü (%85) ilaç kullanmaktaydı, ilaç kullananların 22’si monoterapi, 12 tanesi kombinerterapi almaktaydı. Monoterapi alan hastalar; Mtx, salazopyrin ya da hidroksiklorokin içeren DMARD’lardan birini kullananları içeriyordu. Kombine terapi alanlar ise; üç DMARD ilacın en az iki ve daha fazla kombinasyonunu kullanan hastaları

içeriyordu. Hastaların 29'u metilprednizolon kullanıyordu (4mg- 48mg). Hiçbir hastada ekstraartiküler tutulum yoktu. 4 hastanın ailesinde romatizmal hastalık öyküsü saptandı ve bu 4 kişinin de tanısı RA idi.

Hastaların % 70'i (n=28) anti-CCP pozitif, %65'i (n=26) RF pozitif. Hastaların %85,7'si (n=24) hem anti-CCP hem de RF pozitif (Tablo 3).

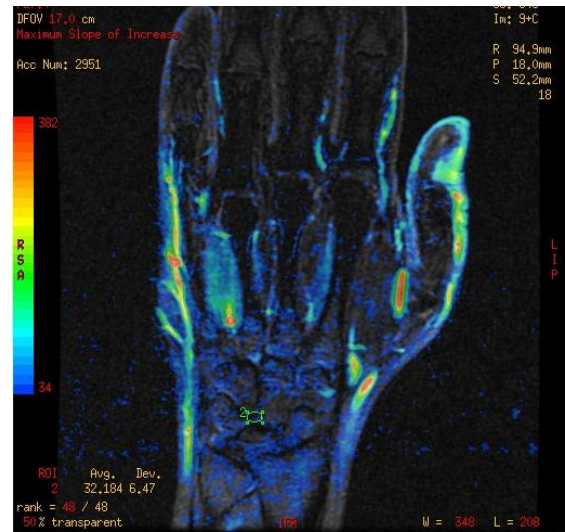
Tablo 3 : Çalışmaya alınan hastaların(Grup-1) (n=40) Anti-CCP ve RF dağılımları

			RF		
			POZİTİF	NEGATİF	Toplam
Anti-CCP	POZİTİF	n	24	4	28
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	NEGATİF	n	2	10	12
		%	16,7%	83,3%	100,0%
	Toplam	n	26	14	40
		%	65,0%	35,0%	100,0%

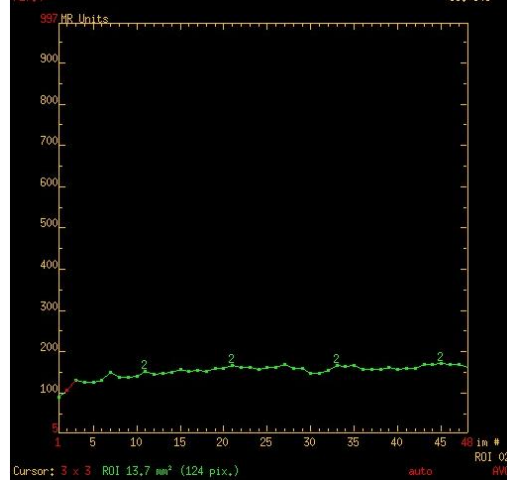
Çalışmamızda RA hastaları ile sağlıklı gönüllülerin dinamik kontrastlı MR'ı çekilerek erken kontrastlanma oranları (REE) ve nisbi kontrastlanma oranları (REt) hesaplanmıştır. Bu hesaplamaların elde edildiği RA hastaların ve sağlıklı gönüllülerin el bilek dinamik kontrastlı MR görüntülerine ve sinyal zaman eğrilerini gösteren grafiklerine birer örnek şekil 13 ve 14'de verilmiştir.



Şekil 13a



Şekil 13b



Şekil 13c

Şekil 13 : 33 yaşında bayan sağlıklı gönüllü el bilek dinamik kontrastlı MR görüntülemesi (a) TRICKS sekansı ham görüntü ve (b) renkli harita görüntülerinde el bilek interkarpal eklemlere ROI konulması sonucu elde edilen (c) 48 fazlı sinyal zaman eğrisi



Şekil 14a



Şekil 14b



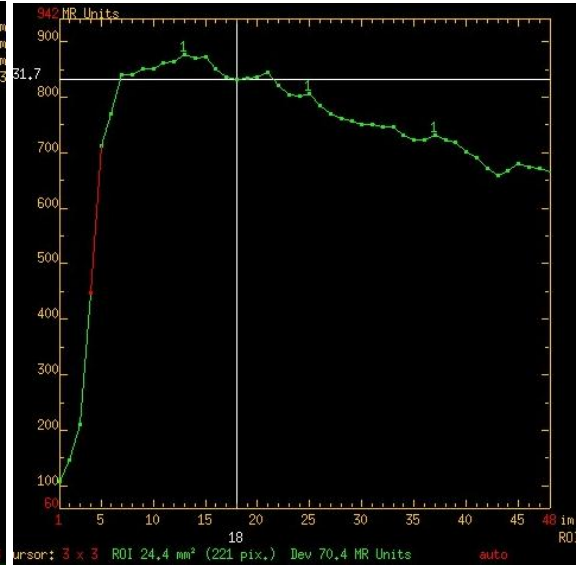
Şekil 14c



Şekil 14d



Şekil 14e



şekil 14f

Şekil 14: 52 yaşında erkek, 3 yıldır RA tanısı ile izlenen hastanın el bilek dinamik kontrastlı MR görüntülemesi (a) T1a koronal, (b) STIR koronal, (c) TRICKS sekansı ile elde olunan çıkarma görüntü, (d) tüm fazların MIP görüntüsü, (e) ham renkli harita ve (f) 48 fazlı sinyal zaman eğrisi

RA hastaları ile sağlıklı gönüllülerin dinamik kontrastlı MR REE ve REt parametreleri kıyaslandığında, hastaların REE ve REt değeri sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.000$). Bulgular tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: RA hastaları (Grup-1) ile Kontrol (Grup-2) arasında dinamik kontrastlı MRG bulgularının karşılaştırılması

	RA hastaları (Grup-1) (n= 40) (Ort±SS)	Kontrol (Grup-2) (n=7) (Ort. ±SS)	p
REE	7,57±4,38	0,78±0,48	0.000
Ret	687,26±275,09	170,63±97,29	0.000

Mann-Whitney U testi, REE: erken kontrastlanma oranı, REt: nisbi kontrastlanma oranı

Hastaların dinamik kontrastlı MRG parametreleri ile hastaların klinik bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında REE’nin bütün klinik parametrelerle (sabah tutukluluğu süresi, şiş ve hassas eklem sayısı ve DAS 28 skoru, Ritche ve HAQ skorlarının, hastanın ağrı değerlendirmesi, hastanın genel durum değerlendirmesi, hekimin genel durum değerlendirmesinin) anlamlı derecede korele olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). REt’in ise şiş

ve hassas eklem sayısı, DAS 28, Ritche ve HAQ skorları ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bulgular tablo 5 'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Dinamik kontrastlı MRG parametreleri ile klinik hastalık parametreleri arasındaki korelasyonlar

		Dinamik MRG REE	Dinamik MRG REt
Sabah tutukluluğu (dk)	R	0,428	0,208
	P	0,006	0,98
Şiş eklem sayısı	R	0,591	0,364
	P	0,000	0,021
Hassas eklem Sayısı	R	0,464	0,329
	P	0,003	0,038
DAS 28 Skoru	R	0,514	0,315
	P	0,001	0,047
Ritchie skoru	R	0,575	0,449
	P	0,000	0,004
HAQ skoru	R	0,439	0,455
	P	0,005	0,003
Hastanın ağrı değerlendirilmesi	R	0,422	0,297
	P	0,007	0,063
Hastanın genel durum değerlendirmesi	R	0,423	0,275
	P	0,007	0,085
Hekimin genel durum değerlendirmesi	R	0,384	0,221
	P	0,015	0,171

R; spearman korelasyon katsayısı

Hastaların dinamik kontrastlı MRG parametreleri REE ve REt ile laboratuvar bulguları arasında herhangi anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Dinamik kontrastlı MRG parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyonlar

		Dinamik MRG REE	Dinamik MRG REt
ESH	R	0,146	0,115
	P	0,367	0,480
HsCRP	R	0,234	0,277
	P	0,146	0,084
Anti-CCP	R	-0,035	-0,021
	P	0,831	0,896
RF	R	0,133	0,086
	P	0,413	0,600
PLT	R	0,221	0,133
	P	0,170	0,412

R; spearman korelasyon katsayısı

Dinamik kontrastlı MR parametreleri REE ve REt'in direkt radyografi bulguları ile korelasyon gösterip göstermediği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Dinamik kontrastlı MRG parametreleri ile direkt radyografi bulguları arasındaki korelasyonlar

		Dinamik MRG REE	Dinamik MRG REt
Sharp van der heijde toplam skoru	R	0,243	0,109
	P	0,130	0,502
Sharp van der heijde erozyon skoru	R	0,252	0,079
	P	0,117	0,630
Sharp van der heijde darlık skoru	R	0,246	0,056
	P	0,126	0,732

R; spearman korelasyon katsayısı

RA hastaları ile kontrol grubu arasında anjiogenez belirteçleri kıyaslandığında sadece VEGF değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Buna göre VEGF değeri hastalarda sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$). Ang-1 ve

ang-2 RA'lı hastalarda daha yüksek saptandı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: RA hastaları (Grup-1) ile kontroller (Grup-2) arasında anjiogeneز belirteçlerinin kıyaslanması

	RA hastaları (Grup-1) (n= 40) (Ort.±SS)	Kontrol (Grup-2) (n= 20) (Ort.±SS)	p
VEGF (pg/ml)	523,67±319,12	286,71±222,15	0,002
Ang-1 (pg/ml)	61282,08±18984,73	58700,40 ±20636,23	0,466
Ang-2 (pg/ml)	4055,18±1301,91	3947,99±1488,64	0,644
Tie-2 (ng/ml)	31,31±9,61	33,01±16,99	0,826

Mann-Whitney U testi

RA hastaları ile kontrol grubu arasında VEGF gen ekspresyon düzeyleri kıyaslandı. Hastaların VEGF gen ekspresyon düzeyleri sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,046$). Bulgular tablo 9'da gösterilmiştir

Tablo 9: RA hastaları (Grup-1) ile kontroller (Grup-2) arasında VEGF gen ekspresyon düzeylerinin kıyaslanması

	RA hastaları (Grup-1) (n=38) (Ort. ±SS)	Kontrol (Grup-2) (n= 20) (Ort. ±SS)	p
VEGF gen eksp.	2265,73±3768,63	1351,18±1058,49	0,046

Mann-Whitney U testi

Hastaların anjiogeneز belirteçleri ile hastaların klinik bulguları arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların VEGF gen ekspresyonu ile hastaların klinik bulgularından sabah tutukluluğu süresi, şiş eklem sayısı, DAS 28 skoru, hekimin genel durum değerlendirmesi, HAQ ve Ritchie skoru ile arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10 : Hastaların anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonu düzeyleri ile klinik bulgularının korelasyonu

		VEGF	Ang-1	Ang-2	Tie-2	VEGF gen eksp.
Sabah tutukluluğu Süresi	R	-0,041	-0,178	-0,218	0,013	-0,330
	P	<i>0,800</i>	<i>0,271</i>	<i>0,176</i>	<i>0,936</i>	0,043
Şiş eklem sayısı	R	0,045	0,021	0,030	0,117	-0,337
	P	<i>0,781</i>	<i>0,896</i>	<i>0,855</i>	<i>0,474</i>	0,039
Hassas eklem sayısı	R	-0,021	-0,022	-0,020	0,055	-0,307
	P	<i>0,895</i>	<i>0,891</i>	<i>0,904</i>	<i>0,736</i>	<i>0,061</i>
Hastanın ağrı değerlendirilmesi	R	0,084	-0,060	-0,083	0,119	-0,315
	P	<i>0,607</i>	<i>0,711</i>	<i>0,609</i>	<i>0,463</i>	<i>0,054</i>
Hastanın genel durum değerlendirmesi	R	-0,043	-0,068	-0,050	-0,105	-,339
	P	<i>0,791</i>	<i>0,678</i>	<i>0,758</i>	<i>0,520</i>	0,037
Hekimin genel durum değerlendirmesi	R	0,111	0,067	0,035	-0,011	-0,319
	P	<i>0,497</i>	<i>0,683</i>	<i>0,832</i>	<i>0,945</i>	<i>0,051</i>
DAS 28 Skoru	R	0,084	-0,060	-0,083	0,119	-0,426
	P	<i>0,607</i>	<i>0,711</i>	<i>0,609</i>	<i>0,463</i>	0,008
Ritchie skoru	R	-0,041	-0,178	-0,218	0,013	-0,329
	P	<i>0,800</i>	<i>0,271</i>	<i>0,176</i>	<i>0,936</i>	0,044
HAQ skoru	R	0,045	0,021	0,030	0,117	-0,375
	P	<i>0,781</i>	<i>0,896</i>	<i>0,855</i>	<i>0,474</i>	0,020

R; spearman korelasyon katsayısı

Hastaların anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonu düzeylerinin laboratuvar bulguları ile arasındaki korelasyonlara bakıldığında, sadece anti-CCP'nin ang-1 ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (p=0.031). Bulgular tablo 11'de gösterilmiştir

Tablo 11. Anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonu düzeyleri ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyonlar

		VEGF	Ang-1	Ang-2	Tie-2	VEGF gen eksp.
ESH	R	0,051	-0,086	-0,152	0,016	-0,156
	P	0,753	0,600	0,348	0,922	0,348
HsCRP	R	0,269	0,131	0,079	-0,017	-0,087
	P	0,093	0,420	0,630	0,916	0,604
Anti-CCP	R	0,148	0,341	0,300	-0,026	-0,118
	P	0,361	0,031	0,060	0,875	0,480
RF	R	0,049	0,196	0,182	0,038	-0,200
	P	0,763	0,225	0,260	0,816	0,228
PLT	R	0,238	0,099	0,064	-0,104	0,317
	P	0,139	0,541	0,695	0,525	0,052

R; spearman korelasyon katsayısı

Anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonunun direkt radyografi bulguları ile korelasyon gösterip göstermediği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonu ile direkt radyografi bulguları arasındaki korelasyonlar

		VEGF	Ang-1	Ang-2	Tie-2	VEGF gen eksp.
Sharp van der heijde toplam skoru	R	0,248	0,070	0,028	0,161	0,083
	P	0,122	0,669	0,865	0,320	0,620
Sharp van der heijde erozyon skoru	R	0,251	0,065	0,026	0,278	0,028
	P	0,118	0,690	0,874	0,082	0,869
Sharp van der heijde darlık skoru	R	0,200	0,014	-0,025	0,076	0,108
	P	0,217	0,932	0,877	0,640	0,520

R,spearman korelasyon katsayısı;

Hastaların dinamik kontrastlı MRG parametreleri REE ve REt ile anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonu düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Dinamik kontrastlı MRG parametreleri REE ve REt ile anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonu arasındaki korelasyonlar

		Dinamik MR REE	Dinamik MR REt
VEGF	R	0,203	0,227
	P	0,209	0,160
Ang-1	R	-0,006	0,136
	P	0,971	0,402
Ang-2	R	-0,027	0,134
	P	0,868	0,411
Tie-2	R	0,024	-0,030
	P	0,885	0,853
VEGF gen eksp.	R	-0,024	0,020
	P	0,884	0,907

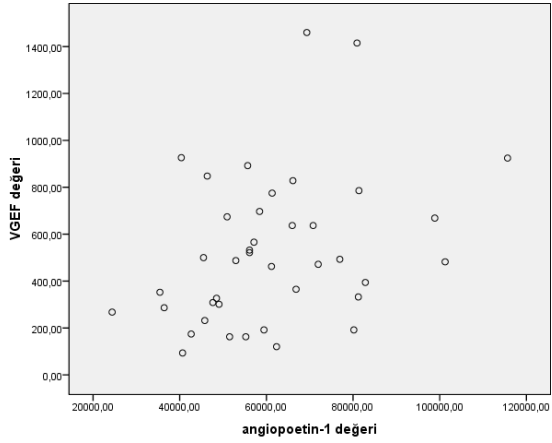
R,spearman korelasyon katsayısı;

Anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonunun kendi aralarındaki korelasyonuna bakıldığında, ang-1'in VEGF ($p=0,031$) ve daha kuvvetli olarak da ang-2 ile ($p=0,000$) pozitif yönde ilişkili olduğu gözlenmektedir (şekil 15a ve 15b). Bulgular tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14: Anjiogenez belirteçlerinin (n=40) ve VEGF gen ekspresyonunun (n=38) kendi aralarındaki korelasyonları

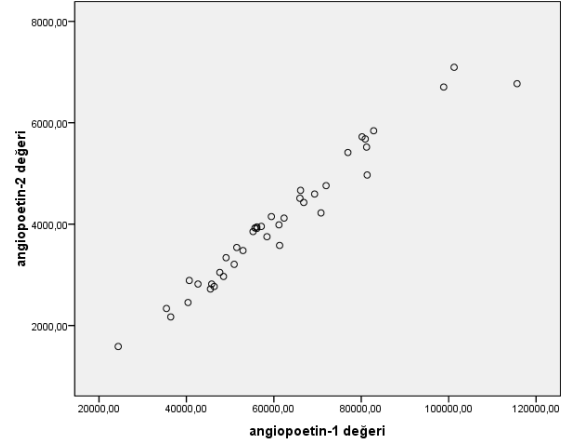
		VEGF	Ang-1	Ang-2	Tie-2	VEGF gen eksp.
VEGF	R	1,000	0,342	0,277	0,022	0,120
	P	.	0,031	0,084	0,894	0,472
Ang-1	R	0,342	1,000	0,980	-0,015	0,109
	P	0,031	.	0,000	0,928	0,515
Ang-2	R	0,277	0,980	1,000	-0,041	0,060
	P	0,084	0,000	.	0,801	0,720
Tie-2	R	0,022	-0,015	-0,041	1,000	0,112
	P	0,894	0,928	0,801	.	0,503
VEGF gen eksp.	R	0,055	0,140	0,132	0,081	1,000
	P	0,737	0,387	0,417	0,620	.

R,spearman korelasyon katsayısı;



R=0,342 p=0,031

15a



R=0,980 p=0,0001

15b

Şekil 15a: Ang-1 ve VEGF arasındaki korelasyon. **Şekil 15b.** Ang-1 ve ang-2 arasındaki korelasyon

Hastaların anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyon değerleri hastanın yaşına, cinsiyetine ve vücut kitle indeksine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermemektedir ($p>0.05$).

Hastalar anti-CCP ve RF için pozitif ve negatif alt gruplara ayrılarak anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyon düzeyi ve dinamik kontrastlı MRG REE ve REt değerleri açısından kıyaslandı. RF pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Anti-CCP pozitif ve negatif grup arasında sadece ang-1 düzeyinde anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $64799,72 \pm 20834,78$ pg/ml ve $53074,25 \pm 10362,11$ pg/ml; $p=0,048$).

RA'lı hastalarda anjiogenez belirteçlerinin hastalık süresi ile ilişkisine bakıldığında VEGF değerinin hastalık süresi ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği gözlemlendi ($p=0,024$). Hastalık süresi arttıkça VEGF değeri artmaktaydı (Tablo 15).

Tablo 15: RA'lı hastalarda anjiogenez faktörlerinin ve VEGF gen ekspresyonunun hastalık süresi ile değişimi

		VEGF	Ang-1	Ang-2	Tie-2	VEGF gen eksp.
Hastalık süresi	R	0,355	0,090	0,062	0,073	-0,155
	P	0,024	0,580	0,704	0,655	0,352

R, spearman korelasyon katsayısı;

Hastalar hastalık süresine göre erken (< 2 yıl) ve geç (> 2yıl) hastalık dönemi olmak üzere iki alt grupta incelendi. Anjiogenez belirteçleri ve dinamik kontrastlı MRG parametreleri REE ve REt bu alt grupların kendi aralarında ve kontrol grubu ile kıyaslandı.

Anjiogenez belirteçleri kontrol ve RA hasta alt grupları arasında kıyaslandığında sadece VEGF değerleri arasında anlamlı fark vardı (p=0,000). İkili yapılan alt grup analizlerinde kontrol grubu ile geç dönem RA'lı hasta grubu arasında anlamlı olarak fark bulundu (p=0,000), kontrol grubu ile erken dönem RA'lı hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,124). Ayrıca VEGF açısından erken ve geç hastalık dönemi RA'lı hasta grupları arasında da anlamlı fark bulundu (p=0,003) (Tablo 16).

Tablo 16: Erken ve geç hastalık dönemi RA hastalarının ve kontrol grubunun anjiogenez belirteçlerinin kıyaslanması

	Kontrol grubu (n= 20) (Ort. ±SS)	Erken hastalık (n= 21) (Ort. ±SS)	Geç hastalık (n= 19) (Ort. ±SS)	p
VEGF(pg/ml)	286,71±222,15	386,48±231,54	675,30±338,91	0,000**
Ang-1(pg/ml)	58700,40±20636,23	59469,87±19430,80	63285,06±18797,25	0,642
Ang-2(pg/ml)	3947,99±1488,64	3942,40±1266,01	4179,84±1363,93	0,854
Tie-2(ng/ml)	33,01±16,99	32,16±9,84	30,37±9,53	0,897

Kruskal-Wallis testi,

Mann-Whitney U testi;

** : geç hastalık dönemi ve kontrol grubu arasındaki fark (p=0,000), erken ve geç hastalık dönemi grubu arasındaki fark (p=0,003)

VEGF gen ekspresyon düzeyi kontrol ve hastalık süresine göre RA hasta alt grupları arasında kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17: Erken ve geç hastalık dönemi RA hastalarının ve kontrol grubunun VEGF gen ekspresyonu düzeylerinin kıyaslanması

	Kontrol grubu (n= 20) (Ort. ±SS)	Erken hastalık (<2yıl) (n= 21) (Ort. ±SS)	Geç hastalık (>2yıl) (n= 17) (Ort. ±SS)	p
VEGF gen eksp.	1356,78±1055,35	2920,45±5002,48	1456,97±552,15	0,092

Dinamik kontrastlı MRG REE ve REt parametreleri erken ve geç hastalık dönemi RA hastaları ile kontrol grubu arasında kıyaslandığında, her iki parametrenin de, erken ve geç hastalık dönemindeki hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklı olduğu saptandı ($p<0,001$). Erken ve geç dönem RA'lı hasta alt grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,364$, $p=0,350$) (Tablo 18).

Tablo 18: Erken ve geç hastalık dönemi RA hastaları ve kontrol grubunun dinamik kontrastlı MRG REE ve REt parametrelerinin kıyaslanması

	Kontrol grubu (n= 20) (Ort. ±SS)	Erken hastalık (n=21) (Ort. ±SS)	Geç hastalık (n= 19) (Ort. ±SS)	p
REE	0,78±0,48	7,33±5,23	7,85±3,32	0,000**
Ret	170,63±97,29	640,86±320,63	738,54±210,84	0,000&

Kruskal-Wallis testi,

Mann-Whitney U testi;

** : kontrol grubuna göre erken ve geç hastalık dönemindeki fark ($p=0,000$),

& : kontrol grubuna göre erken hastalık dönemindeki fark ($p=0,001$),

kontrol grubuna göre geç hastalık dönemindeki fark ($p=0,000$)

Hastalar DAS 28 değerine göre 3 gruba (DAS28 >5,1 yüksek hastalık aktivitesi, 3,2-5,1 orta hastalık aktivitesi, 3,2-2,6 düşük hastalık aktivitesi, <2,6 remisyon) ayrıldı. Anjiogenez faktörleri ve dinamik kontrastlı MRG bulguları bu alt grupların kendi aralarında ve kontrol grubu ile kıyaslandı. Aktivitesi yüksek olan hastaları değerlendirmeye almayı daha uygun bulduk. Düşük aktiviteli hastalar analize katılmadı.

Anjiogenez faktörleri kontrol ve RA hasta alt grupları arasında kıyaslandığında kontrol ve orta, yüksek aktiviteli RA'lı hasta gruplarının VEGF değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0,007$). İkili yapılan alt grup analizlerinde kontrol grubu ile yüksek aktiviteli RA'lı hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,005$); kontrol grubu ile orta aktiviteli RA'lı hasta grubu arasında da anlamlı fark bulundu ($p=0,011$); orta ve yüksek aktiviteli RA'lı hasta grupları arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,484$) (Tablo 19).

Tablo 19 : Kontrol grubu ve DAS 28'e göre orta ve yüksek aktiviteli RA hastalarının anjiogenez belirteçlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n= 20) (Ort. ±SS)	Orta Aktivite (n=13) (Ort. ±SS)	Yüksek Aktivite (n=22) (Ort. ±SS)	P
VEGF (pg/ml)	286,71±222,15	456,05±206,47	582,53±381,55	0,007*
Ang-1 (pg/ml)	58700,40±20636,23	64727,81±27786,83	60318,05±13302,14	0,696
Ang-2 (pg/ml)	3947,99±1488,64	4321,85±1818,17	3999,03±1015,46	0,779
Tie-2 (ng/ml)	33,01±16,99	30,83±12,75	31,93±8,18	0,795

Kruskal-Wallis testi,

Mann-Whitney U testi;

*: kontrol grubu ile yüksek aktiviteli RA'lı hasta grubu arasında fark(p=0,005)

kontrol grubu ile orta aktiviteli RA'lı hasta grubu arasında fark(p=0,011)

VEGF gen ekspresyonunu, kontrol ve RA hasta alt grupları arasında kıyasladığımızda kontrol ve orta, yüksek aktiviteli RA'lı hasta grupları arasında anlamlı fark vardı (p=0,044). İkili yapılan alt analizlerde kontrol grubu ile orta aktiviteli RA'lı hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu (p=0,025) (Tablo 20).

Tablo 20: Kontrol grubu ve DAS 28'e göre orta ve yüksek aktiviteli RA hastaların VEGF gen ekspresyon değerlerinin kıyaslanması

	Kontrol grubu (n= 20) (Ort. ±SS)	Orta Aktivite (n=13) (Ort. ±SS)	Yüksek Aktivite (n=20) (Ort. ±SS)	P
VEGF gen eksp.	1356,78±1055,35	3516,15±6271,91	1591,42±1015,09	0,044*
P	& 0,025			

*Kruskal-Wallis testi,

&Mann-Whitney U testi: kontrol grubu ile orta aktiviteli RA'lı hasta grubu arasında fark (p=0,025)

Dinamik MRG parametreleri REE ve REt, kontrol grubu ve DAS göre orta ve yüksek aktiviteli RA hastaları arasında kıyaslandığında, kontrol grubu ile orta, yüksek aktiviteli RA hastalar arasında anlamlı fark vardı (p<0,001). İkili yapılan alt grup analizlerinde kontrol grubu ile yüksek aktiviteli RA'lı hasta grubu arasında REE ve REt değeri anlamlı olarak farklı saptandı (sırasıyla, p=0,000, p=0,000). Kontrol ve orta aktiviteli RA'lı hasta grupları arasında da REE ve REt değeri için anlamlı fark bulundu (sırasıyla, p=0,001, p=0,004); orta ve yüksek aktivite grupları arasında REE değeri için

anlamlı fark bulundu ($p=0,006$); orta ve yüksek aktivite grupları arasında REt değeri için anlamlı fark bulunmadı ($p=0,094$). Bulgular tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Kontrol grubu, orta ve yüksek aktiviteli RA’lı hasta gruplarının dinamik MRG REE ve REt değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n= 7) (Ort. ±SS)	Orta Aktivite (n=13) (Ort. ±SS)	Yüksek Aktivite (n=22) (Ort. ±SS)	P
REE	0,78±0,48	5,26±2,97	9,51±4,47	0,000**
REt	170,63±97,29	591,94±283,41	764,29±252,90	0,000&

**&Kruskal-Wallis testi

Mann-Whitney U testi;

** : kontrol ile yüksek aktivite arasında fark ($p=0,000$),
kontrol ile orta aktivite arasında fark ($p=0,001$),
orta ile yüksek aktivite arasındaki fark ($p=0,006$)

&: kontrol ile yüksek aktivite arasında fark ($p=0,000$),
kontrol ile orta aktivite arasında fark ($p=0,004$)

Hastalar kullanmakta oldukları tedavi şekline göre üç gruba (tedavi almayan, monoterapi, kombinoterapi) ayrıldı. Bu gruplar arasında laboratuvar bulguları ve direkt radyografik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Klinik hastalık parametreleri değerlendirildiğinde ise sabah tutukluluğu süresi, şiş eklem sayısında, hastanın genel durum değerlendirmesi ve hekimin genel durum değerlendirmesi arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Hastanın genel durum değerlendirmesi, hekimin genel durum değerlendirmesi istatistiksel olarak anlamlı olan farkın monoterapi alanlarla ilaç kullanmayanlardan kaynaklandığı bulundu (sırsıyla; $p=0,008$, $p=0,005$). Sabah tutukluluğu süresindeki istatistiksel olarak anlamlı farkın ilaç kullanmayanlarla kombine terapi alan hastalar arasında olduğu saptandı ($p=0,01$). Şiş eklem sayısında ise farkın ilaç kullanmayanlarla kombinoterapi alanlar ($p=0,038$) ve monoterapi ($p=0,015$) alanlar arasında olduğu saptandı. Bulgular tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: RA hastalarının kullanmakta oldukları tedavi şekline göre klinik hastalık parametrelerinin kıyaslanması (n=40)

	İlaç kullanımı yok (n = 6) (Ort. ±SS)	Monoterapi (n = 22) (Ort. ±SS)	Kombineterapi (n =12) (Ort. ±SS)	p
**sabah tutukluluğu	60,00±62,28	33,04±46,65	10,00±18,58	0,026
*Şiş eklem sayısı	8,66±5,08	2,90±3,22	3,91±3,65	0,038
Hassas eklem sayısı	14,50±7,86	10,81±8,25	13,08±8,92	0,529
DAS 28 Skoru	6,05±1,29	4,69±1,19	4,95±1,46	0,102
Ritchie skoru	17,00±7,12	10,22±5,21	10,91±5,46	0,067
HAQ skoru	0,89±0,53	0,64±0,57	0,58±0,43	0,429
Hastanın ağrı değerlendirilmesi	56,66±12,11	36,81±19,30	44,58±19,24	0,072
*Hastanın genel durum değerlendirmesi	58,33±11,69	36,36±18,39	42,50±21,37	0,041
*Hekimin genel durum değerlendirmesi	56,66±10,32	34,54±17,65	41,66±21,24	0,033

Kruskal-Wallis testi, * monoterapi alanlar ve ilaç kullanmayanlar arasında, ** ilaç kullanmayanlar ile kombine tedavi alanlar arasında

Tedavi gruplarına göre hastaların anjiogenez belirteçleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. RA hastalarının kullanmakta oldukları tedavi şekline göre anjiogenez belirteçlerinin kıyaslanması (n=40)

	İlaç kullanımı yok (n= 6) Ort. ± SS	Monoterapi (n= 22) Ort. ± SS	Kombineterapi (n= 12) Ort. ± SS	p
VEGF(pg/ml)	387,26±319,66	586,89±354,50	475,97±232,56	0,341
Ang-1(pg/ml)	55032,00±15531,20	66097,40±21212,03	55579,04±14354,37	0,119
Ang-2(pg/ml)	3696,33±1255,36	4384,46±1388,08	3630,94±1063,61	0,181
Tie-2(ng/ml)	32,79±7,49	32,79±11,58	27,85±5,25	0,427

Kruskal-Wallis testi

Tedavi gruplarına göre hastaların periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. RA hastalarının kullanmakta oldukları tedavi şekline göre VEGF gen ekspresyon düzeylerinin kıyaslanması (n=38)

	İlaç kullanımı yok (n= 6) Ort. $\pm$ SS	Monoterapi (n= 21) Ort. $\pm$ SS	Kombineterapi (n= 11) Ort. $\pm$ SS	p
VEGF gen eksp.	1456,41 $\pm$ 802,69	2673,80 $\pm$ 4995,95	1928,14 $\pm$ 1200,10	0,544

Kruskal-Wallis testi

Tedavi gruplarına göre hastaların dinamik MRG parametreleri açısından karşılaştırıldığında, REE ve REt değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla; $p=0,020$, $p=0,011$) (Tablo 25).

İkili yapılan alt grup analizlerinde ilaç kullanımı olmayan ile monoterapi alan RA'lı hasta grubu arasında REE ve REt değeri anlamlı olarak farklı saptandı (sırasıyla, $p=0,007$, $p=0,016$); ilaç kullanımı olmayan ile kombineterapi alan RA'lı hasta grubu arasında REE ve REt değeri anlamlı olarak farklı saptandı (sırasıyla, $p=0,025$, $p=0,031$); monoterapi ve kombine tedavi alan RA'lı hasta grubu arasında REE ve REt'de fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,871$, $p=0,249$). Bulgular tablo 25'de verilmiştir.

Tablo 25: RA hastalarının kullanmakta oldukları tedavi şekline göre dinamik MRG parametreleri REE ve REt değerlerinin kıyaslanması (n=40)

	İlaç kullanımı yok (n= 6) Ort. $\pm$ SS	Monoterapi (n= 22) Ort. $\pm$ SS	Kombineterapi (n= 12) Ort. $\pm$ SS	p
REE	13,04 $\pm$ 5,00	6,48 $\pm$ 3,93	6,85 $\pm$ 3,93	0,024*
Ret	944,93 $\pm$ 168,26	668,70 $\pm$ 245,16	592,43 $\pm$ 306,56	0,027&

Kruskal-Wallis testi,

Mann-Whitney U testi;

*: ilaç kullanmayan hasta grubuna göre monoterapi ve kombineterapi alan grup arasında fark ($p=0,007$, $p=0,025$),

&: ilaç kullanmayan hasta grubuna göre monoterapi ve kombineterapi alan grup arasında fark ($p=0,016$, $p=0,031$)

Erken dönem hastalarda anjiogenez belirteçleri, VEGF gen ekspresyon düzeyleri ve dinamik MR parametreleri REE ve REt değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Geç dönem hastalarda anjiogenez belirteçleri, VEGF gen ekspresyon düzeyleri ve dinamik MR parametreleri REE ve REt değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında REE değeri ile serum VEGF düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,047$) (Tablo 26).

Tablo 26: Geç dönem hastalarda dinamik kontrastlı MRG REE ve REt değerlerinin anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonu ile ilişkisi (n=19)

		VEGF	Ang-1	Ang-2	Tie-2	VEGF gen eksp.
REE	R	0,460	-0,047	-0,089	0,058	0,266
	P	0,047	0,850	0,718	0,813	0,303
Ret	R	,242	0,393	0,400	-0,188	0,343
	P	0,318	0,096	0,090	0,422	0,178

Geç dönem hastalarda anjiogenez belirteçleri, VEGF gen ekspresyon düzeyleri ve dinamik MR parametreleri REE ve REt değerleri ile hastaların direkt radyografik Sharp Van der Heijde skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında; VEGF düzeyi ile Sharp Van der Heijde total ve erozyon skoru arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0,036$, $p=0,012$). Bulgular tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27: Geç dönem hastalarda anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyonunun direkt radyografik SVH skorları ile ilişkisi (n=19)

		VEGF	Ang-1	Ang-2	Tie-2	VEGF gen eksp.
Sharp van der heijde toplam skoru	R	0,484	0,206	0,184	0,205	0,077
	P	0,036	0,398	0,451	0,400	0,768
Sharp van der heijde erozyon skoru	R	0,565	0,164	0,136	0,342	0,104
	P	0,012	0,502	0,580	0,152	0,692
Sharp van der heijde darlık skoru	R	0,295	0,062	0,021	0,154	-0,034
	P	0,220	0,802	0,932	0,529	0,896

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Anjiogenez, RA gibi proliferatif ve destrüktif inflamatuvar sinovitlerde, sinovitin devamı ve hastalık aktivitesi için önemli bir patogenetik süreçtir. Anjiogenezi görüntülemek ya da biyokimyasal belirteçlerle ortaya koymak, hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtlarını monitorize etmek için, bize günümüzde kullandığımız standart yöntemlerden daha objektif veriler sunabilir. Sinovyal vasküleriteyi ve inflamasyonu değerlendiren görüntüleme yöntemlerinden dinamik MR ile yapılan çalışmalarda hastalık aktivite parametreleri ve histolojik olarak sinovyal doku vasküleritesi ile anlamlı ilişki bulunmuştur (11, 50, 57, 58, 59, 60, 61, 62). Bizde çalışmamızda, RA hastalarında sinoviti değerlendirmede dinamik kontrastlı MR görüntülemesini kullandık. Literatüre baktığımızda anjiogenik belirteçlerden olan VEGF, ang-1, ang-2 ve tie-2'nin sinovyal dokuda anjiogenezle ilişkili bulunmasına (2, 7, 84, 85, 92, 93, 94) karşın serumdaki seviyelerinin klinik anlamlılığı belirgin değildir. Az sayıda çalışmada serum VEGF düzeyi incelenmiştir (86, 87, 88, 89). Ayrıca VEGF'e ek olarak anjiogenezle ilişkili diğer belirteçlerden serum ang-1, ang-2 ve tie-2 serum seviyelerinin eş zamanlı ölçüldüğü, birbirleriyle ve VEGF gen ekspresyonu ile ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı da oldukça sınırlıdır.

Yaptığımız literatür taramasında, dinamik kontrastlı MR ile anjiogenez belirteçlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızda RA'lı hastalarda eş zamanlı olarak anjiogenez belirteçlerinin serum seviyelerini ve periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeylerini ölçtük ve RA hastalık aktivasyonunun hem konvansiyonel indeksleri (klinik, laboratuvar ve radyolojik), hem de dinamik kontrastlı MR parametreleri ile ilişkilerini değerlendirdik.

Çalışmamızda, 40 RA'lı hastada ve 20 sağlıklı kontrolde eş zamanlı olarak serum anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyon düzeyi çalışıldı ve 40 RA hastası ve 7 kontrole el bilek dinamik kontrastlı MR görüntülemesi yapıldı. Görüntülerin analizi sonucu elde edilen sinyal zaman eğrisinden REE ve REt değerleri hesaplandı.

Çalışma sonucunda; hastaların dinamik kontrastlı MR REE ve REt değerlerini, serum VEGF ve periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeyini kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Ang-1, ang-2 ve tie-2 serum düzeyinde, RA'lı hastalarla kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Alt grup analizlerinde ise, yüksek aktiviteli hastalarda REE ve serum VEGF düzeyini ve yine geç dönem hastalarda serum VEGF'ini daha yüksek düzeylerde saptadık.

Hastaların klinik parametrelerinden şiş ve hassas eklem sayısı, DAS 28 skoru, Ritchie ve HAQ skoru ile dinamik kontrastlı MR REE ve REt değerleri arasında pozitif bir ilişki saptadık. Ek olarak REE değeri, sabah tutukluluğu süresi, hastanın ağrı değerlendirmesi, hastanın ve hekimin genel durum değerlendirmesi ile korele bulduk.

Hastaların serum anjiogenez belirteçlerinin düzeyleri ile hastaların klinik parametreleri arasında ise anlamlı korelasyon saptamadık. Laboratuvar parametrelerinden sadece anti-CCP ile ang-1 arasında korelasyon saptadık. Laboratuvar parametreleri ile dinamik MR REE ve REt arasında korelasyon saptamadık.

Radyolojik olarak sharp van der heijde (SVH) skorları ile; MR parametreleri REE ve REt, serum anjiogenez belirteçleri ve VEGF gen ekspresyon düzeyi arasında bir korelasyon saptanmadı. Ancak hastaları erken ve geç dönem alt gruplarına ayırdığımızda geç dönem hastalarda serum VEGF düzeyi ile SVH total ve erozyon skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Hastaların dinamik MR REE ve REt değerleri ile serum VEGF ve periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeyi, ang-1, ang-2 ve tie-2 serum düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sadece geç hastalık dönemi alt grubunda REE değeri ile serum VEGF düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışmamızda REE ve REt değerleri medikal tedavi almayan hastalarda, monoterapi ve kombine tedavi alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Bu sonuçlarımız bize, RA'de Dinamik MR parametreleri REE ve REt'nin ve serum VEGF düzeylerinin kronik inflamasyonu gösteren, hastalık süresince aktiviteyi takip edebileceğimiz belirteçler olduklarını göstermektedir. Özellikle Dinamik MR parametrelerinin, RA klinik aktivite parametreleri ile anlamlı ölçüde ilişkili çıkması hastalık aktivitesini ve progresyonunu göstermede daha güvenilir ölçümler olduğunu bize düşündürmüştür.

Reiser ve arkadaşları 1989'da, 31 RA'lı hastada (19 diz eklemi ve 15 el bileğinde) dinamik kontrastlı MR görüntüleme ile yaptıkları çalışmada, RA'de sinovyal proliferasyon gözlenen alanlarda sinyal artma oranının komşu kas, yağ dokusu, kemik iliği ve eklem sıvısına göre daha fazla olduğunu bulmuşlar ve bunu farklı dokulardaki kontrastlanmaya bağlamışlardır (106). Dinamik kontrastlı MR ile daha sonra yapılan çalışmalarda da, eklemde aktif sinoviyal inflamasyona neden olan hastalıklarda artmış vaskülariteye bağlı gadolinyum difüzyonunun artacağını ve sinoviyal volümün bunlarda daha fazla

ölçüleceğini belirtmişlerdir (11). Bizde çalışmamızda kontrast verilmesinden sonra erken dönemde kontrastlanmayı veren REE değerini ve kararlı duruma ulaştığı zamanki kontrastlanma oranını yansıtan REt değerini RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Bizim bulgularımızla uyumlu olarak, Klarlund ve arkadaşları; RA'lı hastalarda, erken klasifiye edilmemiş poliartritli grup ve sağlıklı kontrol grubunda, dinamik kontrastlı MR görüntülemesi ile sinoviyal kontrastlanma oranını araştırmışlar. Sinoviti, RA'lı ve poliartritli iki grupta sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır (107). Başka bir çalışmada, sağlıklı kişilerin dominant el ve el bileğinde, MRG'de RA'daki gibi sinovit ve eroziv değişikliklerin varlığını araştırmışlar. Sağlıklı kişilerde MR görüntülerinde hafif sinovit veya küçük kemik erozyonlarının olabileceğini ancak dinamik kontrastlı MR görüntülemesindeki sinovit ve kemik erozyonuna ait kontrastlanma sinyal eğrilerinin görülmeyeceğini belirtmişlerdir (108). Bu bulgular dinamik kontrastlı MR'ın artritli eklem normal ekleminden ayırımını sağlayabileceğini destekleyen önemli verilerdir.

Dinamik kontrastlı MR bulgularının RA ve osteoartritli (OA) hastalarda karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Kirkhus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 19 osteoartrit ve RA'lı hasta ile 6 sağlıklı gönüllünün el- el bileği dinamik kontrastlı MR görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda dinamik kontrastlı MRG'nin RA sinoviti osteoartritteki sinovitten ayırt etmede ve sinovyal aktiviteyi ölçmede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (66).

Ostergaard ve arkadaşları, sinovyal membran volümlerinin RA'lı dizlerde OA'lı dizlerden anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Başlangıç sinyal yükselmesi ya da erken tutulum oranı (REE) ve inflamasyonun mikroskobik görünümü arasında RA'lı ve OA'lı dizlerde yüksek korelasyon saptamışlar. Fakat iki gruptaki bu bulgular kıyaslanmamıştır (61). Dinamik kontrastlı MRG ile yapılan bu çalışmada sinovyal alanın büyüklüğü nedeniyle değerlendirilmesi daha kolay olduğu için diz eklemi kullanılmıştır. Literatürde diz, el bileği ve MKF eklemler ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda el bileğini RA'da en sık tutulan eklem olması nedeniyle tercih ettik.

Dinamik kontrastlı MR görüntüleme ile farklı inflamatuvar hastalıkları karşılaştıran çalışmalarda inflamatuvar hastalıklarda sinovyal tutulum paterni benzer olarak saptanmıştır. Örneğin psöriatik artritli olgularda yapılan bir çalışmada, romatoid artritteki gibi benzer sinovit bulgusunun varlığını araştırılmış. Sonuçta her iki hastalıkta da benzer erken kontrastlanma oranı saptanıp iki hastalık arasında sinoviti dinamik kontrastlı MR görüntüleme ile saptamada fark olmadığını bulmuşlardır (67). Jevtic ve arkadaşları RA'da

küçük eklem kapsül tutulumunun daha sık, psöriatik artritte komşu kollateral ligament kalınlaşması ve yumuşak doku şişliği gibi ekstrakapsüler tutulumun daha ön planda olduğunu göstermişlerdir (109). Psöriatik artrit ve RA'lı olguların ellerindeki kontrastlı MR bulgularını karşılaştıran başka bir çalışmada da el bileğindeki tutulumun daha çok RA'da, distal tutulumun psöriatik artritte daha sık olduğunu bulmuşlardır (110).

Dinamik kontrastlı MR görüntülemesi RA'nın klinik aktivasyonunu ayırt etmede ve ilaçların sinovit üzerine etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek değerli bir yöntemdir (11, 57, 58, 59, 64, 65)

Sinovit, statik MR ile de değerlendirilebilir. Statik MR'da inflame sinovyal membran kalınlığında artış ve bunun kontrast sonrasında daha belirgin olarak görülmesi ile değerlendirilir. RA'lı hastaların statik MR ile değerlendirildiği çalışmalarda, her zaman hastaların tamamında sinovitin gösterilmesinin mümkün olmadığı rapor edilmiş (50). Dinamik MR sinovitin niceliksel olarak ölçülmesini sağlayan bir yöntemdir ve bu ölçüm 2 şekilde yapılır. Birincisi; sinovyal volüm ölçümüdür, ikincisi; gadolinium enjeksiyonu sonrası inflame sinovyumun boyanma hızının tespit edilmesidir (50). Bazı araştırmacılar sinoviti saptamak için sinoviyal volüm ölçümü yapmışlardır (51,76).

Dinamik kontrastlı MR'ın hastalık aktivitesinin kullanışlı bir belirteci olduğuna ilişkin en güçlü kanıtlar histoloji ile karşılaştırmalı yapılan araştırmalardan kaynaklanmaktadır. Dinamik kontrastlı MR tutulum oranı, histolojik inflamasyon ile korele olarak saptanmıştır. Bu konuda diz ekleminde yapılan iki çalışmada sinovyal tutulum oranı ile sinovyal inflamasyon ve vaskülerite derecesi uyumlu olarak saptanmış. Ancak yayılım oranı, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerle korele bulunmamıştır (62, 64). Yine diz ekleminin değerlendirildiği Ostergaard ve arkadaşlarının çalışmasında, RA ve osteoartritli olguların diz ekleminde dinamik kontrastlı MR erken kontrastlanma oranını mikroskobik olarak sinovyal inflamasyonun derecesi ile korele bulunmuştur (61).

Daha sonra yapılan çalışmalarda dinamik kontrastlı MR parametreleri, eklem şişliği, ağrı ve hastalık aktivite skoru (DAS) ve HAQ gibi klinik bulgularla korele bulunmuştur (11, 58, 62). ESH ve CRP ile olan birliktelik daha karışıktır, bazı çalışmalarda korelasyon bulunurken (61, 57) bazılarında bulunamamıştır (11, 111).

Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, RA'da hastalık aktivitesini yansıtan klinik aktivite parametreleri DAS 28, Ritchie ve HAQ skorunu, REE ve REt değerleri ile korele olarak saptadık. Hastalık aktivitesini yansıtan laboratuvar parametreleri ESH ve HsCRP ile REE ve REt arasında ilişki saptamadık.

Romatoid artrit'te hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en önemli ölçütlerden biri, tutulan eklem sayısının belirlenmesidir. DAS gibi 28 eklem değerlendirildiği ölçütlerin daha güvenilir sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. HAQ, hastanın fonksiyonel durumunu değerlendirmede kullanılır. Hastalık aktivitesinde artış olduğunda inflamasyon, genel sistemik belirtilere neden olarak hem de etkilenen eklem çevresinde ağrı ve kısıtlılığa yol açarak hastaların günlük yaşam aktivitelerinde zorlanmaya neden olmaktadır. HAQ fonksiyonel durum yanında hastalık aktivitesini yansıtan bir parametredir. Çalışmamızda REE ve REt değerlerinin DAS-28 ile birlikte HAQ skorunda saptanan korelasyon dinamik MR'ın hastalık aktivitesini değerlendirmede uygunluğunu destekler yöndedir.

Bizim çalışmamızla benzer olarak Cimmino ve arkadaşları, 36 RA'lı ve 5 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmalarında hastaların el bileği dinamik MR REE ve REt değerleri ile DAS 28, Ritchie ve HAQ skorunu korele bulmuşlardır. Ek olarak ESH ve CRP değerleriyle de korelasyon saptamışlardır. REE ve REt değerlerini aktif RA'lı hastalarda, kontrol grubu ve remisyondaki hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmanın sonucu olarak, REE ve REt değerleri ile aktif ve inaktif RA ayırımına varabileceği yorumu yapılmıştır (58).

Biz çalışmamızda hastaları DAS 28'e göre orta ve yüksek aktivite grupları olarak iki alt gruba ayırdığımızda ise REE ve REt değerleri her bir grupta kontrollerden yüksekti. Orta ve yüksek aktivite hasta grupları arasında ise REE ve REt değerleri yüksek aktivite grubunda her iki parametre daha yüksekti ancak sadece REE değeri için istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Bu sonuç, REE ve REt değerlerinin sinovyal inflamasyon derecesi ile korelasyonunun histolojik olarak gösterildiği çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Ayrıca REE değerinin yüksek aktivitede orta aktivite ve kontrollerden yüksek olması yanında ek olarak klinik hastalık aktivite parametreleri DAS 28, HAQ, Ritchie skoru ile saptanan korelasyonda bu sonucu desteklemektedir.

Ayrıca Cimmino ve arkadaşları çalışmalarında, hastaları yüksek, orta aktiviteli ve remisyonda olarak gruplamışlardır. Kendilerinin belirlediği değerler ile yapılan bu gruplamada aktif ve inaktif hastalar arasında REE ve REt değerlerini anlamlı olarak farklı bulmuşlar, ancak yüksek ve orta aktivite ayırımını yapamamışlardı. Bizim çalışmamızda RA'lı hasta alt gruplamaları hastalık aktivitesi takibinde kabul görmüş bir parametre olan DAS 28'e göre yapıldı. Bu nedenle verilerimizin daha güvenilir olacağı düşüncesindeyiz. Bizim çalışmamızda DAS 28'e göre remisyonda olan hasta yoktu. Hastalarımızın çoğunluğu orta ve yüksek hastalık aktivitesi gösteriyordu. REE değerleri orta ve yüksek aktivite arasında anlamlı farka sahipti ve yüksek aktiviteli grupta REE değerleri orta

aktiviteli hastalardan daha yüksekti. Bu sonuçlarımız, dinamik MRG'nin hastalık aktivitesini yansıtmada objektif veriler sunan güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda klinik aktivite parametrelerinin, REE ve REt'nin her ikisi ile de korelasyonu mevcuttur, fakat REE için bu korelasyon daha yüksekti. REE Gd-DTPA verilisinden sonraki ilk 1.5 dk boyunca kontrastlanma ile ilişkilidir ve Gd-DTPA'nın başlangıç dağılımını yansıtır. REE, sinovyal membranın inflamatuvar aktivitesi hakkında, eğrinin bir platoya ulaştığı geç görüntülerden elde edilen verilerden yani REt'den daha detaylı bir bilgi sağlar (58). Bizim sonuçlarımızda bu bilgiyi desteklemektedir.

Hodgson ve arkadaşları, 13 RA'lı hastanın dahil edildiği çalışmalarında Anti-TNF α tedavisinden önce ve tedavi sonrası 1. ve 2. haftalarda hastaların el- el bileğini dinamik kontrastlı MR görüntüleme ile değerlendirmişler ve sonuçta REE değerlerinde tedavi sonrasında azalma saptamışlardır (112).

Benzer şekilde bir çok araştırma dinamik kontrastlı MR görüntüleme ölçümlerinde tedavinin etkilerini göstermiştir (57, 59, 64, 65). Bu çalışmalardan birinde 15 hastada eklem içi steroid enjeksiyonunu takiben tedaviden 7 gün sonra dizdeki yayılım oranında azalma gösterilmiştir (64). Diğer çalışmalar DMARDs'ın etkilerini incelemiştir. Randomize kontrollü 34 hastalık bir araştırmada, leflunomide ve metotreksat karşılaştırılmış ve 4 aylık leflunomid tedavisi sonrası rölatif erken tutulum oranı metotreksata göre daha ciddi bir düşüş saptamıştır (59). 42 RA hastasını içeren başka bir çalışmada ise, hastaların yarısı DMARD tedavisi almış ve bir yıl sonra kontrastlanma oranında bir düşüş izlenmiştir (57). Üç araştırma anti-TNF- α tedavisinin etkilerini incelemiştir. Hepsi dinamik kontrastlı MR görüntülemede değişiklik bildirmiştir (11, 65). Sonuç olarak; dinamik kontrastlı MR görüntüleme ölçümlerinin farklı tedavi rejimlerine cevap verdiği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da, REt ve REE değerleri medikal tedavi almayan hastalarda monoterapi ve kombinoterapi şeklinde DMARD tedavisi alan her iki hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızda tedavi alan hastaların, tedavi öncesi ve sonrası verileri karşılaştırılmamış, kesitsel olarak alınan veriler değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda tedavi etkinliğini bu parametrelerle değerlendirmek mümkün değildir. Ancak tedavi almayan hastaların sinoviti baskılanmamış olduğu için, REE ve REt değerlerini bu hastalarda yüksek saptamamız, hastalık aktivitesini göstermede ne kadar duyarlı olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızda dinamik kontrastlı MR REE ve REt değerleri erken ve geç hastalık döneminin her ikisinde de kontrollerden yüksekti. Erken ve geç hastalık dönemi arasında ise fark yoktu. Dinamik kontrastlı MR ile hastanın mevcut sinovyal inflamasyonu değerlendirilir ve sinovyal inflamasyon devam ettikçe hastalık aktivitesi devam eder. Erken hastalık döneminde 21 hastanın 15'i ilaç kullanıyordu. Geç hastalık dönemindeki 19 hastanın hepsi ilaç kullanıyordu. İki grupta da hastaların büyük çoğunluğunun ilaç kullanıyor olması gruplar arası farkın oluşmasını engellemiş olabilir. İlaç kullanımına bağlı hastalık aktivitesi iki grupta da benzer oranlarda baskılanmış olabilir. Remisyonunda hastamızın olmaması, erken ve geç dönem hastaların ikisinde de REE ve REt değerlerinin kontrollere göre anlamlı olarak yüksek çıkmasını açıklar niteliktedir.

Bizim hastalarımız orta ve yüksek aktivite RA hastalarını içermesi dolayısıyla her iki grupta yüksek sinovyal inflamasyona bağlı olarak REE ve REt değerleri kontrollerden yüksek saptanmıştır. REE ve REt değerlerinde erken ve geç hastalık döneminde fark saptanmamış olmasını, sinovyal inflamasyonun hastalık süresinden bağımsız olarak hastalık aktivitesinin değişimlerinden etkileniyor olmasıyla açıklayabiliriz.

Yapılan çalışmalarda romatoid dizdeki dinamik MRG sonuçları sinovyal membran histolojisi ile karşılaştırılmıştır (11, 61, 62). Bir çalışmada, dinamik kontrastlı MR görüntüleme ile fibröz, hafif hipervasküler ve hipervasküler pannusu birbirinden ayırt edebilmiştir (62). Tamai ve arkadaşları, özellikle kan damarlarında yüksek proliferasyonun olduğu örneklerde belirgin olarak daha yüksek rölatif tutulum gözlemiştir ki bu da dinamik kontrastlı MR görüntülemenin anjiogenezi yansıtmada bir potansiyeli olduğuna işaret etmektedir (58). Buradan yola çıkarak biz dinamik kontrastlı MR görüntüleme parametreleri ile serum anjiogenez faktörlerini ve VEGF gen ekspresyonunu eşzamanlı olarak çalışarak bu bilgiyi daha da güçlendirmeyi düşündük. Bu korelasyonu değerlendiren başka bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Çalışmamızda RA'lı hastalarda eşzamanlı olarak REE, REt değerlerini ve serum VEGF, periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptadık. Ancak hastalardaki REE, REt değerleri ile serum VEGF ve periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Bunun nedeni hastalarımızın hastalık süresi ve aktivitesi olarak homojen olmaması, hastaların çalışmaya alındıkları sırada medikal tedavi alıyor olmaları etkili olmuş olabilir. Hastaları homojen olarak değerlendirebilmek için hastalık süresine göre erken ve geç hastalık dönemi olarak iki alt gruba ayırıp, serum anjiogenez belirteçleri, VEGF gen ekspresyon düzeyleri ve REE ve REt değerleri korele ettiğimizde, erken dönemde hastalar arasında da korelasyon

saptanmazken, geç dönem hastalarda VEGF ile REE değeri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu korelasyon ve VEGF’i geç hastalık döneminde daha yüksek saptamamız, vasküler yatakta artmış VEGF etkisi ile stabil olmayan ve geçirgenliği fazla olan damarların oluşumunun devam ettiği ve bunun da kontrastın daha çok ve hızlı yayılımına neden olmasının bir göstergesi olabilir.

RA hastalarında VEGF düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında bir korelasyon saptamadık. Sone ve arkadaşları, Özgönel ve arkadaşları da çalışmalarında VEGF düzeyleri ile cinsiyet ve yaş arasında korelasyon bulamamışlardır (88, 113). Onlar bu sonucu, VEGF’in hastanın yaşı ve cinsiyetinden bağımsız bir faktör olduğu şeklinde yorumlamıştır. Bizim sonuçlarımız bu bilgiyi destekler yöndedir. Biz ek olarak ang-1, ang-2, tie-2 ve periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeyi ile de yaş ve cinsiyet arasında bir korelasyon saptamadık

Sinovyal sıvıda VEGF düzeyini inceleyen araştırmalardan, Koch ve arkadaşları, RA’lı hastalarda, sinovyal sıvıda VEGF düzeylerini osteoartritli hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur (84). Fava ve arkadaşları RA, osteoartrit (OA), gut artriti ve diğer artritlerle kıyaslandığında RA’da sinovyal sıvı VEGF düzeylerini en yüksek tespit etmişlerdir (85).

Literatürde VEGF’in sinovyal sıvıda ekspresyonuna ek olarak, pek çok çalışmada VEGF serum seviyelerinde de artış gösterilmiştir (86, 87, 88, 89, 114, 115, 116). Kukichi ve arkadaşları, kollejen doku hastalıklarında serum VEGF düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre RA’lı hastalarda, serum VEGF düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (116). Harada ve arkadaşları, RA’lı hastalarda serum VEGF düzeylerini, OA, sistemik lupus eritematozus, skleroderma hastaları ve sağlıklı bireyler ile kıyasladığında yüksek bulmuşlardır (86). Lee ve arkadaşları, RA’lı hastaların serum VEGF düzeylerini, OA’lı hastalar ve kontroller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında VEGF düzeylerini, RA’lı grupta her iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (87). Ardıçoğlu ve arkadaşları, 38 RA hastası ve 40 kontrolü içeren çalışmalarında, serum VEGF düzeylerini RA’lı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (89). Başka bir çalışmada, Sone ve arkadaşları, 155 RA’lı hastada 75 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna göre serum VEGF düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (88). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizde çalışmamızda RA’lı hastalarda serum VEGF düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulduk.

Ballara ve arkadaşları, RA’lı hastaları erken ve geç dönem olarak ayırdıkları çalışmalarında, OA ve psöriatik artritli hastalarla karşılaştırmışlar, serum VEGF

düzeylerini kontrol grubuna göre tüm hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (91).

Bizim çalışmamızda hastaları hastalık süresine göre erken ve geç hastalık dönemi, DAS 28 göre orta ve yüksek aktiviteli hasta alt gruplarına ayırdığımızda; serum VEGF düzeyi bütün gruplarda kontrol grubundan daha yüksekti ve VEGF düzeyi hastalık süresi ile korele olarak artış gösteriyordu. Serum VEGF düzeyi geç dönem hastalıkta (>2 yıl) erken döneme göre anlamlı olarak daha yüksekti. Yüksek hastalık aktivitesine sahip olanlarda orta aktiviteli olanlara göre serum VEGF düzeyi daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Serum VEGF düzeyinin hastalığın erken döneminde yüksekliğini gösteren, Ballara ve arkadaşları özellikle erken dönem RA'lı hastalarda serum VEGF düzeylerini, OA'lı hastalara ve tedavi altındaki geç dönem RA'lı hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar (91). Lee ve arkadaşları da erken RA hastalarında serum VEGF düzeyini yüksek saptamışlardır (87). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da erken dönem RA hastalarında kontrollerden VEGF düzeyi daha yüksekti. Bu sonuç Ballara ve Lee'nin çalışmalarının sonuçları ile uyumluydu. Ancak biz farklı olarak erken dönem RA'lı hastalarda serum VEGF düzeyini geç dönem RA'lı hastalardan daha düşük saptadık. Çalışmamızda hastalığın geç dönemlerinde saptanan VEGF yüksekliği daha önce yapılan iki çalışmanın, Pinhero ve Özgönenel ve ark. çalışmalarının sonuçları ile uyumludur (113, 117). Pinhero ve arkadaşları, ortalama hastalık süresi 12 yıl olan 118 geç dönem RA hastasında VEGF düzeyinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (117). Özgönenel ve arkadaşları da 40 RA ve 39 kontrol ile yaptıkları çalışmada VEGF düzeyini, çalışmamıza benzer şekilde geç dönem (>2 yıl) hastalarda daha yüksek bulmuşlardır. Özgönenel ve arkadaşları; geç faz RA'lı hastalarda yüksek VEGF düzeyini DMARD tedavisine rağmen hastalık kontrolünün zayıf olmasına bağlamışlardır. Ayrıca serum yüksek VEGF düzeyinin hastalığın süresinden bağımsız, yüksek hastalık aktivitesinin bir markeri olabileceğini belirtmişlerdir (113).

Çalışmamızda, ilaç kullanan (monoterapi ve kombineterapi) ve kullanmayanlar arasında VEGF düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Literatüre baktığımızda, RA'lı hastalarda serum VEGF düzeyinin DMARD ve infliksimab tedavisi öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerini içeren çalışmalarda tedavi sonrası serum VEGF düzeylerinde düşme gözlenmiştir (4, 7, 76, 79, 80) ve VEGF düzeyinin tedaviye yanıtı izlemede bir parametre olabileceği düşünülmüştür. Nagashima ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, RA'lı hastaların 6 ay süre ile ilaç tedavisi sonrası VEGF konsantrasyonları tedavi öncesi

değerlerden anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (78). Ballara ve arkadaşları ise, hastaların DMARD tedavisi sonrası birinci yılda EULAR yanıt kriterlerine göre, iyi-orta düzey yanıt veren erken RA'da VEGF düzeyinde anlamlı düşme gözlerken, yanıt vermeyen 7 hastanın 6'sında VEGF düzeyinde değişiklik saptamamışlardır. Tedaviye cevap vermeyen RA'lı hastalarda ilk ölçülen VEGF düzeylerinin de yüksek olduğunu göstermişlerdir (91). Bundan yola çıkarak, hastalık seyri sırasında yüksek VEGF düzeyleri saptanan hastalarda, daha agresif tedavilerin uygulanmasının doğru olacağını ve tedavilerin anjiogenezi baskıladığı ölçüde başarılı olabildiğini öne sürmüşlerdir.

Bu literatür sonuçlarını dikkate aldığımızda, bizim çalışmamızda geç hastalık döneminde saptanan VEGF düzeyindeki yüksekliğin, tedaviye verilen yanıtın zayıf olmasından kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Çalışmamızdaki hastaların büyük kısmının verilen medikal tedaviye rağmen DAS 28 değerine göre orta ve yüksek aktiviteye sahip olmaları da bunu destekler yöndedir.

Çalışmamızda, VEGF'in hastalık süresiyle korele olması ve geç dönem RA hastalarında, erken dönem hastalardan ve kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olması, ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında VEGF'in farklı olmaması, ayrıca dinamik MR parametreleri olan REE ve REt değerlerinin erken ve geç hastalık döneminde farklı bulunmaması gibi sonuçlarımız; RA'lı hastalarda anjiogenezin hastalık boyunca devam eden bir süreç olduğunu ve hastalığın kronisitesinden ve yapısal değişikliklerinden sorumlu ana mekanizma olabileceğini göstermektedir. Bulgularımızdan çıkabilecek bir diğer sonuç ise DMARD tedavisiyle her hastada anjiogenezin, dolayısıyla hastalık aktivitesinin yeterince baskılanamayabileceğidir. Hastalara daha agresif bir tedavi gerekip gerekmeyeceğine karar vermede ve böylece hastaların daha erken dönemde tam remisyona girmesini sağlamak açısından serum VEGF düzeyinin takibinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Bizim bu düşüncemizle uyumlu olarak literatürde, RA'da tedaviyi planlama yanında tedaviye yetersiz yanıtı açıklamada ve tedaviye yanıtı izlemede halen kullanılan parametrelere daha üstün olacak spesifik belirteçlerin bulunmasına yönelik çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Ayrıca RA patogenezinde ve eklem destrüksiyonunda önemli rolü olan neoanjiogenez faktörlerine ve onların reseptörlerine ilgi gittikçe artmaktadır (7, 76, 82, 90). Örneğin RA tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan Takrolimus ile yapılan çalışmalarda, tedavi sonrası serum VEGF, ang-1, ang-2 ve tie2 düzeyinde azalma gözlenmiştir (118).

Çalışmamızda serum VEGF düzeyine ek, eş zamanlı olarak ang-1, ang-2 ve tie-2 serum düzeyleri de değerlendirilmiştir. Bu faktörlerden ang-1 ve ang-2'yi kontrollerden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptamadık. Hastalık süresine ve DAS 28 göre alt gruplar arasında da anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde RA hastalarında, ang-1, ang-2 ve tie-2'nin sinovyal dokuda yüksekliğini gösteren çalışmalar vardır (2, 92, 93, 94). Shahrara ve arkadaşları, immünohistokimyasal çalışmalarında, RA sinovyal dokuda, sağlıklı ve osteoartritli sinovyal doku ile karşılaştırıldığında ang-1, ang-2 ve Tie-2 mRNA ve proteinleri daha yüksek düzeyde saptanmıştır (93). Scoot ve arkadaşları, RA sinovyal dokuda yaptıkları çalışmalarında, ang-1 ve ang-2'nin ekspresyonunu göstermişlerdir (92).

Literatürde RA'da normal ya da osteoartritte göre sinovyal doku ang-1 düzeyinin daha yüksek olduğu ve ang-1/Tie-2 yolağının daha fazla kullanıldığı belirtilmiştir (93, 94). Bizim çalışmamızda serum ang-1 düzeyi, ang-2 düzeyinden daha yüksekti. Serum örneklerinden saptadığımız bu sonuç, RA'da sinovyal dokuda immünohistokimyasal çalışmalarla saptanan ang-1 yüksekliği ile uyumluydu. Bu sonucumuz aynı zamanda serumda VEGF, ang-1, ang-2 ve tie2'nin birlikte değerlendirildiği sınırlı sayıdaki çalışmalar ile de uyumlu idi. Bu çalışmaların birinde, Clavel ve arkadaşları, ortalama hastalık süresi 3.1 ay olan 310 erken artritli hastaları bir yıl izlemişler ve serum VEGF, VEGFR-1 ve ang-1'in inflamasyon ve eklem destrüksiyonu ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. VEGF düzeyi ile DAS arasında ve VEGF ve ang-1 ile birinci yıldaki sharp skoru arasında korelasyon saptamışlar. Ancak bu çalışmada kontrol grubuna göre angiogenez belirteçleri düzeylerinin karşılaştırması yapılmamıştır (119). Kurosaka ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada ise ortalama hastalık süresi 4.4 yıl olan 79 RA'lı hastada serum VEGF, Ang-1, ang-2, MMP3 düzeylerini ölçmüşler ve RA'lı hastalarda yüksekliklerini tanımlamışlar (120). Westra ve arkadaşları, 176 yeni tanılı RA hastasında tanı sırasında ve iki yıl sonra serum VEGF, ang-1 ve VCAM-1 düzeylerini değerlendirmişler, VEGF ve ang-1 düzeyini sağlıklı kontrollerden yüksek saptamışlardır (121).

Anjiogenez faktörlerinin hastalık aktivite parametreleri ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda; Ballara ve ark.ları VEGF değerlerini, erken RA'lı hastalarda DAS ile korele bulmuşlardır (91). Clavel ve arkadaşları, başlangıç da ölçülen VEGF düzeyini birinci yıldaki DAS skoru ile, serum ang-1 düzeyini ESH ile korele olarak saptamışlardır (119). Kurosaka ve arkadaşları, VEGF düzeyi CRP, DAS 28-CRP ve MMP-3 ile, Ang-1 düzeyi DAS 28-CRP ve MMP-3 ile ve Ang-2 düzeyini de CRP ile

korele olarak saptamışlardır (120). Lee ve ark.ları, serum VEGF konsantrasyonları ile ESH ve RF arasında anlamlı derecede korelasyon bulmuşlardır (87). Moskal ve ark.ları, VEGF ile ESH arasında korelasyon tespit etmişlerdir (122).

Bizim çalışmamızda hastaları DAS 28 değerine göre orta ve yüksek aktiviteli olarak iki gruba ayırdığımızda orta ve yüksek aktiviteli grup ile kontrol arasında VEGF düzeyinde anlamlı fark saptanması, yüksek aktivitede istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da, serum VEGF düzeyinin orta aktiviteli hastalardan daha yüksek olması VEGF düzeyinde aktivite ile olan artışı yansıtmaktadır. Ancak biz serum angiogenez faktör düzeyleri ile klinik ve laboratuvar hastalık aktivite parametreleri olan ESH, HsCRP, DAS 28 skoru, Ritchie skoru, HAQ skoru ile korelasyon saptamadık. Laboratuvar parametrelerinden sadece anti-CCP ile ang-1 arasında anlamlı korelasyon saptadık. Hastalarımızın çalışma sırasında medikal tedavi alıyor olmaları; DMARD tedavisinin hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar parametrelerini baskılamasına karşın anjiogenez 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.

Literatürde bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, Ardıçoğlu ve arkadaşları çalışmalarında, RA'lı hastalarda VEGF ile ESH, CRP ve RF düzeyleri arasında korelasyon bulamamışlardır (89). Ballara ve arkadaşları da, erken ve geç dönem RA'lı hastalarda, VEGF ile ESH arasında anlamlı bir korelasyon bulmamışlardır (91). Aynı şekilde Harada ve arkadaşları, RA'lı hastalarda VEGF konsantrasyonları ile ESH ve RF titreleri ile korelasyon bulamamışlardır (86). Pinheiro ve arkadaşları, uzun süreli RA hastalarında VEGF ile DAS arasında korelasyon tespit etmemişlerdir (117).

Bizim çalışmamızda sadece ang-1 ile anti CCP arasında korelasyon saptandı. Kazuhiro Takahara ve arkadaşlarının çalışmasında, RA'lı hastalarda ang-1, ang-2 ve tie-2 ekspresyonunu tanımlamışlar ve özellikle de vimentin pozitif fibroblastik hücrelerde ang-1 ve 2 'nin ekspresyonunun mevcut olduğunu göstermişlerdir (123). Son dönemde sıklıkla sitriline peptidlere karşı oluşan anti-CCP antikoru gibi sitriline vimentine karşı oluşan anti-Sa/Anti MCV antikoru da RA da eroziv hastalıkla ve hastalık aktivitesi ile bağlantılı olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Anti-CCP' nin RA' nın radyolojik progresyonu öngörmedeki değeri pek çok çalışma ile gösterilmiştir ve Anti-CCP pozitif olan hastalarda, negatif olan hastalardan daha şiddetli radyolojik hasar geliştiğini bildirmişlerdir (124, 125, 126). Anti MCV pozitif hastalarda da negatif olanlara göre daha

fazla radyografik hasar saptanmıştır (127). Her iki antikorda proteinlerin sitriline haline karşı gelişmektedir.

Çalışmamızda RA'lı hastaları Anti-CCP ve RF pozitif ve negatif alt gruplara ayırarak serum anjiogenik belirteç düzeyi, VEGF gen ekspresyon düzeyi ve dinamik kontrastlı MR REE ve REt parametrelerini değerlendirdiğimizde, RF pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Anti-CCP pozitif grupta ise ang-1 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu sonuç çalışmamızda ang-1 ile anti-CCP arasında saptanan korelasyonu desteklemektedir.

Anjiogenezin eklemlerde yapısal hasar ve pannus formasyonu için önemli olduğu gösterilmiştir. Fakat anjiogenez ve eklem hasarı arasındaki kesin ilişki net değildir. Ang-1 sinovyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır ve aynı zamanda apoptozunu inhibe ederek romatoid sinovyumun tümör benzeri büyümesini güçlü bir şekilde artırır. Ang-1 romatoid pannusun invaziv yüzünden eksprese edilir ve kültürde artmış kıkırdak matriks yıkımdan sorumlu bulunmuştur. Kıkırdak yıkımına ve sinovyumun aşırı büyümesine ang-1'in direkt etkilerini belirlemek amaçlı, ang-1'in hücre sinyal mekanizmalarının çalışıldığı bir çalışmada, IL-1 alfa ve TNF-alfa gibi sitokinlere ek olarak, ang1/tie2 sinyalinin anjiogenezen bağımsız olarak romatoid eklemden kıkırdak matriks yıkımdan sorumlu bağımsız bir faktör olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ang-1'in bunu, sinovyal hücrelerin fonksiyonlarını ERK/MAPK ve fosfotidilinositol (PI) 3-kinaz/akt yollarını stimüle ederek gerçekleştirdiği bu çalışmada gösterilmiştir (128). Çalışmamızda diğer anjiogenezen belirteçlerinde bu ilişkiyi saptamamış olmamız, sadece ang-1 ile anti-CCP arasında korelasyon saptamamız bu bilgiyi destekler yöndedir.

Anjiogenik belirteçler arasında korelasyona baktığımızda sadece VEGF ile Ang-1 ve ang-1 ile ang-2'nin serum seviyeleri arasında korelasyon görüldü. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak bu üç faktörün bir arada değerlendirildiği iki çalışmada; Clavel ve arkadaşları, VEGF ile ang-1 arasında korelasyon saptanmıştır (119). Başka bir çalışmada da VEGF ile ang-1 arasında korelasyon saptanmıştır, ang-1 ile ang-2 arasında korelasyon saptamamışlardır. Çalışma sonucunda, VEGF seviyesi ile Ang-2 seviyesinden ziyade Ang-1 seviyesinin korele bulunması, serum VEGF seviyesinin sürekli artrit bir indeksi olarak kullanışlılığına işaret ettiği şeklinde yorumlanmıştır (120).

Çalışmamızda serum anjiogenezen belirteçlerinin, VEGF gen ekspresyon düzeyi, dinamik MR parametreleri olan REE ve REt değerleri ve sharp van der heijde skorları ile arasında korelasyon saptanmadı. Eroziv eklem hasarı sinovyal pannusun aşırı büyümesi ve kıkırdak ve subkondrol kemiğe invazyonu ile karakterizedir. Pannusun devamlılığında

anjiogenez önemlidir. Direkt radyografi ile yapılan çalışmalarda, anjiogenez faktörlerinin genel olarak destrüktif değişiklikler ile korele olduğu ve destrüktif progresyonu öngörmeye kullanılabileceği öne sürülmüştür (91, 119, 121). Bu çalışmaların üçü erken dönem RA hastaları ile yapılmıştır; Ballara ve ark. çalışmasında erken RA'lı hastalarda başlangıç serum VEGF düzeyi ve bir yıl sonra ki modifiye sharp van der heijde skorundaki değişiklik ile anlamlı korelasyon saptamıştır (91). Clavel ve arkadaşları, 310 erken artritli hastayı bir yıl izleyerek serum VEGF, VEGFR-1 ve ang-1 düzeyleri değerlendirilmiş. 310 hastadan 175'i bir yıl sonunda ACR kriterlerine göre RA tanısı almıştır. Tüm hastaların ve RA hastalarını içeren subgrubun VEGF ve ang-1 düzeyi birinci yılda el ve ayak grafilerinden hesaplanan SVH skoru ile korele olarak saptanmıştır (119). RA'nın erken döneminde radyoloji ile korele olmadığını öne süren çalışmalarda vardır. Westra ve arkadaşları, yeni başlangıçlı RA hastalarında tanı sırasında ve iki yıl sonra serum VEGF, ang-2 ve VCAM-1 düzeylerini ve bunların hastalık aktivitesi belirteçleri ve el ve ayak grafilerindeki radyolojik progresyonla olan korelasyonunu değerlendirmişler. Çalışma sonucunda, VEGF ve ang-2'nin inflamasyonun belirteçleri ile korele saptanırken radyolojik progresyon ile korelasyon saptamamışlardır (121).

Luotor ve arkadaşları, 12 RA hastasını yaklaşık 10 yıl izlemiştir. Çalışma sonunda; sinovyal biyopsi örneklerinde VEGF düzeyi ile 10 yıllık takipte direkt radyografi larsen skorundaki progresyon arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (129).

Çalışmamızda alt grup analizi yaptığımızda, geç hastalık döneminde VEGF düzeyi ile el ve ayak AP grafilerinden hesaplanan erozyon ve total sharp van der heijde skoru ile korelasyon saptadık. Bu sonucumuz Luotor ve ark. çalışması ile uyumluydu. Geç dönemde saptanan bu korelasyon; RA da hastalığın seyri sırasında gelişen erozyon, eklem aralığı daralması gibi destrüktif değişikliklerin direkt grafiye hastalığın geç döneminde yansıması nedeniyle sadece geç dönem hastalarında bu korelasyonu saptamış olabiliriz. Ayrıca anjiogenezin primer olarak inflame sinovyal dokunun invazyonundan sorumlu olması, destrüktif değişikliklerin bu invazyon sonucunda meydana gelmesi ve bu destrüktif değişikliklerin oluşumu için belli bir süre geçmesi gerektiğinden, bu korelasyonu sadece geç dönem hastalarda saptamış olabiliriz.

Son zamanlarda RA'dan etkilenen dokuların ve hücrelerin gen ekspresyon profilinden elde edilen verilerin; hastalığın etyopatolojik mekanizmasının anlaşılmasında, tanıda, sınıflamada, hastalığın progresyonunda, her bir hasta için maksimum fayda ile bireysel tedavi stratejilerinin düzenlenmesinde ve tedavilerin etkinliğini izlemeye önemli olduğu öne sürülmektedir (130, 131, 132)

RA'da gen ekspresyonunu değerlendirmeye yönelik çalışmalarda; Huber ve arkadaşları, RA, osteoartrit ve normal kontrollerin sinovyal membranlarından yaptıkları mikroarray temelli mRNA ekspresyon analizinde; RA'da gen ekspresyonunda gen spesifik, grup içi ve bireyler arası değişikliklerin olduğunu göstermişlerdir. RA ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında gen ekspresyon varyansından etkilenen, sitokin sitokin reseptör etkileşimi, TFG-beta ve antiapoptatik gibi yolakları içeren 10 yolak tanımlanmıştır. Osteoartritli hastalarla karşılaştırıldığında ise 3 yolağın anlamlı olarak RA'da çok daha farklı değişiklikler içerdiği gösterilmiş (rn. B-cell receptor signaling ve vascular endothelial growth factor signaling) ve bu yolakların büyük kısmının fonksiyonel olarak inflamasyon, proliferasyon, hücresel yaşam ve angiogenezin regülasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (131).

RA sinovyal dokuda yapılan immünhistokimyasal çalışmalarda VEGF mRNA ekspresyonunun yksekl­içi gösterilmiştir (7, 84, 85). VEGF gen ekspresyonu sinovyal doku fibroblastlarında ve periferik kan hücrelerinde değerlendirilebilir (130). Biz alışmamızda periferik kan hücrelerinde değerlendirdik ve literatürle uyumlu olarak RA'lı hastalarda periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeyini kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Çalışmamızda VEGF gen ekspresyonu ile hastaların laboratuvar ve radyolojik parametreleri arasında korelasyon saptanmazken, VEGF gen ekspresyonu ile hastaların klinik bulgularından sabah tutukluluğu süresi, şiş ve hassas eklem sayısı, DAS 28, HAQ ve Ritchie skoru, hekimin genel durum değerlendirmesi, hastanın genel durum değerlendirmesi ve hastanın ağrı değerlendirmesi ile arasında negatif yönde orta dereceli anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Eklemde inflamasyon bulguları arttıkça ve hastalık aktivitesi arttıkça VEGF gen ekspresyon düzeyinde artış beklenmektedir. Bizim alışmamızda hastalık aktivitesini yansıtan klinik parametrelerle VEGF gen ekspresyonu arasında negatif ilişki, laboratuvar ve radyolojik parametrelerle de korelasyonun saptanmaması, hastalarımızın çoğunun çalışmaya alındığı sırada medikal tedavi alıyor olmalarına bağlı olabilir. Bu düşüncemizi destekler yönde, Haupl ve arkadaşları çalışmaları da, antiromatizmal ilaçların RA'da sinovyal fibroblastlarda (RSAF) RA ile ilişkili gen ekspresyon paternleri üzerine etkilerini göstermişlerdir. MTX ile tedavide RSAF'ın hücre büyümesi, metabolizması, apoptozis ve hücre adezyonunda ilişkili genlerin ekspresyonunu tersine çevirdiğini, prednizolonun RSAF'da indüklenen ve inflamasyonla ilgili genleri baskıladığı, diklofenak ise RSAF'da genlerin ekspresyonunda etkili olmadığı belirtilmiştir (132). Ayrıca Jarvis ve arkadaşlarının, juvenil idyopatik artritli hastalarda gen

ekspresyonunu tedavi öncesi ve sonrası takipli çalışmasında, tedaviye yanıtı değerlendirmede, klinik yanıt olmadan yaklaşık bir ay önce gen ekspresyon özelliğindeki değişikliklerin tanımlanabileceğini belirtmişlerdir (133).

RA progresyonunda anjiogenez önemli rol oynamaktadır. RA da anjiogenezinin moleküler mekanizmasına yönelik çalışmaların, RA tedavisi için daha iyi ve daha spesifik tedavi modaliteleri geliştirmeye olanak sağlayacağı, tedavi sonuçlarını takip ve hastalık aktivitesinin değerlendirmede daha spesifik markerler saptanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, sinoviyal damarlanmayı değerlendirecek belirteçlerin geliştirilmesi gereklidir. Çalışmamızda, kullandığımız dinamik MR parametreleri ve serum anjiogenez belirteçlerinden VEGF ve ang-1'in sinoviyal damarlanmayı değerlendirmek için uygun yöntemler olduğunu bulduk. Özellikle dinamik MR parametrelerinin artmış vasküleritenin objektif bir belirteci olduğunu, dolayısıyla hastalık aktivitesini göstermede önemli veriler sunduğunu saptadık. VEGF ve ang-1'in ise daha çok yapısal değişikliklerle ilişkili bulmamız anjiogenezin hastalık seyri boyunca süregelen bir proses olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle vasküler belirteçlerin, hastalık aktivitesi ve progresyonunu değerlendirme açısından şu an kullanılan parametrelere ek olarak kullanılabilecek önemli parametreler olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda kullandığımız vasküler serolojik belirteçler ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilen verilerin ve sonuçlarımızın daha iyi anlaşılabilmesi için, daha çok hasta katılımlı ve uzun süreli takipli çalışmaların yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

VI. ÖZET

ROMATOİD ARTRİT HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİNAMİK MRG, SERUM ANJİOGENİK FAKTÖR DÜZEYLERİ VE VEGF GEN EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda RA'lı hastalarda eş zamanlı olarak anjiogenez belirteçlerinin serum seviyelerini ve periferik kan VEGF gen ekspresyon düzeylerini saptayarak, RA hastalık aktivasyonunun hem konvansiyonel indeksleri (klinik, laboratuvar ve radyolojik), hem de dinamik kontrastlı MR parametreleri ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 40 RA hastası ve 20 sağlıklı kontrol eş zamanlı olarak serum anjiogenez belirteçlerinin ((VEGF, ang-1, ang-2, tie-2) ve VEGF gen ekspresyon düzeyi çalışıldı ve 40 RA hastası ve 7 kontrole el bilek dinamik kontrastlı MR görüntülemesi yapıldı. Görüntülerin analizi sonucu elde edilen sinyal zaman eğrisinden REE ve REt değerleri hesaplandı. 40 RA hastasının her iki el –el bilek ve ayak direkt grafileri modifiye Sharp Van der Heijde skora göre skorlandı. Hastalık aktivitesi klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi.

Klinik değerlendirmede sabah tutukluğu süresi, hastanın ağrı değerlendirmesi (VAS), hekim ve hasta global değerlendirmesi (VAS) sorgulandı. Hassas eklem ve şiş eklem sayısı belirlendi. Hastalık aktivitesi için DAS 28, Ritchie skoru hesaplandı. Fonksiyonel değerlendirme için HAQ kullanıldı. Laboratuvarında anti CCP, RF, ESH ve HsCRP analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda RA hastalarında, serum VEGF ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri, dinamik kontrastlı MR görüntüleme parametreleri REE ve REt değerleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastalık süresine göre yapılan alt grup analizlerinde sadece serum VEGF düzeyinde geç hastalık döneminde, erken hastalık dönemine göre anlamlı yükseklik saptandı. DAS 28'e göre alt grup analizlerinde orta ve yüksek aktiviteli hastalar arasında ise sadece REE değeri için anlamlı fark saptandı. VEGF değeri yüksek aktiviteli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptanmıştır. Geç hastalık döneminde serum VEGF düzeyi ile REE arasında anlamlı korelasyon saptandı. REE ve REt parametreleri tedavi almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Laboratuvar parametrelerinden anti-CCP ile ang-1 arasında, klinik hastalık aktivite parametrelerinden DAS 28, HAQ, Ritchie skoru ile REE ve REt arasında, geç hastalık döneminde serum VEGF düzeyi ile SVH total ve erozyon skoru arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç ve öneriler: Sonuçlarımız, RA hastalarında serum VEGF, VEGF gen ekspresyon düzeylerinin ve dinamik kontrastlı MR REE ve REt parametrelerinin neovaskülarizasyonu yansıtmada kullanışlılığını göstermiştir. Klinik aktivite parametreleri DAS 28, HAQ, ritchie skoru ile dinamik MR parametreleri REE ve REt arasında korelasyonun saptanması ve yüksek aktiviteli hastalarda REE değerinin anlamlı olarak yüksek olması, tedavi almayan hastalarda REE ve REt değerlerinin tedavi alan hastalara göre daha yüksek olması dinamik kontrastlı MR'ın hastalık aktivitesini ve tedavinin etkilerini değerlendirmede kullanışlılığını desteklemektedir. Anjiogenez belirteçlerinden VEGF'in hastalık süresi ile korele olarak artış göstermesi, geç hastalık döneminde daha yüksek saptanması, VEGF ile SVH total ve erozyon skoru, ang-1 ile anti-CCP arasında saptanan korelasyonlar, anjiogenez belirteçlerinin hastalık aktivitesi yanında eroziv ve destrüktif değişiklikleri öngörme ve hastalık progresyonu değerlendirmede bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, anjiogenezis, dinamik kontrastlı MR görüntüleme,

VII. SUMMARY

THE INVESTIGATION OF DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED MRI, SERUM ANGIOGENIC FACTOR LEVELS AND VEGF GENE EXPRESSION IN THE EVALUATION OF DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Objective: In this study via determining the levels of simultaneous serum angiogenesis markers levels and gene expression levels of VEGF in peripheral blood we aimed to evaluate their relationship between both with conventional indices of the RA disease activation (clinical, laboratory and radiological), and with dynamic contrast-enhanced MR imaging parameters.

Materials and methods: simultaneous serum angiogenesis markers (VEGF, ang-1, ang-2, Tie-2) and VEGF gene expression levels were studied in 40 patients with RA and 20 healthy controls and dynamic contrast-enhanced wrist MR imaging was performed to 40 patients with RA and 7 control. REE and REt values were calculated from the signal time curve values obtained from the analysis of images. In 40 patients with RA both wrist and foot direct AP radiographs were scored according to modified Sharp van der Heijde scoring system. Disease activity were evaluated with clinical and laboratory parameters.

In clinical assessment, duration of morning stiffness, patient pain assessment (VAS), physician and patient global assessment (VAS) were recorded. The number of tender joints and swollen joints were determined. DAS 28, and Ritchie scores were calculated for the disease activity. HAQ was used for functional evaluation. Anti-CCP, RF, ESR and HsCRP analysis in the laboratory was performed.

Results: In our study in patients with RA, serum levels of VEGF and VEGF gene expression, dynamic contrast-enhanced MR imaging parameters REE and REt values were significantly higher than in controls. The subgroup analysis according to duration of disease only the level of serum VEGF during the late disease, was significantly higher compared to early disease. According to the DAS28 sub-group analysis, between the patients with moderate and high activity the only significant difference was found for the value of REE. Although it is not statistically significant, the value of VEGF in patients with high activity was found higher. In the late disease the significant correlation was observed between serum VEGF levels and REE. REE and REt parameters were significantly higher in patients with no medical treatment. There are significant correlations among the laboratory parameters between anti-CCP and Ang-1 among the

clinical parameters of disease activity, between DAS 28, HAQ, Ritchie score and REE and REt, in the late disease between the serum VEGF levels and SVH total and erosion score.

Conclusions and recommendations: Our results show that the usefulness of serum VGEF, VEGF gene expression levels and dynamic contrast-enhanced MRI REE and REt parameters to reflect neovascularization in patients with RA. Determining the correlation between the clinical activity parameters DAS 28, HAQ, Ritchie score and dynamic MR imaging parameters REE and REt and the significant higher occurrence of REE value in patients with high activity, the higher REE and REt values in patients not receiving treatment than under medical treatment support the usefulness of dynamic contrast-enhanced MR in evaluation of the effects of disease activity. Showing increase of VEGF from angiogenesis markers in correlation with disease duration, detection of higher levels in late disease, the correlations between VEGF and SVH total and erosion score, between ang-1 and anti-CCP suggest that in addition to determining the disease activity angiogenesis markers can be a parameter for prediction of erosive and destructive changes and assessment of disease progression.

Key words: rheumatoid arthritis, angiogenesis, dynamic contrast-enhanced MR imaging.

VIII. EKLER:

EK 1:

STANFORD SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ (HAQ)				
Hastalığınızın günlük yaşam işlevlerini başarma yeteneğinizi nasıl etkilediğini öğrenmekle ilgileniyoruz. Lütfen bu sayfanın arkasına herhangi bir yorum ekleme konusunda kendinizi özgür hissedin.				
GEÇEN HAFTAKİ AKTİVİTELERİNİZİ EN İYİ TANIMLAYAN SEÇENEĞİ İŞARETLEYİNİZ.				
	Hiç zorlanmadan	Biraz zorlanarak	Çok zorlanarak	Yapamıyorum
1. <u>Giyinme ve kuşanma:</u> Giyinebiliyor musunuz (düğme iliklemek ve ayakkabı bağlamak dahil)? Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	 () ()	 () ()	 () ()	 () ()
2. <u>Ayağa kalkma:</u> Kolsuz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz? Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?	 () ()	 () ()	 () ()	 () ()
3. <u>Yemek yeme:</u> Etinizi kesebiliyor musunuz? Dolu bir bardağı veya fincanı ağzınıza götürebiliyor musunuz? Süt kutusu açabiliyor musunuz?	 () () ()	 () () ()	 () () ()	 () () ()
4. <u>Yürüme:</u> Evin dışında düz alanda yürüyebiliyor musunuz? basamak çıkabiliyor musunuz?	 () ()	 () ()	 () ()	 () ()
5. <u>Hijyen:</u> Tüm vücudunuzu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz? Tuvalete girip çıkabiliyor musunuz?	 () ()	 () ()	 () ()	 () ()
6. <u>Uzanma:</u> Başınız hizasındaki 2 kiloluk bir nesneyi (örn. Bir torba patates) alabiliyor musunuz? Eğilip yerden elbise veya eşya alabiliyor musunuz?	 () ()	 () ()	 () ()	 () ()
7. <u>Kavrama:</u> Araba kapısını açabiliyor musunuz? Daha önce açılmış kavanozları açabiliyor musunuz? Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	 () () ()	 () () ()	 () () ()	 () () ()
8. <u>Aktiviteler:</u> Gezmeye veya alışverişe gidebiliyor musunuz? Arabaya binip inebiliyor musunuz? Evi süpürmek gibi ev işleri yapabiliyor musunuz?	 () () ()	 () () ()	 () () ()	 () () ()

IX. KAYNAKLAR

1. Firestein GS. Romatoid Artrit'in Etiyolojisi ve Patogenezi (çeviren) Seçkin B, Başaran P. Kelley Romatoloji. Arasıl T (çeviri editörü). Cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;65:996-1042
2. Paleolog E.M. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? Int. J. Exp. Path. 2009;90:249–261
3. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: A disease specific process or a common response to chronic inflammation? Autoimmun Rev. 2011
4. Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis Arthritis Res 2002; 4 (suppl 3):81-90
5. Strunk J, Bundke E, Lange U . Anti-TNF- α antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study Rheumatol Int 2006;26:252–256
6. Taylor P.C. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4 (suppl 3):99-107
7. Clavel G, Boissier M.C. Angiogenesis markers in rheumatoid arthritis. Future Rheumatology. 2008; 3:153-159
8. Aydeniz A, Şendur F, Gürer G. Erken Romatoid Artrit Romatizma. 2005;20 (3)
9. Lindegaard H, Vallo J, Horslev-Petersen K, Junker P, Ostergaard M. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. Ann Rheum Dis 2001;60:770-776
10. Taouli B, Zaim S, Peterfy C.G et al. Rheumatoid Arthritis of the Hand and Wrist: Comparison of Three Imaging Techniques. AJR 2004;182:937–943
11. Hodgson R.J, O'Connor P and Moots R. MRI of rheumatoid arthritis image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy Rheumatology 2008;47:13–21
12. Gaffney K, Cookson J, Blades S et al. Quantitative assessment of the rheumatoid synovial microvascular bed by gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 1998;57:152–157

13. Hodgson R.J, Barnes T, Connolly S et al. Changes underlying the dynamic contrast-enhanced MRI response to treatment in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol* 2008; 37:201-207
14. Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe 2000; 1928-1937
15. 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;1549–1576
16. Firestein GS. Romatizmal Hastalıkların Genetiği (çeviren) Seçkin B, Başaran P. Kelley Romatoloji. Arasıl T (çeviri editörü). Cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi., 2006;18: 276-300
17. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. eds. Klinik Romatoloji, İzmir: Deniz matbaası, 1999;269-279
18. S. W. Han, G. W. Kim, J. S. SeoV et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis *Rheumatology* 2004;43:1173–1177
19. Öncel S, Peker Ö, Romatoid Artritte Etyopatogenez, Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce Reklam/yayın/dağıtım A.Ş. İstanbul, 2002;422–431
20. Firestein GS. Romatoid Faktör (çeviren) Seçkin B, Başaran P. Kelley Romatoloji. Cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;19:301-310
21. Richard N. İmmün Bozukluklar. Kumar, Robbins Temel Patoloji Türkçe 7.baskı. 2003;103-164
22. Yoo S, Kwok S, and Kim W. Proinflammatory Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Prospects for Therapeutic Intervention Mediators of Inflammation. Volume 2008; Article ID 129873, 6 p
23. Szekanecz Z, Besenyeia T, Szentpé' terya A and Kochb A.E. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2010; 22:299–306
24. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogezi. Hamuryudan V, (ed). Romatoid Artrit. Ankara: Fersa Matbaası, 2002;8-15ay c
25. Harris D.E, JR. (çeviren) Yalçın P. Romatoid Artritin Klinik özellikleri Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006 65:1043-1078

26. Ballou P.S, Kushner I. (çeviren) Dinçel A.S, Sepici V. İnflamasyonun Laboratuvar Değerlendirmesi. Kelly Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006;49:720-25
27. Rindflisch J A, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician 2005;72:1037-47,1049-50
28. O'Dell JR. Romatoid Artrit. (çeviren) Arasıl T. Current Romatoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;17:145-156
29. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. Am J Med 1996;24(3):525-538.
30. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. Semin Arthritis Rheum 1994;23:379-387.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, ve ark. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-324.
32. Schellenkes GA, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognize by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273-81.
33. Neuhauser E.G, Durieux J.J, Arnaud M et al. 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.
34. Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, et al. Protein unfolding by peptidylarginine deiminase, substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin. J Biol Chem 1996;271:30709-16
35. Niewold B, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. T. QJM 2007;100(4):193-201.
36. Van Jaarsveld CH, Ter Borg EJ, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anticitrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999;17:689-97.
37. Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology 2002;41:809-814.
38. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:427-430.

39. Salvador G, Gomez A, Vinas O, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2003;42:972-975.
40. Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, Van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patient with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:67-68.
41. Alparslan A, Yu J.S, Weissman B.N. Görüntüleme (çeviren) Durmaz B, Eyigör S, Karapolat H. Kelley Romatoloji. Cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;51:739-797.
42. Kaya T. Kas İskelet Yumuşak Doku Radyolojisi. Nobel&Güneş tıp kitapevi, 2008: 431-442.
43. Rau R, Lingg G, Wassenberg S, Schorn C, Scherer A. (çeviren) Kasabalıgil A. Romatoid Artrit Konvansiyonel Radyolojik Tanı. Romatolojide Görüntüleme Yöntemleri. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2008;1-20
44. P A Ory. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:597–604.
45. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27(1):261-3.
46. Schmidt W.A, Backhaus M, Sattler H, Kellner H. (çeviren) Kasabalıgil A. Romatoid Artrit Sonografi. Romatolojide Görüntüleme Yöntemleri. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2008;55-68
47. Wakefield RJ, Brown AK, O’connor PJ, Emery P: Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:285-8.
48. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C et al. Power Doppler Ultrasonography for Assessment of Synovitis in the Metacarpophalangeal Joints of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* Vol. 44, No. 9, September 2001;2018–2023
49. Evangelisto A, Wakefield R, Emery P. Imaging in early arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:927-943.
50. McQueen F.M. Magnetic Resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* 2000;39:700-706
51. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:91-116.

52. Olech E, Crues J.V, Yocum D.E And Merrill J.T. Bone Marrow Edema Is the Most Specific Finding for Rheumatoid Arthritis (RA) on Noncontrast Magnetic Resonance Imaging of the Hands and Wrists: A Comparison of Patients with RA and Healthy Controls. *The Journal of Rheumatology* 2010;37:1
53. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:64–71.
54. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706–11.
55. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA—a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology*. 2006;45:1542–1548
56. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M et al. Lorenzen Magnetic Resonance Imaging—determined Synovial Membrane Volume As A Marker Of Disease Activity And A Predictor Of Progressive Joint Destruction In The Wrists Of Patients With Rheumatoid Arthritis *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(5):918–929
57. Huang J, Stewart N, Crabbe J et al. A 1- Year Follow-Up Study Of Dynamic Magnetic Resonance Imaging In Early Rheumatoid Arthritis Reveals Synovitis To Be Increased In Shared Epitope-Positive Patients And Predictive Of Erosions At 1 Year. *Rheumatology* 2000;39:407-416
58. Cimmino M.A, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, and Garlaschi G. Dynamic Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Wrist in Patients With Rheumatoid Arthritis Can Discriminate Active From Inactive Disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:1207–1213
59. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2002;46:366–72.
60. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrastenhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48:3338–49

61. Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm S, Lorenzen I. Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imaging* 1998;16:743–54
62. Konig H, Sieper J, Wolf KJ. Rheumatoid arthritis: evaluation of hypervascular and fibrous pannus with dynamic MR imaging enhanced with Gd-DTPA. *Radiology* 1990;176:473–7.
63. Beckers C, Jeukens X, Ribbens C et al. F-FDG PET imaging of rheumatoid knee synovitis correlates with dynamic magnetic resonance and sonographic assessments as well as with the serum level of metalloproteinase-3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:275–80.
64. Ostergaard M, Stoltenberg M, Henriksen O, Lorenzen I. Quantitative assessment of synovial inflammation by dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. A study of the effect of intra-articular methylprednisolone on the rate of early synovial enhancement. *Br J Rheumatol* 1996;35:50–9
65. Tam LS, Griffith JF, Yu A.B, Li T.K, Li E.K. Rapid improvement in rheumatoid arthritis patients on combination of methotrexate and infliximab: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. *Clin Rheumatol* 2007;26:941–6.
66. Kirkhus E, Bjornerud A, Thoen J, Johnston V, Dale K, Smith HJ. Contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging of finger joints in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: an analysis based on pharmacokinetic modeling. *Acta Radiol* 2006;47:845–51
67. Cimmino MA, Parodi M, Innocenti S et al. Dynamic magnetic resonance of the wrist in psoriatic arthritis reveals imaging patterns similar to those of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R725–31.
68. Ward M.M (çeviren) Küçükdeveci A.A Sağlık Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Kelley Romatoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006;29:435-446
69. Turhanoglu AD. Romatizmal hastalıklarda izleme ve takip parametreleri, Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi* Yüce reklam/yayın/dagıtım a.s İstanbul, 2002;(89):1037-1059
70. Tulunay M, Tulunay F.C. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. Erdine S. *Ağrı Nobel tıp kitabevi*, 2000;91-107
71. Duruöz T. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi. 1. Ulusal romatizmal hastalıklar kongresi, özet kitabı(içinde)

72. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam Kalitesi ve Sağlık Sonuçlarını Değerlendirme Ölçütleri. *Romatizma* 2005;20(1):55-63
73. Ostergaard 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.
74. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
75. Genovese M.C, Haris E.D, JR (çeviren) Sivrioğlu K. Romatoid Artritin Tedavisi. *Kelley Romatoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006;67:1079-1100
76. Carvalho J.F, Blank M And Shoenfeld Y. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Autoimmune Diseases. *Journal of Clinical Immunology* 2007;27(3):246-256
77. Miotla J et al.: Treatment with soluble VEGF receptor reduces disease severity in murine collagen-induced arthritis. *Lab Invest* 2000;80:1195–1205
78. Nagashima M et al.: Effects of combinations of anti-rheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1255–1262
79. Paleolog E: Target effector role of vascular endothelium in the inflammatory response: Insights from the clinical trial of anti-TNF alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Mol Pathol* 1997;50:225–233
80. Strunk J, Bundke E, Lange U: Anti-TNF-alpha antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: A pilot study. *Rheumatol Int* 2006;26:252–256
81. Jackson CJ, Schriber L. Angiogenesis in rheumatoid arthritis, ed: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen AJ, Weinblatt M E, *Rheumatology*, 3.baskı, Mosby, Spain, 2003: 851-884.
82. Koch A.E. The role of angiogenesis in rheumatoid arthritis: recent developments. Review, *Ann Rheum Dis* 2000;59:65-71.
83. Szekanecz Z, Besenyei T, Paragh G and Koch A.E. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):13-19
84. Koch AE, Harlow LA, Haines GK, Amento EP. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *The journal of immunology* 1994;152:4149-56.

85. Fava RA, Olsen NJ, Green GS, Yeo KT. Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): Accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 1994;180:341-346.
86. Harada M, Mitsuyama K, Yoshida H, Sakisaka S. Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:377-80.
87. Lee S.S., Joo Y.S., Kim W.U., Mm D.J. ve ark. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001;19:321-24.
88. Sone H, Sakauchjc M, Takahashia A, Suzuki H. Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity. *Life Sciences* 2001;69:1861-69.
89. Ardiçoğlu Ö, Boz K, Kamanlı A, Kavuncu V. Levels of vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *The Pain Clinic* 2004;16:187-191
90. Hoeben A, Landuyt B, Highley M S, Wildiers H. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Review, *Pharmacol Rev* 2004;56:549-580.
91. Ballara S.C, Taylor P.C, Reusch P et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*2001;44:2055–2064.
92. Scott B.B., Zaratin P.F., Colombo A., Hansbury M.J., Winkler J.D., Jackson J.R. Constitutive expression of angiopoietin-1 and -2 and modulation of their expression by inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J. Rheumatol.* 2002;29:230–239.
93. Shahrara S., Volin M.V., Connors M.A., Haines G.K., Koch A.E. (2002) Differential expression of the angiogenic Tie receptor family in arthritic and normal synovial tissue. *Arthritis Res.*2002;4:201–208.
94. DeBusk L.M., Chen Y., Nishishita T., Chen J., Thomas J.W., Lin P.C. Tie2 receptor tyrosine kinase, a major mediator of tumor necrosis factor alpha-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*2003;48:2461–2471.
95. Yazır Y. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf):Reseptörleri Ve Fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;29(3):128-136
96. Bren E C. VEGF in Biological Control. *Journal of Cellular Biochemistry* 2007;102: 1358-67.
97. Masabumi Shibuya Vascular endothelial growth factor-dependent and-independent regulation of angiogenesis. *BMB reports. BMB reports* 2008;41(4):278-286

98. Huang E, Arany Z, Livingston DM, Bunn HF. Activation of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its subunit. *J. Biol Chem.* 1996;271:32253-32259.
99. Brindle N.P.J, Saharinen P, Alitalo K. Signaling and Functions of Angiopoietin-1 in Vascular Protection. *Circ Res.* 2006;98:1014-1023
100. Meurs M.V, Kumpers P, Ligtenberg J.J.M, Meertens J.H.J.M, Molema G and Zijlstra J.G. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness – a future target? *Critical Care* 2009;13:207
101. Kuvano M, Fukushi J, Okamoto M et al. Angiogenesis Factors. *Internal Medicine* 2001;40:565-572
102. Kobayashi H, Lin P.C Angiopoietin/tie2 signaling, tumor angiogenesis and inflammatory diseases. *Frontiers in Bioscience* 2005;10:666-674
103. Zakrzewicz A, Secomb T. W. and Pries A.R. Angioadaptation: Keeping the Vascular System in Shape *News Physiol Sci* 2007;17:197-201
104. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Research* 2001;29:2002-7
105. Ostergaard M, Lorenzen I, Henriksen O. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging in active and inactive immunoinflammatory gonarthrosis. *Acta Radiol* 1994;35:275–81.
106. Reiser MF, Bongartz GP, Erlemann R et al. Gadolinium-DTPA in rheumatoid arthritis and related diseases: first results with dynamic magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.* 1989;18:591-7.
107. Klarlund M, Ostergaard M, Rostrup E, Skjoldt H, Lorenzen I. Dynamic magnetic resonance imaging of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis, early unclassified polyarthritis, and healthy controls. *Scand J Rheumatol* 2000;29:108–15.
108. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joint in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosion and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1097-106
109. Jevtic V, Watt J, Rozman B, Kos-Golja M, Demsar F, Jarh O. Distinctive radiological features of small hand joints and seronegative spondyloarthritis demonstrated by contrast enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1995;24:351-355.

110. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, Schaffler GJ, Reittner P, Kammerhuber F, Szolar DH, Preidler KW. Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI. *Am J Roentgenol* 2006;187:351-7.
111. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M And Lorenzen I. Quantitative Assessment Of The Synovial Membrane In The Rheumatoid Wrist: An Easily Obtained Mri Score Reflects The Synovial Volume. *British Journal Of Rheumatology* 1996;35:965-971
112. Hodgson R.J, Barnes T, Connolly S, Eyes B, Campbell R.S.D, Moots R. Changes underlying the dynamic contrast-enhanced MRI response to treatment in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol* 2008;37:201-207
113. Ozgonenel L, Cetin E, Tutun S, Tonbaklar P, Aral Hale, Güvenen Güvenc. The relation of serum vascular endothelial growth factor level with disease duration and activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:473-77
114. Bottomley M J, Webb N J A, Watson C J, Holt P J L. Peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis spontaneously secrete vascular endothelial growth factor (VEGF): specific up-regulation by tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) in synovial fluid. *Clin Exp Immunol* 1999;117:171-76.
115. Bottomley M.J, Webb N.J.A, Watson C.J, Holt P.J.L. Placenta growth factor (PLGF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from mononuclear cells and is co-expressed with VEGF in synovial fluid. *Clin Exp Immunol* 2000;119:182-88.
116. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *British Journal of Dermatology* 1998; 139:1049-51.
117. Pinheiro G.R.C., Andrade C.A.F., Gayer C.R., Coelho M.S. et al. Serum vascular endothelial growth factor in late rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001;19:721-23.
118. Lee SJ, Park SH, Kim SK. Tacrolimus (FK506) inhibits interleukin-1 β -induced angiopoietin-1, Tie-2 receptor, and vascular endothelial growth factor through down-regulation of JNK and p38 pathway in human rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Joint Bone Spine*. 2011
119. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, Fardellone P, Mejjad O, Ménard JF, Pouplin S, Boumier P, Vittecoq O, Le Loët X, Boissier MC. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their

association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol.* 2007;124(2):158-64

120. Kurosaka D, Hirai K, Nishioka et al. M Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1121-8
121. Westra J, de Groot L, Plaxton SL, Brouwer E, Posthumus MD, Kallenberg CG, Bijl M. Angiopoietin-2 is highly correlated with inflammation and disease activity in recent-onset rheumatoid arthritis and could be predictive for cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):665-73
122. Moskal AK, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolkiewicz M. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2005;10.1007/s10067-005-0007-2.
123. Takahara K, Iioka T, Furukawa K et al. Autocrine/paracrine role of the angiopoietin-1 and -2/Tie2 system in cell proliferation and chemotaxis of cultured fibroblastic synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Hum Pathol.* 2004;35(2):150-8.
124. Meyer O, Labarre C, Dougados M ve ark. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120–126.
125. Vincent C, Nogueira L, Clavel C, ve ark. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA. *Autoimmunity* 2005;38:17–24.
126. Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA ve ark. The prognostic value of anti cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831–1835.
127. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC et al. Antibodies Against Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis- higher Sensitivity and Extended Prognostic Value Concerning Future Radiographic Progression as Compared With Antibodies Against Cyclic Citrullinated peptides, *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:36-45
128. Hashiramoto A, Sakai C, Yoshida K et al. Angiopoietin 1 Directly Induces Destruction of the Rheumatoid Joint by Cooperative, but Independent, Signaling via ERK/MAPK and Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56:2170–2179

- 129.** Latour F, Zabraniecki L, Dromer C, Bouchet A, Durroux R, Fournié B. Does vascular endothelial growth factor in the rheumatoid synovium predict joint destruction? A clinical, radiological, and pathological study in 12 patients monitored for 10 years. *Joint Bone Spine*. 2001;68(6):493-8
- 130.** Ospelt C, Neidhart M, Gay R.E and Gay S. Gene Analysis for Exploring the Effects of Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*.2005;52(8):2248–2256
- 131.** Huber R, Hummert C, Gausmann U, Pohlers D et al. Identification of intra-group, inter-individual, and gene-specific variances in mRNA expression profiles in the rheumatoid arthritis synovial membrane *Arthritis Research & Therapy* 2008;10:R98 (doi:10.1186/ar2485)
- 132.** Haupl T, Yahyawi M, Lübke C et al. Gene ekspression profiling of rheumatoid athritis synovial cells treated with antirheumatic drugs. *Journal of Biomolecular Screening* 2007;328-340
- 133.** Jarvis J.M, Dozmorov I, Jiang K. Novel approaches to gene expression analysis of active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:15-32