

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT'TE MİKRORNA-146A, MİKRORNA-223
DÜZEYLERİ, SENSİTİVE VE SPESİFİTELERİ, DİĞER
HASTALIK PARAMETRELERİ VE BİYOLOJİK AJAN
TEDAVİSİYLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Umut BAKAY**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arzu KAYA

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr.Arif Gülkesen

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN'e, hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Arzu KAYA'ya ve Yrd. Doç Dr. Gürkan AKGÖL'e,

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Gül AYDEN KAL, Uzm. Dr. Gökhan ALKAN, Dr. Mustafa GÜR, Dr. Nevzat YEŞİLMEN, Dr Zeynep SARICAN'a,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım, Dr. Ali GÜRBÜZ, Dr. Engin APAYDIN, Dr. Ayşe Ukbe KARLIDAĞ, Dr. Canan GÜR, Dr. Gökçe BAŞKAN'a, Dr. Mehmet KÜÇÜKER , Dr. Mahmut ÇAKILI 'ya,

Tezimi hazırlarken genetiksel analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Aşkın ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Deniz EROL'a

Beraber çalıştığımız ve her türlü desteği esirgemeyen klinik sorumlu hemşiremiz Şükran SAĞIN'a, klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterimize,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Romatoid artrit (RA) hastalarında mikroRNA-223 (miR-223) ve mikroRNA-146a (miR-146a) düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, RA tanı ve aktivitesi için sensivite ve spesifitelerini belirlemek, biyolojik ajan tedavisi ile ilişkileri ve hastalık aktivasyon parametreleri ile korelasyonunun araştırılmasıdır.

Amerikan romatoloji cemiyetinin RA tanı kriterlerini karşılayan ve bu tanıyla takip edilen 60 RA'lı hasta (43 kadın, 17 erkek) ve 30 sağlıklı kontrol (17 kadın, 13 erkek) çalışmaya dahil edilerek karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) hesaplandı. Fiziksel fonksiyon kapasitesi (disability) sağlık değerlendirme anketinin (HAQ) ve Nottingham sağlık profili ile değerlendirildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) ve anti cyclic citrullinated peptide (ANTI-CCP) düzeyleri rutin laboratuvar metodlarıyla belirlendi. Serum 223 ve mir-146a düzeyleri PCR ile ölçüldü. El eklemlerinin radyografik değerlendirmesi modifiye Larsen skorlamasına göre yapıldı.

Yaş ve cinsiyet açısından RA'lı hastalarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.245$, $p=0.414$). Ortalama hastalık süresi $9,98\pm6,67$ (1-30) yıl ve ortalama DAS28 skoru 3.56 ± 1.11 olarak bulundu. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DMARD ve biyolojik ajan alan RA'lı hasta gruplarında serum mir-223 ve mir-146a düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik saptanmadı (sırasıyla $p=0.154$ - $p=0.074$, $p=0.767$ - $p=0.058$). Ortalama serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri yüksek/orta hastalık aktiviteli grupta düşük aktiviteli gruba göre anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0.001$). Hastalık aktivitesinin bazı klinik göstergeleri ile serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Fakat eklem hasarının radyolojik değerlendirmesiyle serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca DMARD ve biyolojik tedavi alan gruplar arasında miR-223 ve miR-146a düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Bu çalışma aktif RA'lı hastalarda serum MMP-3 düzeylerinin yüksek olduğunu ve hastalık aktivitesi ile korele olduğunu göstermektedir. Bu nedenle serum mir-223 ve mir-146a düzeyleri hastalık aktivitesini takipte yeni bir parametre

olabilir. Bu bulguları doğrulamak için daha fazla katılımcının olduğu çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, mikroRNA-146a, mikroRNA-223



ABSTRACT

SERUM MICRORNA-146a AND MICRORNA-223 LEVELS, SENSITIVITY AND SPECIFICITY, RELATIONSHIP WITH DISEASE PARAMETERS AND TREATMENT OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

The aim of this study is to compare serum MicroRNA-146a and microRNA-223 levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls to determine their sensitivity and specificity for the diagnosis and disease activity, relationship with the treatment of biological agents and clinical significance in patients with RA.

Sixty (43 women, 17 men) with RA according to American College of Rheumatology criteria and at follow up, enrolled in this study and compared thirty healthy controls (17 women, 13 men). To evaluate disease activity score 28 (DAS28) was calculated. Physical function capacity (disability) was assessed with Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Nottingham Health Profile (NHP). Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C Reactive Protein (CRP), Rheumatoid Factor (RF) and anticyclic citrullinated peptide (ACCP) levels were determined by routine laboratory methods. Serum MicroRNA-146a and microRNA-223 levels of the patients with RA and healthy controls were measured PCR. Radiographic assessment of hands joints was evaluated according to the modified Larsen score.

Between patients with RA and healthy controls, there was no significant difference with respect to the gender and age (respectively $p=0.245$, $p=0.414$). The mean disease duration was 9.98 ± 6.67 years, and the mean DAS28 score was 3.56 ± 1.11 in patients with RA. There was no significant difference with serum microRNA-146a and microRNA-223 levels ($p>0.05$) in patients with DMARDs and biological agents groups compared to healthy controls. While the mean serum microRNA-146a and microRNA-223 levels were significantly different between the high/moderate active and low active group ($p<0.001$). Serum microRNA-146a and microRNA-223 levels were positively correlated with some clinical parameters of disease activity. There was no significant correlation between radiological scoring of joint damage and serum microRNA-146a and microRNA-223 levels ($p>0.05$).

This study shows that Serum microRNA-146a and microRNA-223 levels were increased in active RA patients in comparison to control group and there was a

significant correlation with the disease activity. Thus microRNA-146a and microRNA-223 levels may be a new usefull parameter in following the disease activity. The sample of our study can be enlarged and further studies are required.

Keywords: Rheumatoid artrithis, MicroRNA-146a, MicroRNA-223



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLO LİSTESİ	XII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIII
KISALTMALAR LİSTESİ	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Romatoid Artrit	2
1.1.1.1. Romatoid Artrit Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
1.1.1.2. Romatoid Artrit'te Etyoloji	2
1.1.1.2.1. Genetik Faktörler	2
1.1.1.2.2. Hormonal Faktörler	3
1.1.1.2.3. Çevresel Faktörler	4
1.1.1.2.4. Enfeksiyonlar	4
1.1.1.3. Patogenez- Patoloji	5
1.1.1.4. Immuno Patogenez	6
1.1.1.4.1. Sinovyal membran ve sinovyal sıvı	7
1.1.1.4.2. Romatoid artritte sinovyal membran	8
1.1.1.4.3. Romatoid artritte eklem hasarı	9
1.1.1.5. Klinik	10
1.1.1.5.1. Eklem Tutulumu	11
1.1.1.5.1.1. El ve El Bileği	11
1.1.1.5.1.2. Dirsek	12
1.1.1.5.1.3. Omuzlar	12
1.1.1.5.1.4. Servikal Omurga	13

1.1.1.5.1.5. Torakal, Lomber ve Sakral Omurga	13
1.1.1.5.1.6. Kalçalar	14
1.1.1.5.1.7. Dizler	14
1.1.1.5.1.8. Ayak Bileği ve Ayak	14
1.1.1.5.1.9. Diğer Eklemler	15
1.1.1.5.2. Eklem Dışı Tutulum	15
1.1.1.5.2.1. Cilt Tutulumu	15
1.1.1.5.2.2. Solunum Sistemi Tutulumu	16
1.1.1.5.2.3. Kardiovasküler Sistem Tutulumu	17
1.1.1.5.2.4. Sinir Sistemi Tutulumu	17
1.1.1.5.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	17
1.1.1.5.2.6. Renal Sistem Tutulumu	17
1.1.1.5.2.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu	18
1.1.1.5.2.8. Karaciğer Tutulumu	18
1.1.1.5.2.9. Göz Tutulumu	18
1.1.1.5.2.10. Romatoid Vaskülit	19
1.1.1.5.2.11. Felty Sendromu	19
1.1.1.5.2.12. Kaslar	19
1.1.1.5.2.13. Kemikler	20
1.1.1.6. Laboratuvar Bulguları	20
1.1.1.6.1 Romatoid faktör	20
1.1.1.6.2. Anti-CCP Antikor	21
1.1.1.6.2. Akut Faz Proteinleri	21
1.1.1.6.2.1. CRP	21
1.1.1.6.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	22
1.1.1.6.3. Hematolojik Testler	22
1.1.1.7. Radyolojik Bulgular	22
1.1.1.7.1. Erken hastalık	23
1.1.1.7.2. Ultrasonografi Bulguları	24

1.1.1.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	25
1.1.1.8. Romatoid Artrit Tanısı	25
1.1.1.9. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı Klinik Seyir ve Prognoz	26
1.1.1.8.1. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı	26
1.1.1.9.2. Klinik Seyir	27
1.1.1.9.3. RA’da Remisyon Kriterleri	27
1.1.1.10. Romatoid Artritte Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme	28
1.1.1.10.1. Hastalık Aktivitesi	28
1.1.1.10.2.1. Kısa Form-36 (Short Form 36-SF-36).	31
1.1.1.10.2.2. Nottingham Sağlık Profili	32
1.1.1.10.2.3. ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi	32
1.1.1.10.2.5. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği	33
1.1.1.11. Romatoid Artrit Tedavisi	33
1.1.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedavi	33
1.1.1.11.2. Farmakolojik Tedavi	33
1.1.1.11.2.1. Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar	33
1.1.1.11.2.2. Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar	34
1.1.1.11.3. Cerrahi Tedavi	36
1.1.2. Mikro RNA’ lar	36
1.1.2.1. miRNA’ nın biyogenez ve matürasyonu	37
1.1.2.2. İmmün sistem fonksiyonu ve gelişiminde miRNA’ nın rolü	39
1.1.2.3. Doğal bağışıklık düzenlenmesinde miRNA’ lar	39
1.1.2.4. Otoimmün hastalıklarda miRNA katılımı	42
2. GEREÇ VE YÖNTEM	43
2.1. Hasta grubu	43
2.2. Klinik değerlendirmeler	43
2.3. Laboratuvar Değerlendirmeleri	45
2.3.1. miRNA Analizi	45
2.3.1.1 RNA ekstraksiyonu:	45

2.3.1.2. RNA'dan cDNA'ya çevirme	46
2.3.1.3. Kalite ve konsantrasyon testi	46
2.3.1.4. Oligo sentezi	47
2.3.1.5. Master mikser ve Q-PCR koşulları	47
2.3.1.6. Real Time PCR Protokolü	48
2.4. Radyografik Değerlendirme	51
2.5. İstatistiksel Analizler	52
3. BULGULAR	53
4. TARTIŞMA	63
5. KAYNAKLAR	76
6. EKLER	96
7. ÖZGEÇMİŞ	103

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	ARA hastalık aktivasyon kriterleri	29
Tablo 2.	ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi	32
Tablo 3.	Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda demografik ve klinik özellikler	54
Tablo 4.	Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli laboratuvar özellikler	55
Tablo 5.	Romatoid artritli hastaların tedavi protokollerine göre dağılımı	56
Tablo 6.	Romatoid artritli hastalar ve kontrol grubunda serum miRNA-146a ve miRNA-223 düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 7.	Romatoid artritli hastalarda (N=60) DAS28 skoru ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	57
Tablo 8.	DMARD tedavisi alan Romatoid artritli hastalarda (N=30) serum miRNA-146a düzeyi ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	58
Tablo 9.	DMARD tedavisi alan Romatoid artritli hastalarda (N=30) serum miR-223 düzeyi ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	58
Tablo 10.	Biyolojik ajan tedavisi alan Romatoid artritli hastalarda (N=30) serum miR-146a düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	59
Tablo 11.	Biyolojik ajan tedavisi alan Romatoid artritli hastalarda (N=30) serum miR-223 düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	59
Tablo 12.	DMARD alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar	60
Tablo 13.	Biyolojik tedavi alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar	61
Tablo 14.	Biyolojik ajan alan hastalar ile DMARD' kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kanonik ve non-kanonik miRNA yolakları	38
Şekil 2. Hücrel bağışıklıkta miRNA' ların rolü	40
Şekil 3. RNA izolasyonu	45
Şekil 4. Gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan Primer dizileri	47
Şekil 5. Reaksiyon Karışım Miktarları	48
Şekil 6. Sıcaklık Protokolü	48
Şekil 7. Amplifikasyon Eğrileri	49
Şekil 8. Primer ve Dimer kontrolü için yapılan çalışmanın Melting Curve Plotları	49
Şekil 9. Amplifikasyon Eğrileri ve Standart doğru Analizi	50

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerika Romatizma Koleji
AHFT	: Artritlik El Fonksiyon Testi (The Arthritis Hand Function Test)
AIMS	: Artrit Hasar Ölçüm Skalası
AIMS-2	: Romatizma Etkisi Ölçüm Skalası
ALP	: Alkalen Fosfataz
Anti CCP	: Anti sitrülinoz peptid antikoru
AntiTNF-a	: Anti tümör nekroz faktör
ARA	: American Rheumatism Association
CPPD	: Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DAS	: Disease Activity Score
DİF	: Kuğu boynu deformitesi
DMARD	: Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
ELISA	: Enzim-Like Immun Assay
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GYA	: Günlük yaşam aktivitelerinin
HAQ	: Sağlık Değerlendirme Anketi
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IgG	: İmmünglobülin G
KMK	: Karpometakarpal eklem
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MİRNA	: Mikro RNA
MKF	: Metakarpofalangeal
MMP-3	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MRNA	: Messenger RNA
MTF	: Metatarsofalangeal
MTX	: Metotreksat
NF-kB	: Nükleer faktör kB
NHP	: Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile)

NSAİ	: Non steroidal anti-inflamatuvar
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
OA	: Osteoartrit
P	: Fosfor
PİF	: Proksimal interfalengeal
PTH	: Parathormon
r	: Spearman korelasyon katsayısı
RA	: Romatoid Artrit
RADAI	: Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi indeksi
RF	: Romatoid Faktör
SF-36	: Kısa form-36
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SLZ	: Salazopyrin
SSZ	: Sülfasalazin
US	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKI	: Vücut Kitle indeksi
WOMAC	: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi
TLR	: Toll Benzeri Reseptör

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini etkileyen en sık görülen otoimmün hastalıklardan biridir. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekte olup genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır (1, 2). Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür.

Romatoid artrit eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyonla karakterizedir. El eklemlerinde meydana gelen ağrı ve şişlik genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Aktive olmuş inflamatuvar mediatörler, sinovyal membranları infiltre ederek kemik ve kıkırdakta hasara sebep olurlar. Aynı zamanda sistemik bir hastalık olup ilerleyen süreçte vücudun diğer bölümleri ve organlarını etkileyebilir (3). Romatoid artrit tanısının erken konulması, tedavi ile eklem hasarının engellenmesi açısından önem arz etmektedir. RA kronik bir poliartrittir ve başlangıç şekli hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Tipik semptomları olanlarda sıklıkla hastalığın ilk yılında tanı kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk dönemlerinde klinik semptomlar belirgin değildir. Atipik semptomları olan birçok hastada tanı koymak için uzun zaman gerekebilir. Bu nedenle hem tanı için hemde tedavi takibi için spesifik ve sensitif testlere ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla epigenetik anomalilerin RA'da önemli patojenik bulguların ortaya çıkmasında etkin rolü olduğu görülmüştür (4). Romatoid artritte epigenetik etkiler, erken tanı ve tedavi yanıtının takibine katkı sağlamaktadır (4). Romatoid artrit'te anahtar epigenetik alanlar; DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve miRNA işlevi ve/veya ifadesi şeklinde değerlendirilmiştir (4). MiRNA'lar önemli hücresel süreçlere katılmaktadırlar. Bunların disregülasyonu farklı hastalıklarda ve birçok hücre tipinde tarif edilmiştir (5).

Çeşitli otoimmün hastalıklarda miRNA ekspresyonundaki anomaliler ile inflamatuvar sitokinlerin, yardımcı T hücreleri ve B hücreleri arasındaki ilişki, gösterilmiştir (5). Ayrıca miRNA ekspresyonundaki değişiklikler, RA hastalarının plazma ve eklem sıvısında gösterilmiştir (6) . Hatta RA gelişimi sırasındaki farklı aşamalarda bu miRNA'ların anormal eksprese edilebilir olduğu tespit edilmiş olup buda miRNA düzeylerinin takibine, hastalık etyopatogenezinin ve şiddetinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır (7).

Bu çalışmada; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması neticesinde sakatlıklara yol açan RA'lı hasta gruplarında serum miR-223 ve miR-146a düzeyleri, bunların sensivite ve spesifiteleri, biyolojik ajan tedavisiyle ve diğer hastalık aktivasyon parametreleri ile olan ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Romatoid Artrit

1.1.1.1. Romatoid Artrit Tanımı ve Epidemiyolojisi

Romatoid artrit, birden çok eklemi aynı anda tutan, kronik seyirli, etiyolojisi bilinmeyen, inflamatuvar karakterde, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Tüm dünyada bütün ırk ve etnik gruplarda görülür (8). Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı 2/1–4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (8). Aynı ailede birkaç bireyin tutulması veya monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha fazla birliktelik görülmesi genetik epidemiyolojik çalışmalara yol açmıştır. Amerika, Kanada, İngiltere ve İskandinav ülkelerindeki çalışmalarda Klas II HLA-DR4 ile RA arasında ilişki gözlenmiştir. Beyaz ırkta DR4'ün DW14 alt tipi ile güçlü birlikteliği vardır. Hindistan ve İsrail Yahudilerinde ise daha çok DR1 ile ilişki bulunmuştur (8). Seropozitif hastaların birinci derece yakınlarında RA beklenenden dört kat daha fazla görülür (9). Monozigot ikizlerde %12-15, dizigot ikizlerde %2-5 görülme riski vardır (8, 9).

1.1.1.2. Romatoid Artrit'te Etyoloji

Bugün ki bilgilerimize göre RA genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir faktörün araya girmesi ile başlamaktadır (9-10). Genetik faktörler, infeksiyonlar, immün sistem bozukluğu, endokrin ve çevresel faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludurlar (9-11).

1.1.1.2.1. Genetik Faktörler

Genetik, hem RA'e yatkınlık hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (12). Monozigot ikizlerde RA oluşmasının relatif riski,

akrabalık ilişkisi olmayanlara göre 12 ile 65 kat daha yüksektir. Genlerinin %50 kadarı ortak olan dizigotik ikizlerde sadece 2-17 kat bir risk artışı görülmektedir. Bu fark RA gelişiminde genetiğin rolü olduğunu desteklemektedir (9, 13).

Günümüze kadar risk faktörü olarak üzerinde en fazla çalışılmış olan gen HLA (Human Leukocyte Antigen - İnsan Lökosit Antijeni)'dir. HLA genlerinin başlıca fonksiyonu T hücre aktivasyonu ve antijenlerin bu hücrelere sunulmasıdır. Bir diğer görevleri ise henüz matürasyonu gerçekleşmemiş olan T hücrelerinin timustaki seleksiyonunun düzenlenmesidir. HLA-DR ve RA arasındaki ilişki 1978 yılında yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (20). Bu çalışmada HLA DR4 RA hastalarında %70 oranında pozitif iken kontrol hasta grubunda %28 oranında pozitif olarak tespit edilmiş ve HLA DR4 pozitif kişilerde RA oluşumu için relatif riskin 4-5 kat arttığı belirtilmiştir (14). Ancak son çalışmalarda HLA ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın oluşumundan veya sinovite olan yatkınlığından ziyade, hastalığın şiddeti ve kronikleşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin RA'nın daha ciddi bir formu olan Felty's sendromunun HLA-DRB1 pozitif hastalarda gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (15). RA'li hastalarda HLA-DR4'ü oluşturan alellerden en sık HLA-DR*1 0401 ve HLA-DR*1 0404 tespit edilmektedir (16). Anti CCP (anti sitrülünize peptid antikorları) pozitif olan hastalarda HLA-DR4 pozitifliği daha sıktır (16). Ancak HLA bölgesindeki genler, RA'te genetik riskin yalnızca 1/3'ünü açıklayabilmektedir. Bu, HLA dışında başka genlerinde RA etyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir (17-18). Aynı aileden birden fazla kişide RA görülebilir. RA'li bir kişinin birinci derece yakınlarında RA görülme sıklığı %10 kadardır (16).

1.1.1.2.2. Hormonal Faktörler

Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür. Bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kadın hormonlarının immün sistem üzerindeki stimülasyon etkisi üzerinde durulmaktadır (19). Bazı çalışmalarda OKS (oral kontraseptif) kullanımının RA riskini azalttığı veya geciktirdiği gösterilmiştir (20, 21, 22). Bu etki daha fazla östrojen içeriğine sahip OKS'lerde daha belirgindir. Bu nedenle östrojenin koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda ise OKS kullanımının RA gelişimine karşı koruyucu olmadığı, bununla birlikte hastalığın şiddetlenmesini önlediği belirtilmiştir. Gebelikte RA remisyona girer. Doğum sonrasında gözlenebilen alevlenmelerin ise proinflatuar bir hormon olan prolaktin

hormonunun artışına veya bu hormona karşı artmış yanıtı bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca nullipariteninde RA gelişimi için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (23). Testosteronun düşük seviyelerinin RA için risk faktörü olacağına dair çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde yaşla birlikte insidans artışı, yaşla birlikte kadın ve erkekler arasındaki insidans farkının kapanıyor olması buna bağlanabilir. Stamm ve ark. (24) erkek RA'li hastalarda androjen replasman tedavisinin hastalığın prognozunda iyileşme sağlandığını göstermiştir

1.1.1.2.3. Çevresel Faktörler

Hastalık gelişiminde çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörlerin dışında saptanabilen hastalığa yatkınlık oluşturabilecek tüm faktörler çevresel faktörler olarak ifade edilirler. Ancak bu faktörlerin bir kısmı diyet, sigara, kahve kullanımı, enfeksiyonlar gibi gerçekten çevresel faktörler olmasına karşın, hormonal değişiklikler, gebelik, laktasyon gibi açıkça genetik temeli olmayan internal faktörler de olabileceğinden “genetik dışı konakçı faktörleri” daha uygun bir tanımlama olabilir (25). Sigara, RA etyopatogenezinde suçlanan faktörler arasında en iyi bilinenlerden biridir. Özellikle RF ve AntiCCP pozitif olan erkek hastalarla kuvvetli şekilde ilişkilidir. Sigara, RA gelişimine yatkınlık oluşturur, prognozu kötüleştirir (10, 21). Ayrıca kahve tüketimi ve obezite RA için risk faktörlerindendir (20, 21). Hastanın yaşam tarzı, psikolojik faktörler fiziksel ve mental travmalar RA oluşumunda rol alan diğer faktörlerdir (10, 21). Çay tüketimi ve yüksek D vitamini seviyelerinde Romatoid artrit gelişim riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (26).

1.1.1.2.4. Enfeksiyonlar

Herhangi bir enfeksiyöz ajanın RA ile bağlantılı olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Romatizmal ateş, Reaktif artritler, Lyme artrit gibi bakteriyel ajanlar ve rubella, EBV, parvovirüsler, lentivirüslerin de artrit oluşturucu etkileri göz önünde bulundurulursa RA'da tetiği çeken mekanizmalardan birinde enfeksiyöz ajanlar olduğu düşünülebilir. Mycoplasma Fermentans, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberculosis, E.Coli, Retro Virüs, Epstein-Barr Virüs, HSV Tip 6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır; ancak bunların veya çeşitli diğer ajanların RA'ya neden olduğuna dair ikna edici kanıtlar gösterilememiştir.

Mikrobiyal yapıların sinoviyuma birikip kronik inflamatuvar yanıt oluşturmaları, mikroorganizmaya inflamatuvar yanıtın doku bütünlüğünü bozarak antijenik peptidleri açığa çıkartması (ısı şok proteinleri ve tip II kollajen), Mikroorganizmaya karşı üretilmiş çeşitli antikorların çapraz reaksiyon ile antijenik benzerlik taşıdığı eklem dokusuna zarar vermesi romatoid artrit enfeksiyöz ajanların rolü ile ilgili öne sürülen görüşlerdir (27).

1.1.1.3. Patogenez- Patoloji

Romatoid artrit başlatan nedenler henüz bilinmemektedir. RA, primer olarak sinovyal dokuları etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Patogenezde CD4 pozitif T lenfositler özellikle Th1 kilit rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler tarafından (makrofaj, dendritik hücre, tip A sinoviosit, B lenfositler) T hücrelerine antijen sunulur. TNF α başta olmak üzere sitokinler ortama salınır ve enflamasyon tetiklenir. Makrofajlar, plazma hücreleri, B hücreleri ve lökositler aktive olur ve bunların sentezledikleri sitokinler, büyüme faktörleri, PGE2, elastaz, kollajenazlar, sitromelisin gibi proteazlar ve diğer enzimler eklem hasarına neden olurken fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler proliferer olur. Bu kemik-kıkırdak destrüksiyonu, fibrozis ve ankiloza kadar gidebilen zinciri devam ettirir. Kronik bir sinovit oluşumunu, sinovyal hücre hiperplazisi, sinovyumda nötrofiller, CD4 pozitif T hücreler, plazma hücreleri, makrofajlardan meydana gelen; foliküller oluşturan hücre infiltrasyonu, anjiogeneze bağlı artmış vaskülarite, kemik erozyonuna neden olan artmış osteoklast aktivasyonu mevcuttur.

Vücutta sadece eklem kıkırdağı ve gözde bulunan tip II kollajene RA'li hastaların eklemlerinde yapısı değiştirilmiş, antijenik özellik kazanmış şekilde rastlanmaktadır. Çeşitli şekillerde yapısı değiştirilen bu antijenler antikorlarla eklemden antijen-antikor kompleksi oluşturup immün yanıtta katkıda bulunurlar (28). Ayrıca RA'li hastaların eklem sıvısından elde edilen T lenfositlerin in vitro olarak tip II kollajene karşı reaksiyon verip proliferer olduğu, kronik eklem inflamasyonunu tetiklediği ve bu yüzden tip II kollajenin immün yanıt ve inflamasyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (29, 30).

1.1.1.4 Immuno Patogenez

T lenfositler ve CD4+ hafıza hücreleri immun cevabın erken ve en önemli komponenti olup genellikle postkapiller ve venüller etrafında, HLA-DR pozitif makrofaj ve dendritik hücrelere yakın pozisyonda yer alırlar. CD8+T lenfositler ise daha az sayıda olup ve tüm dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. RA patogenezinde dokudaki inflamatuvar süreci CD4+T hücrelerin aktivasyonunun başlattığı düşünülmektedir. Aktive olan CD4+T lenfositler interferon gama (IFN- γ) ve IL-2 gibi sitokinleri sentezleyerek diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları stimüle eder. IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler ise aktive olan makrofajlardan sentezlenmektedirler. IFN- γ ile inkübasyonun ardından monositlerde morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gözlenir. MHC sınıf II ve Fc reseptörleri tanımlamaya başlarlar. IFN- γ , kollagen sentezini engelleyen bir fonksiyona da sahiptir (31). Yardımcı T lenfositlerin aktive etmesiyle B lenfositler plazma hücrelerine dönüşmektedir. Plazma hücrelerinden ise Ig ve RF sekrete edilmekte ve bu Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri oluşturmaktadırlar. Oluşan immun kompleksler, eklem boşluğunda kompleman aktivasyon yolu ile kemotaktik faktörlerin sentezlenmesine sebep olurlar. Salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi ile damar geçirgenliği artar, böylece polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanması gerçekleşir. Polimorfonükleer lökositler ve monositler lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapımına ve serbestleşmesine sebep olurlar. Histamin gibi vazoaktif peptitler mast hücrelerinden sentezlenmekte ve inflamasyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin girişini kolaylaştırmaktadırlar (31). Bu süreç sinovyumda hücre sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Histolojik olarak incelendiğinde ise; sinovyumda hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, neovaskularizasyon, tromboz, mikrovasküler hasar, gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikler ve küçük kan damarları etrafında toplanmış mononükleer hücre birikimi tespit edilir (32).

Hastalığın patogenezinde sitokinlerin de oldukça önemli rolleri vardır. Sitokinlerin başlıca fonksiyonları hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi sağlamak, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immun cevabın regülasyonunu sağlamaktır. Özellikle sinovyada sitokin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Sitokinler içerisinde

ise en belirgin artışlar TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü- α) ve IL-1'de gözlenir. Bu sitokinler lenfosit kemotaksisini, angienezisi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini stimüle ederler. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, granulosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) gibi sitokinlerin de önemli fonksiyona sahip oldukları tespit edilmiştir. Fazla miktarda sentezlenen IL-6 sebebiyle trombosit sayısının, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve gama globülin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (33).

Diğer pro-inflamatuar sitokinler arasında nitrik oksit, prostoglandinler, lökotrienler ve oksijen radikalleri sayılabilir. Neovaskülarizasyon sürecini stimüle eden faktörler ise hipoksi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir. Vasküler endotel yüzeyinde E-Selektin ve intersellüler adezyon molekülleri de bol miktarda bulunur (34).

Hastalığın kronikleştiği süreçte özellikle tip A ve tip B sinovyal hücrelerde olmak üzere sinovyal tabakada hücre infiltrasyonunda artış gözlenmektedir. Hücre artışı sonucu villöz özellik gösteren pannus dokusu gelişir. Bu dokuda yer alan makrofajların sentezledikleri proteinaz ve kollajenazların etkisi sonucunda subkondral kemikte erazyonlar başlar. Pannus dokusu etkisini özellikle kıkırdak ile kemiğin birleştiği alanlarda gösterir. Pannus eklem kıkırdağını hasara uğratarak eklem aralığı giderek daralır. Buna ilaveten subkondral kemik boyunca da ilerleyen pannus dokusu yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına sebep olur. Tüm bu süreç sonunda ise eklemde deformasyon gelişir (34).

1.1.1.4.1 Sinovyal membran ve sinovyal sıvı

Sinovyumun en önemli fonksiyonu sinovyal sıvı salgılamaktır. Sinovyal sıvı ise eklem kıkırdağının beslenmesini sağlar ve eklem sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı özelliği bulunmaktadır. Sinovyanın iki hücre katmanı vardır. İç hücre dizisi "intimal lining" olarak adlandırılır. Sinovyal sıvının üretiminden sorumludur, gevşek organize olmuştur ve avaskülerdir. İç hücre dizisine hakim olan iki temel hücre tipi mevcuttur.

Tip A hücreler kemik iliğinden köken alan "makrofaj benzeri" hücrelerdir. Tip A hücrelerin başlıca fonksiyonları sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi, sekresyonudur. Yine fagositoz, antijen sunumu, birçok

inflatuar mediatörün ve doku yıkımına neden olan enzimlerin üretiminde katkıda bulunurlar. İntimal, subintimal tabakalar ve kıkırdak pannus birleşimi RA'da makrofajların başlıca birikim yerleridir Makrofajlar neoanjiogeneze önemli rol almanın yanı sıra IL-1 ve TNF- α salgırlarlar. Oluşan yeni kan damarları kıkırdak ve kemiğe komşu daha derin alanlara girdikçe yıkıma neden olan maddeler daha fazla hasar oluşturlar (35). Diğer hücre tipi mezenkimal kökenli olan ve fibroblast benzeri morfolojileri ile bilinen **Tip B hücrelerdir**. Bu hücrelerin Granüllü endoplazmik retikulum ve ribozom gibi bazı salgılayıcı komponentleri bulunmaktadır. Kıkırdak ve kemik yıkımında birincil rol oynayan hücrelerdir. Çok sayıda inflamatuvar ve yıkım mediatörleri sentezleyebilirler. Bunlara örnek olarak MMP'ler, sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri verilebilir oluşturlar (35).

1.1.1.4.2. Romatoid artritte sinovyal membran

Romatoid artritli hastaların sinovyumunda en erken tespit edilen patolojik yanıtın neovaskülarizasyon olduğu tespit edilmiştir. İnflatuar sürecin bir parçası olan neovaskülarizasyonla birlikte çeşitli değişiklikler de gözlenmektedir. Bunlar arasında sinovyal sıvı artışı, sinoviyuma lenfosit göçü, polimorfonükleer lökositlerin sinovyal sıvıya geçişi sayılabilir. Yeni kan damarlarının oluşamaması halinde üzerinde sinovit gelişecek ana yapı oluşamayacağından RA anjiogeneze bağımlı bir hastalık olarak bilinir (35, 36).

Normalde bir-iki kat olan intimal tabaka kalınlığı hastalık ilerlemesiyle birlikte dokuz-on kata çıkar ve bu artışın tip A ve tip B sinoviyositlerin aşırı proliferasyonu sonucu olduğu bilinmektedir. Sinovyal membrandaki aşırı kalınlaşmanın bir diğer nedenide subintimal tabakadaki yoğun mononükleer lökosit infiltrasyonu, vasküler proliferasyon ve ödemdir. RA'da gelişen pannus dokusu ise eklem içerisine uzanarak komşu kıkırdak ve kemik dokuya invaze olan ve villöz proliferasyon oluşturan hipertrofik sinovyal membran olarak tanımlanmaktadır. Romatoid sinovyumda gelişen lokal iskemi, kan damarlarındaki artışa rağmen pannus dokusunun metabolik ihtiyaçlarının tam sağlanamamasından kaynaklanmaktadır. İskemi sonucu neovaskülarizasyonu stimüle eden sitokinler olan VEGF, MAF (Macrophage Angiogenic Factor), ENA-78 (Epithelial Neutrophil Activating Peptide-78), prostoglandin E1/E2, IL-8 ve angiopoietin düzeyleri daha da artar (37, 38). İnflatuar süreçte ana rol oynayan sitokin TNF-alfa'dır.

Proinflatuar sitokin olan TNF-alfa aynı zamanda angiopoietin-1 reseptör üretimini artırarak anjiogenezi stimüle etmektedir (39). Diğer bazı sitokinler ise angiogenezi inhibe etmektedir. Bunlar IFN- γ , IL-1, TGF-beta, endostatin ve angiostatindir (40, 41). Ayrıca in-vitro ortamda IL-8 'e karşı geliştirilen antikorlarında angiogenezi baskıladığı gösterilmiştir (42). Ayrıca romatoid sinovyumda multinükleer hücreler ve mast hücrelerinde de artış tespit edilmiştir. Multinükleer hücrelerin önemli özelliklerinden biri fazla miktarda matriks metalloproteinaz enzimi üretebilme yeteneğine sahip olmalarıdır (43). Artan mast hücreleri ise çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, histamin, prostoglandin ve lökotrienleri sekrete etmelerinin yanında matriks metalloproteinazların aktive eden tryptase enzimini sekrete ederek inflamasyonda önemli rol alırlar (44).

1.1.1.4.3. Romatoid artritte eklem hasarı

Romatoid artritte eklem hasarında rol oynayan esas hücreler inflamasyonun sonucu olarak ekleme göç eden lökositler ve sinoviyositler, kondrositler, osteoklastlar gibi eklem yapısı hücreleridir. Çeşitli hücrelerden salınan proinflatuar sitokinlerin önemli fonksiyonlarından biri ise endotel hücrelerini uyarıp, inflamatuvar hücrelerin sinovyuma geçişini düzenleyen adezyon moleküllerinin sentezini sağlamaktır. Bu adhezyon moleküllerinden olan E selektin ve P selektin inflamatuvar hücrelerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasını sağlamaktadır. Giderek hipertrofiye uğrayan sinovyal doku çevre dokular ve eklem içine doğru uzanır. Hipertrofiye olmuş sinovyumun (pannus) direk kemik ve kıkırdığa invazyonu kıkırdak, eklem kapsülü, tendon hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bu hasara katkıda bulunan diğer faktörler ise proinflatuar sitokinler ile uyarılan polimorfonükleer lökositler, sinoviyositler ve kondrositlerden sekrete edilen MMP'lerdir (31, 45-46).

Kıkırdak yıkımıyla eş zamanlı olarak TNF- α ve IL-18 tarafından uyarılan T lenfosit ve kemik iliği stromal hücrelerinin yüzeyinde RANKL ekspresyonu artar, bu molekül osteoklastogenezi uyarak kemik yıkımına (kemik erezyonları ve periartiküler osteopeni) neden olur (47, 48). Periartiküler trabeküler kemik kaybı Wnt sinyalizasyonun inhibisyonu sonucu kemik oluşumunda azalma ile karakterizedir (49). Erken dönem RA'lı hastalarda RANKL/OPG oranının düşük, Dkk-1 ve sklerostin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (50). Günümüzde

RA'lı hastalarının %80'inde hastalık seyri boyunca yapısal kemik hasarı görülmektedir(51). Bu nedenle kemik kaybının patofizyolojisini tam olarak açıklamak için gerekli çalışmaların yapılması önem taşımaktadır (52).

1.1.1.5. Klinik

Romatoid artrit periferik eklemlerin kronik, simetrik ve eroziv sinoviti ile karakterize bir hastalıktır. RA genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Vakaların %55-65'i bu şekilde başlar. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Bazı bireylerde yorgunluk, halsizlik, ellerde şişlik veya yaygın kas ağrıları gibi non-spesifik şikayetler eklem bulgularından önce başlayabilir. Hikayede hasta sıklıkla ilk olarak bir eklem tutulduğunu, daha sonra diğer eklemlerin tutulduğunu ifade eder. Klasik eklem tutulumu simetrik olarak bilirse de, asimetrik tutulum nadir değildir. Genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde simetrik daha belirgin hale gelir (53).

Hastaların %8-15'inde akut başlangıç görülür. Nadirde olsa bazı hastalar hastalığın başladığı anı tanımlayabilir. Birkaç gün içinde semptomlar tepe noktasına ulaşır. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır. %15-20 hastada ise subakut başlangıç vardır. Sistemik komplikasyonlar sinsi başlangıca göre bu grupta çok daha fazladır (53).

Romatoid artritte tipik eklem tutulumu çok sayıda eklemde aynı anda başlayan ve genellikle simetrik olarak görülen şişlik, ağrı, hassasiyet ve fonksiyon kaybıdır. Eklem ağrısı pek çok hastanın en önemli problemidir ve hastalığın seyrini belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ölçütlerden biridir. Sabah tutukluğunun varlığı ağrının inflamatuvar özellikte olduğunu gösterir ve uzun süren sabah tutukluğu RA'nın tipik bir bulgusudur. Gece hareketsiz kalmaya bağlı olarak intersitisiyel alandaki ödem nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Sabah kalktıktan sonra kasların hareketiyle beraber bu sıvı lenfatik sistem tarafından drene edilmekte ve tutukluk geçmektedir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır. Eklem hassasiyeti direk palpasyon ile tespit edilir. Eklem şişliği eklem içinde sıvı varlığından veya sinoviyal proliferasyondan kaynaklanabilir. Sinoviyal proliferasyon cilt ile altta yatan kemik arasında palpe edilir ve hamurumsu kıvamdadır. RA'da erken dönemde inflame eklemlere komşu kaslarda sinsi bir atrofi başlar. Sonuçta hastanın ağrısı ile orantısız bir güçsüzlük oluşur. Zaman içinde inflamasyonun neden

olduğu hasara bağlı olarak deformiteler gelişir (53). Hastaların hemen hemen hepsinde metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) eklemler tutulmuştur. Hastalık tüm sinoviyal eklemleri tutabilmekle birlikte genellikle MKF, PİF ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar, daha sonra el ve ayak bilekleri, dirsekler, omuzlar, dizler ve kalçalar tutulur (53). Klinik bulgular erkeklerde ve genç hastalarda, RF, anti CCP ve HLA DR4 pozitif olanlarda, sigara kullananlarda daha ağır seyreder (54). RA'da, ilk yıllarda klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi inflamasyon bulguları hakimdir. Hastalığın yeterince kontrol altına alınamadığı kişilerde, daha ileri yıllarda deformiteler ve eklem instabilitesine bağlı fonksiyon kaybı ön plandadır (55).

1.1.1.5.1. Eklem Tutulumu

1.1.1.5.1.1. El ve El Bileği

Romatoid artrit genellikle diartrodial eklemlerin inflamatuvar artritidir. Romatoid artrit'da MKF eklemler, PİF eklemler ve el bileği eklemleri en sık ve en erken tutulan eklemlerdir. PİF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. Distal interfarengal eklemlerin tutulumu neredeyse hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir. DİF eklem tutulumu özellikle yaşlı RA hastalarında eşlik eden osteoartritte bağlı olabilir (56).

Romatoid artritte el bileği eklemlerinin tutulumunun uzun dönemde radyolojik olarak izlendiği çalışmalar eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir (57).

Başlangıçta sinoviyum hipertrofisine bağlı olarak şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı ön plandayken zaman içinde RA için tipik olan deformiteler gelişir. Kuğu boynu deformitesi DİF ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PİF eklem hiperekstansiyonu sonucu gelişir. PİF eklem fleksiyonu ile birlikte DİF eklem hiperekstansiyonuna düğme iliği (boutonniere) deformitesi denir. MKF eklem tutulumuna bağlı olarak gelişen iki deformite ise parmakların metakarpalara göre volar subluksasyonu ve ulnar deviasyonudur. Ulnar deviasyonla çoğunlukla el bileklerinin radyal deviasyonu ile birlikte dir. Ulnar kollateral ligament radioulnar

eklemin proliferatif sinoviyumu tarafından gerilir, sonuçta rüptürler veya harabiyet meydana gelir. Ulna başı dorsal prominensiya içine doğru yukarı kayar. Muayene eden kişinin parmakları ile kolayca bastırılabilir ve fluktuasyon verir (Kaput ulna) (56).

Tendonlar sinoviyum ile kaplı olduğundan parmaklarda fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak, tendon rüptürleri ve ekstansör sinovite bağlı el bileğinin dorsal yüzünde şişlikler ortaya çıkabilir. Karpal tünelde tenosinovite bağlı olarak median sinir sıkışması olabilir ve sıklıkla bilateral karpal tünel sendromu gelişir (56).

Baş parmak için üç tip deformite tanımlanmıştır:

Tip I: MKF inflamasyonu eklem kapsülünde gerilmeye bağlı düğme iliği benzeri deformiteye neden olur.

Tip II: Karpometakarpal eklem (KMK) inflamasyonu, addüktör hallusis kontraktürü varsa volar subluksasyona yol açar.

Tip III: MKF eklemlerin uzun süreli tutulumu sonunda, kişinin ince kavrama ihtiyacı nedeniyle birinci metakarpın aşırı addüksiyonu, MKF eklemlerde fleksiyon, DIF eklemlerde hiperekstansiyon gelişir (56).

1.1.1.5.1.2. Dirsek

Romatoid artritde dirseklerde sık olarak görülen bulgular sinovit veya effüzyona bağlı dirseğin tam olarak ekstansiyona getirilememesi, effüzyonla ilişkili periartiküler kistlerin varlığı ve romatoid nodüllerdir. Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Dirseklerde fleksör kontraktürü hastalığın erken döneminde gelişebilir ve hastalar bunun farkında olmayabilir. Periartiküler kistler, dizde Baker kistinde olduğu gibi rüptüre olabilir ve ön kolda şişmeye yol açabilir. Dirsek medialindeki lezyonlar ulnar sinire, lateralindeki lezyonlar ise radial sinirin posterior interossöz dalına bası yaparak tuzak nöropatisine neden olabilirler (12). Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon bursa romatoid nodüllerin sık görüldüğü yerlerdir (56).

1.1.1.5.1.3. Omuzlar

Romatoid artrit hastalarının üçte ikisinden fazlasında omuza ait yakınmalar görülür. Özellikle yaşlı hastalarda ve RF pozitif olanlarda omuz tutulumunun daha sık olduğu gözlenmiştir. RA omuz ekleminin tüm bileşenlerinde tutulumu yol açabilir. Omuz ekleminin sinovitini, eklemin şişliğini tesbit etmek, eklemin derinde

olması ve eklem kapsülünün çok genişleyememesi nedeniyle oldukça güçtür. Ancak, rotator cuff'da tam yırtık olursa, glenohumeral eklemdaki efüzyon, subakromial alana geçerse, şişlik görülebilir. Omuz ekleminin ağrılı sinoviti hızlı ve yoğun olarak tedavi edilmelidir çünkü eklem kapsülünün kontraktürüne bağlı olarak hareketler sınırlanır ve donuk omuz gelişebilir. Akromioklaviküler ve glenohümeral eklemlerde, subakromial bölgede ve daha az olarak sternoklaviküler eklemda tutulum olur. Hastaların çoğunda rotator cuff'da incelleme daha nadir olarak yırtık görülebilir (58).

1.1.1.5.1.4. Servikal Omurga

Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açabilecek, ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısı boyun tutulumunun klinik bulgularıdır. Servikal vertebralarda tutulum oranları değişik yazılarda çok farklı oranlar verilmekle birlikte yaklaşık olarak %25-80 arasında olduğu bildirilmiştir (59). Servikal tutulumun RA'nın erken dönemlerinde başladığı ve periferik hastalık aktivitesinin şiddeti ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (60). RA hastalarının el, ayak ve servikal omurga grafilerinin yıllık olarak takip edildiği bir çalışmada servikal omurlardaki tutulumun el ve ayak eklemlerindeki tutulumla paralel olarak ilerlediği gösterilmiştir. Servikal omurların en sık tutulan kısmı oksipitoatlantoaksiyal bileşkedir (61).

Atlantoaksiyal eklem sinoviyal bir eklemdir ve diğer sinoviyal eklemler gibi proliferasyon ve instabiliteye maruz kalabilir. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm'i geçmeyen boşluğun genişlemesidir. Atlantoaksiyal subluksasyon varlığında, boynun fleksiyon sırasında odontoid çıkıntının spinal korda bası yapma tehlikesi vardır. Baş ve boyun ağrısı, parestezi, güçsüzlük, geçici iskemik atak, mesane ve anüste sfinkter kusuru ortaya çıkabilir. Asemptomatik servikal omurga tutulumu olasılığı, özellikle entübe edilecek RA hastalarında akılda tutulmalıdır (56).

1.1.1.5.1.5. Torakal, Lomber ve Sakral Omurga

Omurganın torakal, lomber ve sakral bölümleri genellikle korunmuştur. İntervertebral disk aralığında daralma, vertebra gövdesinde subkondral düzensizlik,

erozyon, skleroz ve faset eklem değişliklikleri başlıca omurga tutulum göstergeleri arasında yer almaktadır. Ayrıca torakal vertebra gövdesindeki destrüktif lezyonun, romatoid nodüle benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (62). Nadiren apofizer eklemlerde oluşan sinoviyal kistler spinal korda taşabilir, ağrı ve nörolojik defisite neden olabilir (56).

1.1.1.5.1.6. Kalçalar

Romatoid artritte kalça eklemi tutulumu hastaların %20 sinde görülür. Kalça eklemi tutulumunun erken dönmedeki bulguları rotasyonla veya üstüne yük bindiğinde ortaya çıkan ağrı ve yürüme güçlüğüdür. Ağrı genellikle kasıkta ve uyluğun iç kısmında hissedilir. Progresif hastalığa bağlı olarak kalçalarda sekonder osteoartroz gelişebilir. RA'lı tüm hastaların %5'inde önemli asetabuler protrüzyon ortaya çıkar. Osteonekroz, özellikle uzun süre steroid kullanmış olan hastalarda kalçada ağrı ve yürüme güçlüğüne neden olabilir. İliopsoas, trokonterik ve iskial bursit de kalçada ağrıya neden olabilir ve eklem tutulumu ile karışabilir (56).

1.1.1.5.1.7. Dizler

Romatoid artrit'de diz tutulumu sıktır, hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemlerdir ve bu hastaların büyük kısmı da tanıdan önce bir menisküs operasyonu geçirmiş olurlar. Romatoid artrit, dizlerin her iki kompartımanını tutması ile sadece medial bölümü tutan osteoartrozdan ayrılır, hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir. Dizlerde effüzyon, kuadriseps kasının fonksiyonunun bozulmasına bağlı atrofi ve fonksiyon deformitesi gelişebilir. RA'da erken evrede diz ekstansiyon hareketinin kaybı görülebilir. Sık görülen bir diğer patolojide popliteal fossada palpe edilebilen Baker kistidir. Baker kisti, rüptüre olduğunda baldırda şişlik ve ağrıya neden olabilir. Bu durum akut tromboflebitten ayrılmalıdır. Diz eklemi ile ilgili diğer bir durum ise progresif sinovite bağlı olarak gelişen sekonder osteoartrittir (56).

1.1.1.5.1.8. Ayak Bileği ve Ayak

Bu eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve %10 hastada ilk erozyonlar MTF eklemlerde izlenir. Yük taşımaları nedeni ile bu eklemlerin tutulması üst taraf eklemlerine göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar. MTF eklem tutulumundan sonra metatars başlarının dorsal subluksasyonu ortaya çıkar, bu durumu kompanse etmek için parmaklarda fleksiyon gelişebilir (çekiç

parmak). Metatars başlarının ağırlık taşıyan yüzey haline gelmesi üzerine metatars başlarının altında kallus gelişimi ve hatta ileri dönemlerde ülser oluşabilir. Subtalar ve talonaviküler eklemler RA’da sıklıkla etkilenir. Bu eklemlerde gelişen sinovit ağrı ve katılığa neden olur. Hatta bazen subtalar dislokasyona yol açabilir. Hallus valgus deformitesi siktir. Tarsal tünel sendromu, posterior tibial sinire bası sonucu gelişir (56).

1.1.1.5.1.9. Diğer Eklemler

Krikoaritenoid ve temporomandibüler eklem ile kulağın küçük kemikleri daha nadir tutulur. Krikoaritenoid eklem tutulumunun ilk belirtisi konuşurken veya yutkunurken ortaya çıkan dolgunluk hissidir. Ses ile ilgili bir probleme neden olmamasına karşın vokal kordların ortada sabit kalmasına neden olarak inspiratuar stridor ve solunum güçlüğüne neden olabilir. Temporomandibüler eklem tutulumunda eklem üzerinde ağrı, hassasiyet ve bu nedenle ağzın yeterince açılmaması söz konusudur. RA hastalarında kulak içindeki küçük kemiklerin erozyonu ve kısalması sonrası işitme azlığı görülebilir (56).

1.1.1.5.2. Eklem Dışı Tutulum

Romatoid artrit ön planda eklemleri tutmakla birlikte aslında sistemik bir hastalıktır ve hastaların yaklaşık %40’ında hastalıklarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülmektedir. Birçok hastada fazla ağırlı olmaksızın iyi kontrol edilebilen, bazılarında ise çok ciddi olabilen eklem dışı belirtilere neden olur. Eklem dışı tutulum romatoid faktör (RF) pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ilişkili bulunmuştur. Eklem dışı tutulumu olmayan hastalarda yaşam süresi genel popülasyona benzer olup, eklem dışı tutulumu olanlarda mortalite 5 kat artmıştır (63).

1.1.1.5.2.1. Cilt Tutulumu

Romatoid nodüllerin varlığı RA için oldukça spesifik bir bulgudur. Nodüller hemen her zaman seropozitif hastalarda görülür. Boyları birkaç milimetre ile 2-3cm arasında değişir. Cilt altı nodülleri daha çok basınca maruz kalan bölgelerde, özellikle dirseklerde, el eklemlerinin dorsal yüzünde, iskiyal ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipital bölümünde ve aşil tendonu üzerinde gelişir. Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Lezyonun merkezinde fibrinoid

nekroz, dışında palisad oluşturmuş makrofajlar ve en dışta kronik iltihap hücreleri bulunur. Bu histoloji nodüloz ile seyreden hastalıkların (gut, amiloidoz, romatizmal ateş, hiperkolesterolemi ve ksantomlar) ayırıcı tanısında yardımcı olur (64). Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür hatta kaybolabilirler. Fakat metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile nodüllerde büyüme olabilmektedir (65, 66). İç organlarda ise en sık akciğerlerde olmak üzere, kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde nodüller görülebilir. Larenkste görülen romatoid nodüller ses kısıklığına, miyokardiyal nodüller ise ritim bozukluğuna sebep olabilirler (67). Romatoid artrit hastalarında en sık görülen cilt bulgusu palmar eritem olup, vaskülitte bağlı nadir olarak tırnak yatağında enfarktlar ve piyoderma gangrenosum da görülebilir. RA hastalarında palpe edilen purpura sıklıkla hastanın kullandığı bir ilaca reaksiyon olarak gelişir, ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili de olabilir.

1.1.1.5.2.2. Solunum Sistemi Tutulumu

Romatoid artrit plevral effüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel fibroz, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi çok çeşitli solunum sistemi bulgularına yol açabilir (56). Romatoid artrit ile ilişkili akciğer tutulumunun gerçek prevalansını tespit etmek çok zor olsa da akciğer tutulumu için predispozisyon yaratan klinik durumlar çok iyi bilinmektedir. Bunların başlıcaları orta yaş, erkek cinsiyet, şiddetli artrit, aşırı yüksek RF titreleri ve subkutan nodüllerin varlığı veya diğer ekstraartiküler romatoid tutulumlardır. Akciğer tutulumu; infeksiyonlarla birlikte RA hastalarında en sık görülen ölüm nedenleri arasında yer alır (68).

Plevral effüzyon en sık akciğer bulgusudur. Yan ağrısına ve ateşe yol açabilir, ancak genellikle asemptomatiktir. Tek veya çift taraflı olabilir. Plevral sıvı çoğunlukla eksüdatif olup, glukoz konsantrasyonunun düşük olması karakteristik bulgusudur. RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D-penisilamin ve altın da pulmoner tutulumu sebep olabilir. RA’de Metotrexatın (MTX) yaygın kullanımı sonucunda %3-18 olguda ilaç ile ilişkili pulmoner hastalık tespit edilmiştir (69). Altta yatan akciğer hastalığı olan bununla birlikte MTX kullanan hastalarda büyük oranda pulmoner rezerv azaldığında MTX tedaviden çıkartılmalı ve bir daha tedaviye eklenmemelidir (70). Pulmoner nodüller çoğunlukla asemptomatiktir ancak

kaviteleşerek plevral effüzyona ve bronkoplevral fistüllere yol açabilir. Perferik yerleşimlidirler. Histolojik olarak romatoid nodüllerin eş değeridirler. Genellikle hastalığın tedavisi ile gerilerler. Caplan sendromu romatoid faktörü pozitif olan RA hastalarında gelişen özel bir promokonyoz tipidir.

1.1.1.5.2.3. Kardiovasküler Sistem Tutulumu

Romatoid artrit hastalarında inflamasyon hücrel ve hümorale immün mekanizmalarla ilişkili olarak iskemik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Kardiovasküler hastalık riskinin hastalığın şiddeti ve anti-CCP antikorlarının varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. RA da kalp tutulumu perikardit, mitral valvulopati, iletim bozuklukları, miyokardit, koroner vaskulit şeklinde görülebilir. En sık görülen kardiyak komplikasyon perikardittir. Otopsi serilerinde perikardit oranı %50 civarındadır. Sıklıkla seropozitif ve romatoid nodülleri olan hastalarda gözlenir (71).

1.1.1.5.2.4. Sinir Sistemi Tutulumu

Nöropati sıkışmaya, vaskülit veya ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Elektromiyografi çalışmalarında RA'da periferik nöropatinin tuzak nöropati, hafif distal simetrik nöropati, tek veya multipl mononöropati veya ağır distal sensorimotor nöropati şeklinde ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (72). Bunlar arasında en sık görülen periferik tuzak nöropatileridir. En fazla median, ulnar ve posterior tibial sinirler tutulur. Mononörit, romatoid artrite vaskülit eşlik ettiğinde görülür. Atlantoaksiyel subluksasyon servikal miyelopatiye neden olabilir. Serebral vaskülit, amiloidoza ve nodüllere bağlı olarak inme, nöbet, kanama, ensefalopati ve menenjit de görülebilir (56).

1.1.1.5.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Romatoid artrite özgü bir anormallik yoktur. Vaskülit bağlı iskemik komplikasyonlar oluşabilir. Kullanılan non steroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlara bağlı olarak gastrik ve peptik ülser görülebilir (56).

1.1.1.5.2.6. Renal Sistem Tutulumu

Böbrekler RA'nın kendisinden çok kullanılan ilaçlardan etkilenir. Siklosporin, altın tuzları, D-penisilamin ve NSAİ ilaçlara bağlı olarak membranöz

nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar gelişebilir. Uzun süreli hastalığı olan ve inflamasyonun iyi baskılanamadığı RA hastalarında proteinüri varlığı öncelikle amiloidozu düşündürmelidir. Tedaviye veya hastalığa bağlı mikroalbüminüri %25'e yakın hastada görülebilmekte ve hastalık aktivasyon kriteri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (73). Amiloidoz, erozif RA'ı sıklıkla komplike eden bir bulgudur. Sıklığı incelenen popülasyona göre farklılık gösterir. %60'a varan prevalans bildirilmiştir (64, 20). RA'ya sekonder amiloidozun önemli bir özelliği primer amiloidozun aksine sinoviyal tutulum yapmamasıdır (56).

1.1.1.5.2.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu

En sık rastlanan hematolojik değişiklik anemidir. RA'lı hastaların önemli bir bölümünde görülür. Sıklığı hastalığın şiddetine, süresine ve aktivitesine bağlı olarak değişir. Ayrıca daha şiddetli aktif hastalığı olan seropozitif erozif RA'lilerde anemi daha sık ve derindir (74). En sık normokrom normositer kronik hastalık anemisi olabilir. NSAİ ve diğer ilaçlara bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi görülebilir. Ayrıca folik asit eksikliği ve ilaç tedavisine sekonder kemik iliği supresyonu sonucu makrositer anemi oluşabilir. Poliartiküler tutulumu olanlarda ve aktif hastalarda trombositoz olabilir. Romatoid artritli hastalarda ayrıca immünsupresif ve sitotoksik ilaçlar sonucu veya altın, penisilamin, salazoprin tedavisine bağlı trombositopeni görülebilir (56).

1.1.1.5.2.8. Karaciğer Tutulumu

Hastalığın aktif seyrettiği dönemlerde ve sıklıkla kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Metotreksat, leflunamid ve NSAİ ilaçlar, karaciğer toksisitesine neden olduğu en iyi bilenen ilaçlardır. Hastalığın kendisine bağlı karaciğer toksisitesinde daha çok alkalen fosfataz ve gamma glutamil tranferaz yükselir. RA'da görülen özel bir karaciğer tutulumu tipi nodüler rejenereatif hiperplazidir. Çoğunlukla asemptomatik olabilen bu durum bazen portal hipertansiyona ve subklinik intrahepatik kolestaza yol açabilir.

1.1.1.5.2.9. Göz Tutulumu

En sık görülen göz lezyonu keratokonjunktivitis sikadır. Diğer lezyonlar ise episklerit, sklerit, keratoliz ile birlikte kornea incilmesi, korneada opasiteler ve iridosklerittir. Episklerit nadir görülür ve genellikle hastalık aktivitesine paralel

seyreder. Episklerit görme keskinliğini etkilemez, ancak sekonder olarak keratit veya katarakt gelişebilir. Daha az görülen sklerit de vasküitle, uzun süreli hastalıkla ve eklem iltihabı ile ilişkilidir. RA'nın kontrol altına alınması episklerit veya skleritin iyileşmesini sağlamayabilir. RA'da kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Steroid kullanımı katarakt veya glokoma, antimalaryaller ise keratopati ve retinopatiye neden olabilir (75).

1.1.1.5.2.10. Romatoid Vaskülit

Nadir olarak görülen eklem-dışı bir komplikasyondur. Klinik olarak vaskülit distal arterit (splinter hemorajiden gangrene kadar değişir), kütanöz ülserasyon (piyoderma gangrenozum), periferik nöropati, perikardit, iç organlarda arterit ve palpabl purpura ile kendini gösterebilir. Romatoid vaskülitlerde patolojik bulgu panarterittir. Vasküler hasar dolaşan immün kompleksler aracılığıyla olmaktadır. Serumda C2 ve C4 düzeylerinin azaldığı ve tutulan arterlerde IgG, IgM ve C3'ün biriktiği gösterilmiştir (76). Bir RA hastasında çeşitli sistemleri ilgilendiren bulgular, açıklanmayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı ortaya çıktığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. Genellikle uzun süreli, ağır, çoklu ilaç kullanımını gerektiren, erozyonları, subkutan nodülleri, yüksek titre RF pozitifliği olan hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde ortaya çıkar (75).

1.1.1.5.2.11. Felty Sendromu

Hastaların %1'inden daha azında görülen Felty sendromu, şiddetli eklem destrüksiyonu, çok sayıda romatoid nodül, nötropeni, ateş, lenfadenopati, hepatomegali, vaskülit, bacak ülserleri ve deride pigmentasyon ile karakterize şiddetli eklem dışı hastalık tablosudur. Hastaların %95'den fazlasında RF pozitifliği, %47-100 arasında antinükleerantikör (ANA) pozitifliği, %78 oranında HLADR4*0401 pozitifliği, %30 oranında da periferik kanda geniş granüler lenfositlerde (Large Granuler Lymphocytes-LGL) artış vardır. Önemli mortalite nedenidir (77).

1.1.1.5.2.12. Kaslar

Romatoid artritte görülen kas zayıflığı, genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlıdır. Ayrıca beslenme problemleri, medikasyon ve nörolojik disfonksiyon da buna katkıda bulunur. Nadiren inflamatuvar miyopati de

görülebılır ve serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinde yükselme olabilir. Bu durumda kas liflerinde dejenerasyonla seyreden hücrel infiltrasyon görülebilir. RA'de görülen kas tutulumları daha çok sekonder olup ilaçlara bağıdır. D-penisilamine bağı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağı kas atrofisi veya hidroklorokine bağı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir (78).

1.1.1.5.2.13. Kemikler

Romatizmal hastalıklarda enflamasyonun kontrolü, yapısal kemik hasarını ve kemik kaybını azaltmaktadır. Romatoid artrit hastalarında osteoklast, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) uyarıcı faktör ve özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proenflamatuvar sitokinlerin arasındaki bağlantı enflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

1.1.1.6. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artrit tanısında laboratuvar testleri ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin yerini alamaz, ancak klinik değerlendirmeyi tamamlar. Laboratuvar testleri, tanı koyma dışında RA aktivitesinin izleminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça önemlidir.

1.1.1.6.1 Romatoid faktör (RF)

İlk kez 1940 yılında Waaler, RA'lı hastaların serumlarında IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglütine eden bir faktör gözlemiştir (79). Bunu takiben bu faktör romatoid faktör (RF) olarak isimlendirilmiştir. Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)'ne karşı gelişen antikorlardır (80).

Romatoid faktör, romatoid artritli hastaların % 70-80'inde pozitifdir. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalık daha ağır seyreder, romatoid nodüller ve vaskulit daha sık görülür. Ancak RA için spesifik değildir.

Romatoid Faktörün pozitif olduğu hastalıklar

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

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

-Paraziter enfeksiyonlar; Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariasis
-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 vs (27, 30).

1.1.1.6.2. Anti-CCP Antikor

Romatoid artritte oluşabilecek deformitelerin ve kalıcı sakatlıkların önüne geçebilmek için erken tanı, müdahale ve etkili bir tedavinin planlanması çok önemlidir. Anti-CCP RA'nın kesin ve erken tanısında çok yararlıdır ve hastalığın takibinde ve tedavisinde kritik öneme sahiptir.

Tamamen sağlıklı kan donörlerinde yapılan hastalık öncesi çalışmalarda, RA klinik semptomlarının ortaya çıkmasından yıllar önce Anti-CCP ve RF'nin her ikisinin de tespit edilebildiği gösterilmiştir. Rantapa ve arkadaşlarının RA semptom ve bulguları olmayan, kan donörü olarak kan veren bireylerde gerçekleştirdikleri çalışmada, ilerleyen süreçte 83 kişide RA gelişmiştir. Bu hastaların ise 27'sinde (%33.7' sinde) hastalık başlamadan önce Anti-CCP pozitifliği saptanmıştır. Anti-CCP pozitifliğinin tespiti ve semptomların belirmesi arasında geçen süre ortalama 2.5 yıl olup, bir hastada 9 yıl öncesine kadar uzandığı gösterilmiştir (81). Nielsen ve arkadaşları, 79 hastayı, RA oluşumundan 5 yıl önce incelemişlerdir. Anti-CCP'nin RA gelişimi tahmin etmede duyarlılığını %29 ve özgüllüğünü % 99.5 saptamışlardır (82).

1.1.1.6.2. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri herhangi bir patoloji için özgün olmayan, ancak inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. RA düşünülen bir olguda, akut faz yanıtının yüksekliği tanıyı destekler. Ayrıca, RA tanısı kesin olan bir hastada hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtı gösterir (83).

1.1.1.6.2.1. CRP

Rutin uygulamada en sık kullanılan akut faz proteindir. Tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. Pnömonokokların "capsul" antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Normal insan serumunda 0.5 ng/dl kadar

bulunur. Yangısal olayın ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca hızla normale döner (56).

1.1.1.6.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Akut faz proteinlerindeki artışı ve inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir testtir. Kaba bir formülle erkeklerde yaşı'nın yarısı, kadınlarda yaş'a on eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar olan ESR değerleri normal olarak kabul edilir (83).

C-reaktif protein'e göre daha geç yükselir, daha geç düzelir. Yaş, cinsiyet, gebelik, tokluk ve eritrosit sayısı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ancak ESH'nın RA aktivitesindeki değişime duyarlılığı oldukça iyidir (56).

1.1.1.6.3. Hematolojik Testler

Tam kan ve gerekirse periferik yayma ile anemi değerlendirilir. Kronik hastalık anemisine bağlı normokrom normositer anemi, serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşüklük tesbit edilebilir. Bazı hastalarda kemik iliği demir depolarında azalma, eritropoetin düzeylerinde yükselme saptanabilir. Demir eksikliği anemisinde ise serum demirinde düşüklük, demir bağlama kapasitesinde yükseklik saptanır. Beyaz küre sayısı normaldir, ancak şiddetli hastalığı olanlarda ve alevlenmelerde lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Felty sendromu ve ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Periferik yayma genellikle normaldir ancak akut vakalarda PMNL hakimiyeti olabilir. %5 yada daha yüksek oranda eozinofili ile seyreden RA'da vaskülit, plöroperikardit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül insidansı yüksektir (83).

1.1.1.7. Radyolojik Bulgular

Radyolojik özelliklerini erken ve geç evre bulguları olarak tanımlamak mümkündür. Erken bulgular önem taşımaktadır çünkü klinik tanı konmadan önce ortaya çıkmaktadır. Gerçekte RA için tanımlanan tek ve spesifik bir röntgen bulgusu yoktur. Bulguların birikimi, lezyonun özellikle bazı eklemleri seçmesi tanıyı destekleyen özelliklerdir. RA hastalığının aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır.

1.1.1.7.1. Erken hastalık

Hastalığın bu evrede tanısının konulması oldukça önemlidir. İnflamasyonun yoğun olduğu, eklem harabiyetinin, radyolojik olarak kemik ve kıkırdak yıkımının henüz görülmediği evredir. Kemik erozyonu oluşum hızı fazladır, daha sonra platoya ulaşır. Yine bu dönemde remisyon daha çok oluşur. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, diğerlerinde ise ilerlemeye devam eder (8, 84).

1. Erken Evre Bulguları

a. Yumuşak Doku Sislikleri: Eklem çevresindeki dokularda ödem ve eklemi örten tendon demetleri içerisinde sinovyal bir sıvının varlığı grafilerde yumuşak doku şişliği saptanmasına neden olan faktörlerdir. Genişleyen yumuşak dokuda belirgin bir kalsifikasyon görülmez. RA’te saptanan yumuşak doku şişliği en çok ulnarin sitiloid çıkıntısı hizasında ve PIF eklemler çevresinde dikkat çeker. Bir süre sonra bu şişliğe kemik rezorpsiyonu eslik eder (85).

b. Eklem Komsu Kemiklerde Osteoporoz: Subkondral olarak ortaya çıkan osteoporoz, bazen hastalığın tanısında önemli olan bir bulgu olabilir. Başlangıçta bant tarzında görülen osteoporozun oluşmasında hipereminin etkisi yanı sıra, ağrıya bağlı kullanmama da rol oynar (85).

c. Eklem Aralığı Daralması: RA’te önceleri ortaya çıkan sıvı birikimi nedeni ile eklem aralığı bir miktar geniş görülür. Bu bulgu, küçük eklemlerdeki sıvı varlığında gözden kaçabilir. Eklem yüzü boyunca pannus formasyonunun dağılarak kartilajı harap etmesi sonucu, eklem aralığı daralır. Daralma RA’te tipik olarak bütün eklem boyunca yayılır (85).

Kemik Katılımı (Erozyonlar): RA’da sinovyanın kartilaj ve daha sonra direkt subkondral kemiğe etkisi ile marjinal erozyonlar oluşur. Erozyon çevresinde skleroz minimal ve geç bir bulgudur. RA’daki erozyonlar; kompresyon erozyonları, yüzeysel erozyonlar ve psödokist şeklindedir. Erozyonlar karpal kemiklerde, proksimal falanksların kaidelerinde, metakarp başlarında, kalkaneus posterior bölümünde ve aşıl tendonu yapışma yerinde görülür. İlerlemiş olgularda klavikulanın distal ucunda kemikte rezorpsiyon oluşabilir (85).

2. İlerleyici hastalık:

Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta destrüktif, sakatlık gelişen tablodur (3, 86).

3. Geç hastalık:

Eklem hasarının kesin olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Olguların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır (8, 84).

Geç Evre Bulguları: RA’te geç evre bulgularının basında lüksasyon ve sublüksasyonlar gelir. En sık görülen deformasyon parmakların ulnar deviasyonudur. PIF eklemlerde ve DIF eklemlerdeki deformiteler bazen rutin radyograflara tipik görünümde yansıyabilir. RA’nın iskelet sistemindeki genel dağılımı göz önüne alınırsa, kraniyo-servikal ve servikal bölge değişiklikleri de tanıda önemli bir özellik oluşturur. Kraniyo-servikal bölgede atlanto-aksiyal sublüksasyon görülebilir. Odontoid çıkıntı ile transvers ligaman arasında bulunan sinoviyal inflamasyon, transvers ligamanın gevşemesine ve sublüksasyona yol açar. Odontoidde oluşan erozyonlara bağlı olarak, eklem aralığı genişler. Bazen de odontoid çıkıntının tama yakın erozyonu nedeni ile kemikte amputasyonlar oluşabilir. Sublüksasyon sonucu posterior deplasman olduğunda spinal korda bası ortaya çıkabilir. RA’da eklem ve kemik deplasmanları kapsamında servikal vertebra seviyesinde olaya yol açan bir diğer neden de lezyonun diskovertebral tutulum göstermesidir (27).

1.1.1.7.2. Ultrasonografi Bulguları

Ultrasonografinin RA’daki önemi son 5 yıl içerisinde artmıştır. Yumuşak doku, eklem, tendon ve kemik yüzeyler rahatlıkla görüntülenebilmektedir. Klinik incelemede efüzyon tespitinin zor olduğu kalça ve omuz gibi eklemlerde uygulanabilmesi, ayrıca eklem ponksiyonu ve eklem içi enjeksiyonunda kılavuz olarak kullanımı avantajları arasındadır. Direkt grafi ve MRG’de tespiti zor olan küçük kemik erozyonları tendinit, bursit gibi patolojiler USG ile saptanabilir. Renkli Doppler ile artmış sinoviyal perfüzyon tespit edilebilir (87).

1.1.1.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Erken RA tanısı koymada direk radyografilere göre daha faydalıdır. Bu yöntemle el bileğindeki kemik erezyonları, sinovyal hipertrofi, sinovit/pannus tenosinovit gibi değişiklikler kolaylıkla saptanabilir. Tendinit, entezit, ligament ve tendon yırtıkları, kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonları tespit edilen diğer bulgulardandır. Erken RA çalışmalarında MRG ile radyografiye göre hastalık başlangıcında eroziv hastalığın daha yüksek oranda tespit edildiği ve semptomların başlangıcından sonra aylar içerisinde birçok hastada erezyonların ortaya çıktığı saptanmıştır. İnflamatuvar artritlerde sinovitin tespitinde klinik muayeneye göre daha duyarlı bir yöntem olduğu bilinmektedir (88, 89).

1.1.1.8. Romatoid Artrit Tanısı

Romatoid artrit tanısı klinik olarak konur. Henüz üzerinde görüş birliğine varılmış tanı kriterleri yoktur. Ancak klinikte en çok 1987 yılı Amerika Romatizma Kolejinin (ACR) sınıflama kriterleri kullanılır. 1987 ACR sınıflama kriterleri şu şekildedir:

1. **Sabah tutukluğu:** Eklemlerde belirgin rahatlama olana kadar en az bir saat süren sabah tutukluğu

2. **Üç veya daha fazla eklemden artrit:** Eş zamanlı olarak doktor tarafından gözlenen, yumuşak doku şişliği veya sıvı bulunan üç veya daha fazla eklemden artrit.

3. **El eklemlerinde artrit:** El bileği, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerin en az birinde şişlik.

4. **Simetrik artrit:** Sağ ve sol taraf eklem bölgelerinde aynı anda tutulma

5. **Romatoid nodüller:** Kemik çıkıntıları veya bası bölgeleri üzerinde subkutan nodüller

6. **Romatoid faktör pozitifliği**

7. **Radyolojik değişiklikler:** Ön-arka el-elbileği grafilinde erozyonlar, eklem çevresi bölgesinde dekalsifikasyon (Periartriküler Osteopeni).

İlk dört kriterin en az altı haftadır devam etmekte olması gerekir. Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için kriterlerden en az dört tanesinin bulunması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile RA tanısında %90 sensitivite, %89 oranında spesifite sağlanabilir (86).

Bu kriterler 2010 yılında erken RA tanısı koymak ve hızlı bir şekilde DMARD tedavisi başlamak için ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından revize edilmiştir. Bunun nedeni 1987 ACR tanı kriterlerinin erken RA' da çok fazla yararlı olmamasıdır. Ancak 2010'da yayımlanan kriterler tanı kriteri olmaktan çok sınıflama kriterleri olduğu vurgulanmıştır.

Romatoid artrit vakalarında primer hedef, yüksek kronisite ve eklem hasarı riski olan, DMARD ile erken tedavi ihtiyacı olan hastalardır. 2010 RA sınıflama kriterlerinin hedef grubu bu hastalardır. Bununla birlikte 2010 sınıflama kriterleri ile belirlenemeyen, DMARD tedavisi gereken bir hasta popülasyonu da vardır. Bu nedenle 2010 kriterleri tanı kriterinden çok sınıflama kriterleridir (20, 90).

1.1.1.9. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı Klinik Seyir ve Prognoz

1.1.1.8.1. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı

Romatoid artrit 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 başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dır. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

1-Bağ dokusu hastalıkları (özellikle Sistemik lupus eritematozus (SLE) başta olmak üzere, skleroderma, polimiyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyaljiya romatika),

2-Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit),

3-Osteoartroz

4-Erişkin still hastalığı

5-Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)

6-Gut

7-Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).

8-Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, Ailesel Akdeniz Ateşi,

multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da gözönüne alınmalıdır (85).

1.1.1.9.2. Klinik Seyir

Romatoid artritinin seyri değişkendir. Hastalığın prognozunun önceden tahmin edilmesi ise güçtür. Klinik seyir dalgalanmalar gösterir. Vakaların %10'nda erken dönemde tam remisyon olur ya da remisyona uğrar. Yüzde 10 hastada klinik bulgular ve prognoz yüz güldürücü değildir. Bu grupta yer alan hastalar çok erken dönemde tekerlekli iskemle ya da yatağa bağımlı hale gelebilirler. Bu iki grup arasında kalan hastalarda ise yıllar içinde değişik derecelerde eklem hasarı olmasına rağmen, fonksiyonel olarak işlerine devam edebilirler. RA'te kötü prognoz göstergeleri şunlardır (91).

- 1-RF pozitifliği
- 2-20'den fazla eklemden inatçı inflamasyon
- 3-Ayak eklemlerinin tutulması
- 4-Eklem erozyonlarının olması
- 5-Ekstraartiküler tutulum varlığı
- 6-Şiş eklem sayısının çokluğu
- 7-ESH ve CRP yüksekliği
- 8-Diz, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulması
- 9-HLA DR4 varlığı
- 10-Romatoid nodüllerin varlığı
- 11-Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
- 12-Anemi
- 13-İleri yaşta olmak

1.1.1.9.3. RA'da Remisyon Kriterleri

1. Onbeş dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı olmaması
4. Hareketle eklemden hassasiyet ve ağrı olmaması

5. Tendon kılıfları ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH erkeklerde 20 mm/h, kadınlarda 30 mm/h'ten az olması

Bu durumun yaklaşık 1 sene kadar devam ediyor olması gerekmektedir (92).

1.1.1.10. Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme

Romatoid artrit hastalık aktivitesi sebebi bilinmeyen bir uyarı sonucu oluşan immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlar zinciriyle karakterize karmaşık bir tablodur. Hastalık aktivitesini hastalık hasarı ve hastalık şiddetinden ayırt etmek gerekir. Hastalık aktivitesi artıp azalabilmesine rağmen hastalık hasarı kalıcıdır ve çoğu zaman gittikçe kötüleşir. Hastalık şiddeti ise daha çok hastalık süreci ve onun çok yönlü sonuçlarıyla ilgilidir. Hastalık şiddetini değerlendirirken hastalık aktivitesinin yanı sıra, hastalık hasarı, fonksiyonel durum ve ileride oluşabilecek sonuçlar da göz önünde bulundurulur (93).

1.1.1.10.1. Hastalık Aktivitesi

Romatoid artrit aktivitesinin değerlendirmesi için eskiden beri çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları sadece laboratuara dayalı, bazıları radyografilere dayalı, bazıları ise hekim veya hastanın değerlendirmesi ile ilgili parametrelerdir. En çok kullanılanlar akut faz reaktanları, sabah tutukluğu süresi, Ritchie ve Lansbury gibi eklem indeksleridir. Hastalık aktivitesini değerlendirmede dört sayfalık, 30-35 dakika süreli standart protokol (SPERA=Standard Protocol to Assess Rheumatoid Arthritis), RA Hastalık Aktivitesi indeksi (RADAI=Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index), Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) hastalık aktivite ölçüm seti, Hastalık Aktivite İndeksi, Sroke ve DAS (Disease Activity Score), DAS-28 indeksi gibi çeşitli protokoller ve indeksler geliştirilmiştir (94).

Klinik çalışmalarda uniformite sağlamak için ARA (American Rheumatism Association) tarafından hastalık aktivite tayin kriterleri önerilmiştir (Tablo 1) (95).

Tablo 1. ARA hastalık aktivasyon kriterleri

1. Hassas eklem sayısı
2. Şiş eklem sayısı
3. Hastanın ağrısı değerlendirilmesi: VAS (Vizüel analog skala) ile
4. Hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirilmesi: AIMS ve VAS ile
5. Doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirilmesi: VAS ile
6. Hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirilmesi: AIMS, HAQ, MACTAR
7. Akut faz reaktanı değeri: ESR veya CRP değeri

1.1.1.10.1.1.Vizüel Analog Skala (VAS).

Yapılan çalışmalarda, hastalık aktivasyonun VAS ile değerlendirme, hastalığı takip için yararlanılabilecek duyarlı kriterlerden biri olarak saptanmıştır. Genelde ağrısı 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 (94).

Bu skala üzerinde hastanın kendini genel değerlendirimi, doktorun hastayı değerlendirmesi gibi parametreler de aynı şekilde kullanılabilir.

1.1.1.10.1.2. DAS (Disease Activity Score). ve DAS-28

Çeşitli klinik verilerin sonuçları bir formül içerisinde değerlendirilerek hastalık aktivitesi düzeyi hesaplanmaktadır. DAS 44 eklem duyarlılığı, şiş eklem sayısı, ESH ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Genel sağlık değerlendirmesinin yapılmadığı zaman üç veriyle de sonuç elde edilebilir. ESH yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. DAS-28'de eklem sayısı 28'e indirilmiştir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, MKF, elde PIF ve diz eklemleridir. Bu skorlar genelde hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilir (93).

DAS-28 Skorunun yorumu:

- DAS-28 ≤ 3 , 2: hafif veya az;
- 3, 2 < DAS-28 ≤ 5 , 1: orta;
- DAS-28 > 5, 1: yüksek düzeyde aktivite şeklinde değerlendirilir.

DAS-28 < 2, 6 ise ACR kriterlerine göre hastalık remisyonda denilebilir (93).

1.1.1.10.1.3. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması

Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi markırın aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. ESH özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (96, 97).

1.1.1.10.1.4. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Bunun nedeni eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olmasıdır ve oluşmuş bulgular gerilemez. Erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede önemi vardır. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır (98). Sonradan Kellgreen, tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir (99).

1.1.1.10.2. Fonksiyonel Değerlendirme

Romatizmal hastalıklarda fonksiyonel kapasiteyi ölçmek güç olmakla birlikte tedavi sonuçlarının izlenmesinde; sağlık durumunun, fonksiyonel durumun ve organ morfolojisinin değerlendirilmesi gereklidir. Yaşam kalitesini belirleyen en önemli parametre kişinin fonksiyonel durumudur. Fonksiyonel değerlendirmeyi de içeren yaşam kalitesi ölçümleri iki kategoride incelenebilir:

A. Jenerik Ölçütler

- Kısa Form-36
- Nottingham Sağlık Profili
- Euro QOL
- İyilik Hali Skalası
- Hastalık Etki Profili
- Sağlık Yararlanma İndeksi
- Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi

Sık kullanılan yaşam kalitesi değerlendirme ölçütleridir (100).

B. Artrite Özel Ölçütler:

- ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi
- Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assesment Quastionnaire-HAQ)
- Lee Instrument
- Artrit Hasar Ölçüm Skalası (AIMS)
- EULAR Hastalık Aktivite Değerlendirme Kriterleri
- Hastalık Aktivite skoru (DAS)
- Toronto Anketi (TQ)
- McMaster-Toronto Arthritis Patients Prefence Disability Quastionnaire (MACTAR)
- Romatoid Artrite Özel Yaşam Kalitesi Skalası (RAQoL)
- Duruöz El İndeksi

Sağlık profilleri, yaşam kalitesinin farklı boyutlarını değerlendirerek tek bir indeks elde edilen ölçütlerdir. Bir tedavinin yaşam kalitesinin birçok boyutu üzerine etkilerini değerlendirme avantajına sahipken hastalığa özgü ve klinik olarak önemli değişiklikleri saptamada yetersiz kalmaktadırlar.

Artrite özel ölçütler, artrite özgü semptom ve sağlık problemlerine odaklanmıştır (93 94).

1.1.1.10.2.1. Kısa Form-36 (Short Form 36-SF-36).

Bu ölçekte hastalığa bağlı fiziksel aktivite kısıtlılığı, fiziksel ve/veya emosyonel problemlere bağlı sosyal fonksiyon kısıtlılıkları, fiziksel sağlık problemlerine bağlı rol kısıtlılıkları (iş ya da diğer günlük aktivitelerde), emosyonel problemlere bağlı rol kısıtlılıkları, vücut ağrısı, genel mental sağlık, vitalite (enerji ve yorgunluk), genel sağlık algılanması olmak üzere 8 alt skalada 36 soru ile incelenmektedir. SF-36'nın 4 alt skalası (Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık) fiziksel birleşen değerini; diğer 4 alt skalası (Emosyonel rol, sosyal fonksiyon, vitalite ve mental sağlık) ise mental birleşen değerini vermektedir. Her skala 0-100 aralığında oranlanır. Düşük skorlar düşük sağlık durumunu gösterir (101). SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark'ları tarafından yapılmıştır (102).

1.1.1.10.2.2. Nottingham Sağlık Profili

Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP), 6 ana başlık içeren 38 maddelik bir ankettir. Enerji seviyesi (3 madde), ağrı (8 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), uyku (5 madde), fiziksel mobilite (8 madde) ve sosyal izolasyon (5 madde) ile ilgili konulara evet ya da hayır şeklinde cevap verilmiştir. Her bir parametreden alınabilecek puan 0-100 arasında değişmektedir. Anketten alınabilecek maksimum total puan 600'dür (103).

1.1.1.10.2.3. ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi

Romatoid artrit'te aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum tespiti de kullanılabilir. Steinbrocker'ın 1949'da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon bugün bile kullanılmaktadır (97).

Bu klasifikasyon ARA tarafından 1981'de revize edilmiştir (Tablo 2) (104).

Tablo 2. ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi

Evre 1	Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (kendine bakım, mesleki, meslek dışı)
Evre 2	Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz.
Evre 3	Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz.
Evre 4	Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri gerçekleştiremez.

1.1.1.10.2.4. Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire- HAQ).

Romatoid artrit için geliştirilmiş, artrit spesifik bir skaladır. RA'da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korelasyonu kanıtlanmıştır. 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 aktiviteleri yaparken zorlanma dereceleri sorulur. Zorlanmadan yapabiliyorsa 0, biraz zorlanıyorsa 1, daha fazla zorlanarak veya yardımla yapabiliyorsa 2, hiç yapamıyorsa 3 puan verilir. Her alandaki en yüksek (en kötü) puan, o alanın puanı olarak kabul edilir. Alanların puanları toplanıp, toplam skor sekize bölünerek HAQ skoru elde edilir. HAQ skoru 0 ile 3 arasında olur. Klinik olarak zaman içinde oluşan değişiklikleri yakalar (105).

1.1.1.10.2.5. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (Rheumatoid Arthritis Quality of Life-RA-QoL).

Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RA-QoL) evet/hayır şeklinde cevapları olan 30 sorudan oluşur. Evet cevaplanan sorular toplanır ve bu toplam skoru verir. Skor aralığı 0-30 arasında değişir. Yüksek skor kötü yaşam kalitesini gösterir (106).

1.1.1.11. Romatoid Artrit Tedavisi

Sinoviyal inflamasyon ve lokal doku kaybı ile ilgili olan bu hastalık, genellikle el ve ayağın küçük eklemlerini simetrik tutmakla beraber, başka organ tutulumları da yapabilir. Bu nedenle RA tedavisi birçok komponenti içerir. Hastaya uygun tedavinin planlanması için öncelikle hastanın klinik durumunun ve prognozunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalığın ağır ve eroziv seyrebileceğini gösteren kötü prognoz belirteçleri varlığında, tedavinin başlangıçtan itibaren maksimum etkinliği elde edecek şekilde planlanması ve yakın takibi yararlı olacaktır. Özetle tedavi planı hastalığın başlangıcına, yerleşim yerine ve evrelerine göre yapılmalıdır.

1.1.1.11.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi, koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahati önemlidir. Eklemlerin korunması, eklem açıklılığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesinde fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin olarak kullanılmalıdır.

1.1.1.11.2. Farmakolojik Tedavi

1.1.1.11.2.1. Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

RA'in başlangıç tedavisinde, eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, eklem fonksiyonlarını düzeltmek için salisilatlar, diğer NSAİİ'lar veya selektif COX-2 inhibitörleri yer almaktadır. Bu ajanların aneljezik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ancak hastalığın seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başlarına kullanılmamalıdır (107, 108).

1.1.1.11.2.2. Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Tüm RA hastaları tanı konulduktan sonra en geç üç ay içerisinde temel bir modifiye edici ilaç tedavisi almalıdır. Modifiye edici ajanlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde düzelme sağlar ve radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (109). Son zamanlarda hastalık progresyonunu engellemek için mümkün olduğunca erken DMARD tedavisine başlanması önerilmektedir.

Metotrexat (MTX): Özellikle aktif hastalığı olan RA'lilerde ilk seçenek olan MTX, bir folat antagonistidir. Etkinliğinin iyi olması, toksisite profili, ucuz olması ve RA tedavisindeki etkinliğinin kanıtlanmış olması, yeni modifiye edici ilaçlar değerlendirme altındayken MTX'in altın standart olmasına yol açmıştır (108).

Hidroksiklorokin: Antimalaryal ilaçlar RA tedavisinde 20-30 yıldır kullanılmaktadır. Klinik etki 3-6 ayda ortaya çıkmaktadır. Bulantı, kusma, karın ağrısı sık görülen yan etkileridir. En ciddi yan etki ilacın birikimiyle ortaya çıkan retinal bozukluktur.

Sülfasalazin (SSZ): SSZ, özellikle RA tedavisi için geliştirilen ve tek başına kullanılabilen bir ilaçtır. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte, etkinliği kanıtlanmıştır. Tek başına kullanımı yerine etanercept ile kombinasyonu daha etkili olarak bulunmuştur (109).

Siklosporin: Siklosporin, IL-2 ve bazı sitokinlerin üretimini engeller ve T-lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterir. Nefrotoksitesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Kortikosteroidler: DMARD'ların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. Osteoporoz, katarakt, Cushingoid semptomlar ve kan şekeri regülasyonunun bozulması gibi yan etkilerinden dolayı steroid dozu minimum etkili dozda tutulmalıdır (107). Son çalışmalar düşük doz steroidin eklem hasarını yavaşlattığı ve bu nedenle modifiye edici potansiyeli olduğunu göstermektedir (110). Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadır.

Leflunamid: Leflunamid RA tedavisinde kullanılan, pirimidinlerin de novo sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek

antiproliferatif etki gösterir (111, 112). RA tedavisinde diğer yeni ilaçlardan farkı, oral olarak kullanılması ve biyoyararlanımının %80 olmasıdır (113).

1.Biyolojik ajanlar

TNF- α inhibisyonu: Aktive monosit ve makrofajlardan salınan, RA patogeneğinde önemli bir rolü olan proinflamatuvar sitokin TNF- α blokajının artrit bulgularını gerilettiğinin gösterilmesinden sonra çeşitli TNF- α blokerleri geliştirilmiştir.

Etanercept, TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasını bloke eden bir TNF reseptör füzyon proteinidir. İnfliximab, şimerik anti-TNF- α monoklonal antikorudur (114). İnfliximab başlangıçta 3 mg/kg dozda 2 saat sürede intravenöz infüzyon şeklinde 0, 2 ve 6.haftalarda verilmeli, 8 haftada bir tedavi tekrar uygulanmalıdır. Doz, yeterli yanıt alınana kadar 10 mg/kg'a kadar arttırılmalıdır. Bu infüzyon tedavisinde kaşıntı, influenza benzeri semptomlar, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi infüzyon reaksiyonları görülebilir. Bu semptomlar antihistaminikler, glukokortikoidler ve adrenalin ile tedavi edilir. Nadir olarak ürtiker, artralji, miyalji, abdominal rahatsızlık, baş ağrısı şeklinde serum hastalığı benzeri semptomlar 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilir (115). Etanercept, subkutan olarak 25 mg haftada iki kez ya da 50 mg haftada 1 kez uygulanır. İnjesiyon yerinde kızarıklık ve ödem oluşabilir. Bundan dolayı genellikle tedavinin kesilmesi gerekmez, fakat lokal kortikosteroidler kullanılmalıdır (116). Etanercept'in haftada iki kez 50 mg uygulanmasının, haftada iki kez 25 mg uygunmaya bir üstünlüğü olmadığı bildirilmektedir (115). Adalimumab da, etanercept ve infliximab'a benzer TNF- α blokerlerinden biridir. Adalimumab, diğer DMARD'lar ile yetersiz sonuç alınan orta derece ve şiddetli aktif RA'li hastalarda RA'in yapısal hasarında progresyonu önlemekte ve semptomları azaltmaktadır. Adalimumab tek başına ya da kombine olarak MTX ile yada diğer DMARD'lar ile kullanılabilir (117). Ayrıca TNF- α blokerlerinin ciddi infeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri de bilinmektedir (117).

1. Rituksimab

2. Rituksimab anti-CD20 monoklonal antikordur. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2006 yılında diğer anti-TNF ilaçlara dirençli olan hastalarda rituksimab bir seçenek olarak kullanılabileceğine onay vermiştir (118).
3. Abatasept
4. Geleneksel DMARD'a veya Anti TNF tedaviye yanıtı olmayan orta derece ve ciddi aktif RA'lı hastalarda onaylanmıştır. Abatasept T lenfositlerinin yüzeyinde ve IgG'in Fc bölümünde bulunan insan rekombinant füzyon proteinidir. T hücre yanıtlarının ortaya çıkabilmesi için T hücre reseptör aktivasyonu ve dendritik hücre ile T hücre arasındaki kostimulasyon ilişkisinin kurulması gerekir. Abatasept antijen prezente eden hücrelerdeki CD80/86'ya bağlanıp T hücre CD28 ile antijen sunan hücre ilişkisini engelleyerek T hücre aktivasyonunu baskılar (119). 1, 15, 30. günlerde verilen dozlardan sonra tedaviye ayda bir dozlarla devam edilir.
5. Anakinra

Kemik, kartilaj hasarı ve artrit gelişiminde önemli bir mediatörde IL-1'dir. Anakinra, rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 β ve IL-1 α 'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Günlük 100 mg subkutan uygulanır. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda MTX'le kombine veya tek başına kullanımı önerilmektedir (120).

1.1.1.11.3. Cerrahi Tedavi

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlar rehabilitasyonu tamamlamaktadır. Geç dönem RA'te artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler varken, erken dönemde sonuçlar daha iyidir. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik kazanmaktadır (121).

1.1.2. Mikro RNA' lar

miRNA' lar ilk kez 1993 yılında keşfedilen, 20-22 nükleotid uzunluğunda, kodlamayan RNA molekülleridir (122). mRNA' nın 3' çevrilmemiş bölgesine (UTR) bağlanarak, bazı alt gruplarını bozar veya translasyonu durdururlar (123). İlk miRNA

lin-4, nematod *Caenorhabditis Elegans*' ta tespit edildi (124). 7 yıl sonra *C. Elegans*' ta ikinci miRNA let-7 tanımlanmıştır ve sonra yeni miRNA' lar tanımlanmaya devam etmiştir (125). Şu ana kadar, farklı deneysel stratejiler ve güçlü hesaplama tahminleri kullanılarak, 142 türde 17.341 olgun miRNA tanımlanmıştır (126). 2001 yılında insanlardaki ilk keşfinden beri bugüne kadar 1420' den fazla miRNA tanımlanmıştır (127). miRNA' ların insan genomunun yaklaşık % 3' ünü teşkil ettiği tahmin edilmektedir (128). İnsan genlerinin % 30 ile % 92' si olasılıkla miRNA tarafından düzenlenir (129).

miRNA' ların; hücre farklılaşması, apoptoz, anti-viral savunma, bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve sağ kalımı, antikor üretimi ve inflamatuvar mediatör salınımı dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerin ve bağışıklık sisteminin fonksiyonunun gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. miRNA' ların insan fizyolojisindeki önemli rolüne dayalı olarak anormal ekspresyonları (upregülasyonu veya downregülasyonu); kanser, kalp-damar bozuklukları, şizofreni, kas-iskelet bozuklukları, akciğer hastalıkları ve gelişim bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların gelişimine yol açabilir (127).

1.1.2.1. miRNA' nın biyogenez ve matürasyonu

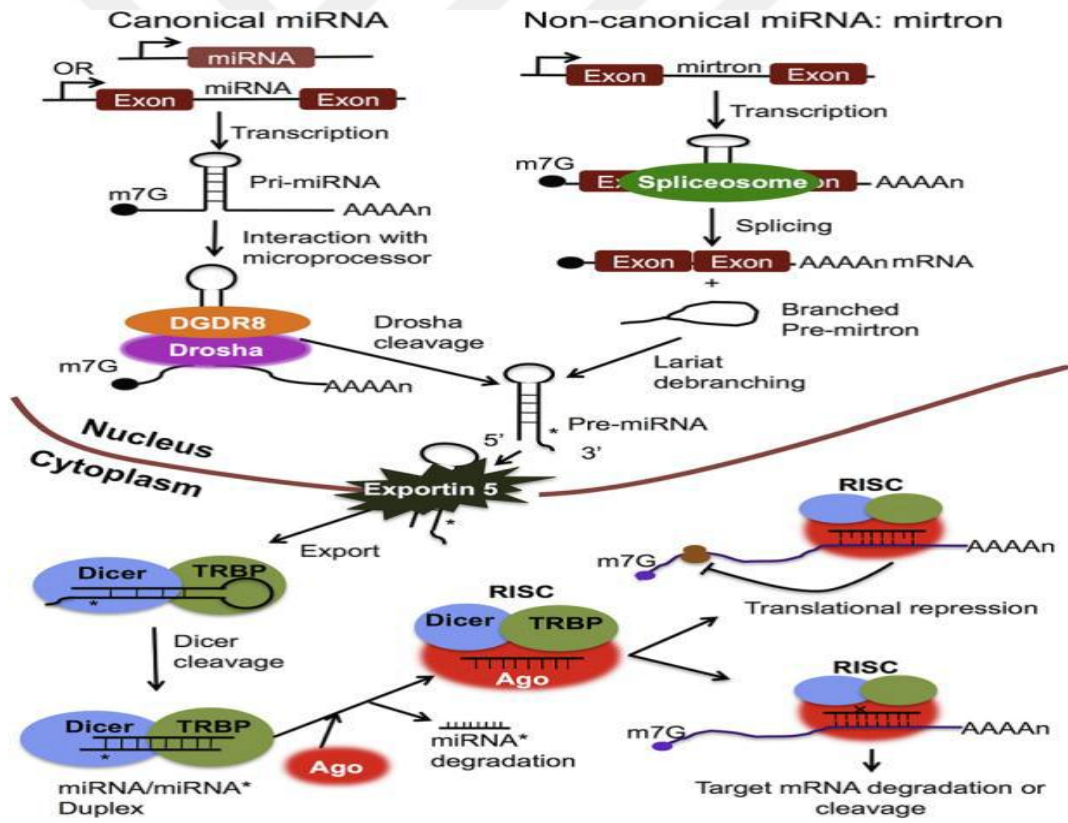
MiRNA' lar ilk olarak, RNA polimeraz II tarafından, primer miRNA transkriptleri (primiRNA) olarak genomdan transkribe edilir. Bu yapı, kök bölgesinde gelecekteki miRNA' yı barındıran, kısmen tamamlayıcı sekanslarıyla saç tokası görünümüne sahiptir. Kurallı miRNA biyogenezi yolağında pri-miRNA' lar, çekirdekte nükleer RNaz III enzimi, Drosha, çift sarmallı RNA bağlayıcı protein, DiGeorge sendromu kritik bölge protein 8 (DGCR8)' i kapsayan bir mikroişlemci kompleksi tarafından 70-100 nükleotidli prekürsör miRNA' ları (pre-miRNA) üretmek için parçalanır (130-131).

Pre-miRNA sonra, özellikle pre-miRNA molekül yapısını tanıyan exportin 5/RanGTP tarafından çekirdekten sitoplazmaya verilir. Sitoplazmadaki pre-miRNA, Dicer ve ortak protein TRBP (trans-aktivator RNA binding protein) tarafından 21 nükleotidli yolcu ve matür miRNA iplikçikleri içeren miRNA dublekslerine yarılır (130-132).

5'ucu termodinamik olarak daha az kararlı olan matür miRNA, ana bileşenleri Argonaute proteinleri (Ago) olan RNA-indüklenmiş susturma kompleksine (RISC)

girerken yolcu miRNA iplikçığı parçalanır. miRNA ve hedef mRNA 3'-çevrilmemiş bölgeleri (3'-UTRs) arasındaki komplementer baz eşleşmesinin derecesine bağlı olarak, translasyonun baskılanması veya hedeflenen mRNA' nın bölünmesi yoluyla gen susturma indüklenir. Ago protein ailesinden sadece Ago2' nin mRNA' nın yarılmasına sebep olacak endonükleaz aktivitesi gösterdiği bilinmekte, diğer Ago proteinlerinin ise translasyonel baskıya aracılık ettiği düşünülmektedir (130).

Son zamanlarda, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* ve memelilerde, miRNA olgunlaşması için alternatif Drosha bağımsız bir yol bildirilmiştir (133-134). Alternatif, non-kanonik miRNA biyogenezi yolağında, mikroişlemci işlenmesinden bağımsız olarak "mirtronlar" olarak adlandırılan yeni bir sınıf miRNA öncüleri üretilir (132). Ancak, mirtronlar miRNA'ları nispeten az sayıda temsil eder, miRNA'ların çoğunluğu Drosha bağımlı yolak tarafından işlenir (131).



Şekil 1. Kanonik ve non-kanonik miRNA yolakları

RISC bir kez yüklendiğinde miRNA, mRNA' nın 3 'UTR hedefine bağlanır. Bu bağlanma, co-translasyonel protein yıkımı, translasyonel uzamanın inhibisyonu, translasyonun erken sona ermesi ve translasyon başlama inhibisyonu dahil olmak

üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla degradasyon ya da translasyonel baskı ile sonuçlanır (135).

1.1.2.2. İmmün sistem fonksiyonu ve gelişiminde miRNA' nın rolü

miRNA' lar, otoimmün hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere birçok rahatsızlığı önlemede ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde hayati önem taşımaktadır. Son zamanlarda, miRNA' ların bağışıklık hücresi gelişimi gibi immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı belirgin hale gelmiştir. Bugün için nispeten az sayıda olan spesifik miRNA' lar bağışıklık sisteminde önemli bir düzenleyici olarak ortaya konmuştur (135).

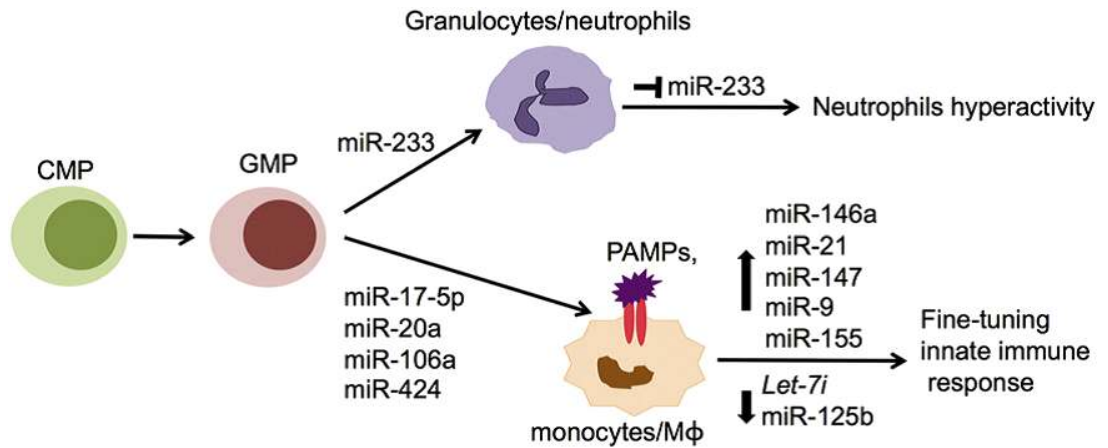
1.1.2.3. Doğal bağışıklık düzenlenmesinde miRNA' lar

İmmün sistemin doğal bağışıklık sistemi; granüositler, monosit kökenli makrofajlar ve dendritik hücreleri içerir. Granüositler, periferik beyaz kan hücreleri olan nötrofillerin büyük bir yüzdesini oluşturur ve işgalci patojenlere karşı ilk hücresel savunma çizgisi olarak kabul edilir. Monosit membranındaki Toll benzeri reseptörler (TLR), patojen ilişkili moleküler kalıplar (PAMPs) olarak adlandırılan mikrobiyal ürünleri tanır ve bağlanır. Böylece inflamatuvar yanıtın başlaması için sinyal yolağı tetiklenir (136-137). TLR sinyalizasyonu, negatif düzenleyicilerin farklı sınıfları tarafından, kuvvetli inflamasyonu önlemek için sıkıca in vivo olarak kontrol edilir (138). miRNA' lar, sadece doğal bağışıklık yanıtı düzenlemesini değil, aynı zamanda adaptif bağışıklık hücre gelişimini de düzenler ve böylece TLR sinyalleşmesinin negatif feedback düzenlemesine yeni bir katman ekler (131). Bir in vivo çalışmada mir-223, transkripsiyon faktörü olan miyosit spesifik genişletici faktör 2C' yi hedef alarak granüosit farklılaşmasının negatif bir düzenleyicisi olarak davrandığı gösterilmiştir (139). Monosit kökenli makrofajlar, doğal immün yanıtta kritik bir rol oynamaktadır. Monositopoezis; miR-17-5p, miR-20a, miR-106a, akut miyeloid lösemi-1 (Runt ilgili transkripsiyon faktörü 1 olarak da bilinen AML-1) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör reseptöründen (M-CSFR) oluşan bir döngü tarafından kontrol edilir (140) (Şekil 2).

Doğal immün yanıtın düzenlenmesinde miRNA' ların önemi açıktır. Çeşitli miRNA' ların, PAMPs veya inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna olan yanıtı dramatik olarak değiştirdiği gösterilmiştir (131).

Bir öncü çalışmada Taganov ve ark. Mir-146' nın insan monositik hücrelerinde, lipopolisakkarit (LPS) stimülasyonuna yanıt olarak hızla upregüle olduğunu ve tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili faktör 6 (TRAF6) ve interlökin (IL) -1 reseptör ile ilişkili kinaz 1' i (IRAK-1) hedef alarak TLR sinyalleşmesinin negatif geri besleme regülatörü olarak görev yaptığını göstermişlerdir (141). MiR-146a ekspresyonunun, hücre içi TLR (TLR3, TLR7, TLR9) sinyalizasyonu tarafından değil, sadece hücre yüzey TLR (TLR2, TLR4, TLR5) sinyalizasyon tarafından indüklenebilir olması ilginçtir ve bu, miR-146a' nın viral patojenler için değil, bakteriyel patojenler için doğal immün yanıtın düzenlenmesinde kilit bir rol oynadığının göstergesidir (131). Mir-146a' nın yanı sıra, diğer başka miRNA' lar da TLR sinyal negatif düzenleyicisi olarak tespit edilmiştir. Mir-155 makrofajlarda, bakteriyel ve viral kökenli antijenlere cevaben, TLR2, TLR3, TLR4 veya TLR9 aktivasyonu ile indüklenmiştir (130).

Farklı bir çalışmada, miR-155' in TLR sinyalizasyon yolağındaki önemli bir adaptör protein olan miyeloid farklılaşması birincil yanıt proteini 88 (MyD88)'i hedefleyerek inflamasyonu downregüle ettiği gösterilmiştir. miR-21 ise LPS ile aktive olmuş TLR4 sinyalizasyonunu sırasıyla, nükleer faktör kB (NF-kB) aktivasyonu ve IL-10 üretimini azaltan tümör supresör PDCD4' ü hedef alarak negatif yönde regüle etmiştir (142).



Şekil 2. Hücresel bağışıklıkta miRNA' ların rolü

Mikro RNA' ların doğal bağışıklıktaki düzenleyici rollerine ek olarak, adaptif bağışıklık yanıtları içinde de önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (143). T ve B lenfositleri kazanılmış immünitenin önemli hücresel bileşenleridir. Çalışmalarda,

lenfosit progenitörlerinde miRNA biyogenezinin bozulmasıyla T ve B lenfosit gelişiminin bozulduğu gösterilmiştir. T lenfosit erken evrelerinde Dicer' in koşullu kısıtlanmasıyla miRNA sentezinin bozulması, timüs ve periferik lenfoid dokularda, T-hücresi sayısının azalmasına, T-hücre gelişimi bozukluğuna ve anormal yardımcı T hücre (Th) farklılaşması ve sitokin üretimine neden olmuştur (144-145).

Erken B-hücrelerinde Dicer tüketilmesi pro-pre B hücre geçişinde tam bir blok ile sonuçlanmış, proapoptotik protein Bim' in miR-17-92 kaybı aracılığı olarak baskılanması, antikor çeşitliliğinin kısmen etkilenmesine sebep olmuştur (146).

miR-155, T ve B hücrelerinin her ikisinin de aktivasyonunda upregüle olur ve c-maf, Pu.1 ve aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz (AID) dahil olmak üzere farklı genleri hedef alarak lenfosit homeostazı ve normal bağışıklık fonksiyonunu düzenler. miR-155 yoksun farelerde; Th1/Th2 oranında anormallik, T regülatör hücre sayısında azalma, Th2 sitokin üretiminde artış, germinal merkez yanıtlarında azalma ve plazma hücreleri ve bellek hücrelerinin IgG sınıf geçişinde azalma ile T ve B bağışıklığında defekt vardır (130).

Lenfosit progenitörlerinde miR-17-92 ekspresyonu, T ve B lenfosit proliferasyonunda artış ve lenfoma gelişimi ile sonuçlanmıştır. miR-17-92 yitimi, pre- pro B geçişinde B-hücresi gelişimini inhibe etmiştir (147-148).

2007 yılında, Rodriguez ve ark. Pri-miR-155 eksik farelerde adaptif bağışıklık yanıtlarının azaldığını ve i.v. aşından sonra *Salmonella typhimurium*' a bağışıklık geliştirmede başarısız olduğunu buldu. Bu azalmış adaptif bağışıklık yanıtı, bozulmuş B ve T-hücre fonksiyonuna ve dendritik hücrelerin kusurlu antijen sunumuna bağlandı. Bu veriler göstermektedir ki miR-155, B ve T lenfositler ve dendritik hücrelerin normal işleyişi için gereklidir (149).

Thai ve ark. miR-155' in germinal merkez yanıtını düzenlediğini bildirdi. Başlangıçta, germinal merkez B hücrelerinin, normal germinal merkez yanıtı sırasında, miR-155 ekspresyonunu upregüle ettiğini gösterdiler. Bic/miR-155 eksik fareler kullanarak, miR-155'in sitokin üretim seviyesinde, en azından kısmen germinal merkezi yanıtını düzenlediğini belirlediler (150). Daha sonra 2007 yılında, miR-155'in immünglobulin (Ig) sınıfı dönüşmüş plazma hücrelerinin üretimini düzenlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, B hücrelerinin miR-155 eksikliğine bağlı olarak yüksek afiniteli IgG1 antikorlarını üretmede başarısız olduğu gösterilmiştir.

miR-155 tarafından hedeflenen transkripsiyon faktörü Pu.1 over ekspresyonu, daha az IgG1 üretimine yol açar. Pu.1'in miR-155 düzenlemesi, Ig sınıfı dönüşmüş plazma hücrelerinin normal üretiminden sorumlu olabilir (151). miR-223'in de granülopoezi düzenlediği gösterilmiştir (152).

1.1.2.4. Otoimmün hastalıklarda miRNA katılımı

miRNA' ların otoimmünite ve bağışıklık fonksiyonları için olan önemi hücre kültürü ve hayvan çalışmalarıyla giderek netleşmektedir. Bununla birlikte, miRNA disregulasyonunun insanlarda otoimmün hastalık patogenezinde bir rolü olup olmadığı henüz iyi anlaşılmış değildir. Son zamanlardaki çalışmalar, özellikle RA ve SLE olmak üzere otoimmünite ve romatizmal hastalıklarda, miRNA regülasyonunun olası rollerini ortaya çıkarmıştır (131).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta grubu

Bu çalışmaya; FTR-Romatoloji polikliniğine başvuran 2010 yılında yeniden düzenlenmiş olan ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş, 30 biyolojik ajanlarla tedavi edilen RA, 30 DMARD larla tedavi edilen olmak üzere 60 RA hastası alınacaktır. Ayrıca hasta gruplarındaki olguların yaş ve cinsiyetleri ile eşleştirilmiş herhangi bir otoimmün veya inflamatuvar hastalığı olmayan 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturulacaktır.

Romatoid artrit dışında başka bir otoimmün hastalığı olanlar (sekonder sjögren sendromu hariç), akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, malignitesi olanlar, bilinen ciddi bir akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, herhangi bir endokrin hastalığı olanlar ve gebe bayanlar çalışma dışı bırakıldı

Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, ağrısı ve global değerlendirmesi (VAS ile) yapılacak ve hastalara NHP (Nottingham Sağlık Profili), HAQ-Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi doldurulacaktır. Ayrıca RA'lı hastalar için ise DAS-28 skoru hesaplanacaktır.

Çalışmaya alınan tüm olgular, öncelikle hastalıkları konusunda bilgilendirildi. Daha sonra çalışma amacımız sözlü ve yazılı olarak anlatılıp, çalışmaya katılmaya razı olan hastalara aydınlatılmış bir onay formu imzalatıldı.

Çalışmamız Fırat üniversitesi etik kurulu tarafından etik açıdan uygun bulundu ve onaylandı. Çalışmanın finansal desteği Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından sağlandı.

2.2. Klinik değerlendirmeler

Çalışmaya alınan her hastanın önce yaş, cins gibi temel özellikleri sorgulandı. Hastaların boy, kilo ölçümleri yapıldı ve bu ölçümlerden vücut kitle indeksi (VKI: Ağırlık (kg)/Boy(m²)) hesaplandı. RA hastalarında hastalık süresi ve mevcut medikal tedavileri sorgulandı ve hastalar DMARD alan grup ve biyolojik ajan grup olmak üzere sınıflandırıldı.

Hastalar RA takibinde kullanılan hastalık aktivite göstergeleri açısından değerlendirildi. Geçen hafta içerisinde hastaların hissettiği ağrı şiddeti görsel analog skala (visual analog scale= VAS) ile değerlendirildi (0= Ağrı yok, 10= en şiddetli

ağrı). Hastaların genel sağlık durumu hasta ve hekim tarafından ayrı ayrı VAS ile değerlendirildi (0= muhtemel en iyi durum, 10= Muhtemel en kötü durum) Benzer şekilde halsizlik ve yorgunluk şiddeti hasta tarafından VAS ile değerlendirildi. Sabah tutukluğunun süresi dakika olarak belirlendi.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için belirlenmiş toplam 28 eklem üzerinden şiş eklem ve hassas eklem sayısı belirlendi (153). Daha sonra şiş ve hassas eklem sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve hastanın genel sağlık durumunu VAS ile değerlendirmesinden elde edilen sonuçlar kullanılarak hastalık aktivite skoru 28 (DAS 28) hesaplandı. Bu skor hastalık aktivitesine göre 9.4 (en yüksek hastalık aktivitesi) ile 0 (en düşük hastalık aktivitesi) arasında değişebilmektedir. Bu sisteme göre DAS28 skoru >5.1 olan hastalar yüksek hastalık aktivitesi, > 3.2 ve ≤ 5.1 olan hastalar orta hastalık aktivitesi, ≤ 3.2 olan hastalar ise düşük hastalık aktivitesi olarak sınıflandırılır. Bizde bu kriterlere uygun olarak çalışmamızdaki hastaları DAS28 skoruna göre 2 gruba ayırdık, $DAS28 \leq 3.2$ olan hastaları düşük hastalık aktivite grubu, $DAS28 >3.2$ olanları ise orta/yüksek hastalık aktivite grubu olarak değerlendirdik (153). Hastaların genel durumu (fonksiyonel disabilite) sağlık değerlendirme anketinin (health assesment questionnaire= HAQ) Türkçe versiyonu ve Nottingham Health Profile (NHP) ile değerlendirildi.

Sağlık Değerlendirme Anketi günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 8 temel alanı (giyinme ve kendine bakım, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama, aktiviteler) değerlendirmektedir. Her bir alanda 2 ya da 3 soru bulunmaktadır. Bu 8 alandaki en yüksek skorlar toplanarak sonuç 8'e bölünür ve 0 (muhtemel en iyi durum) ile 3 (muhtemel en kötü durum) arasında değişen HAQ skoru elde edilir (154).

Nottingham sağlık profili 6 ana başlık içeren 38 maddelik bir ankettir. Enerji seviyesi (3 madde), ağrı (8 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), uyku (5 madde), fiziksel mobilite (8 madde) ve sosyal izolasyon (5 madde) ile ilgili konulara evet ya da hayır şeklinde cevap verilmiştir. Her bir parametreden alınabilecek puan 0-100 arasında değişmektedir. Anketten alınabilecek maksimum total puan 600'dür (103).

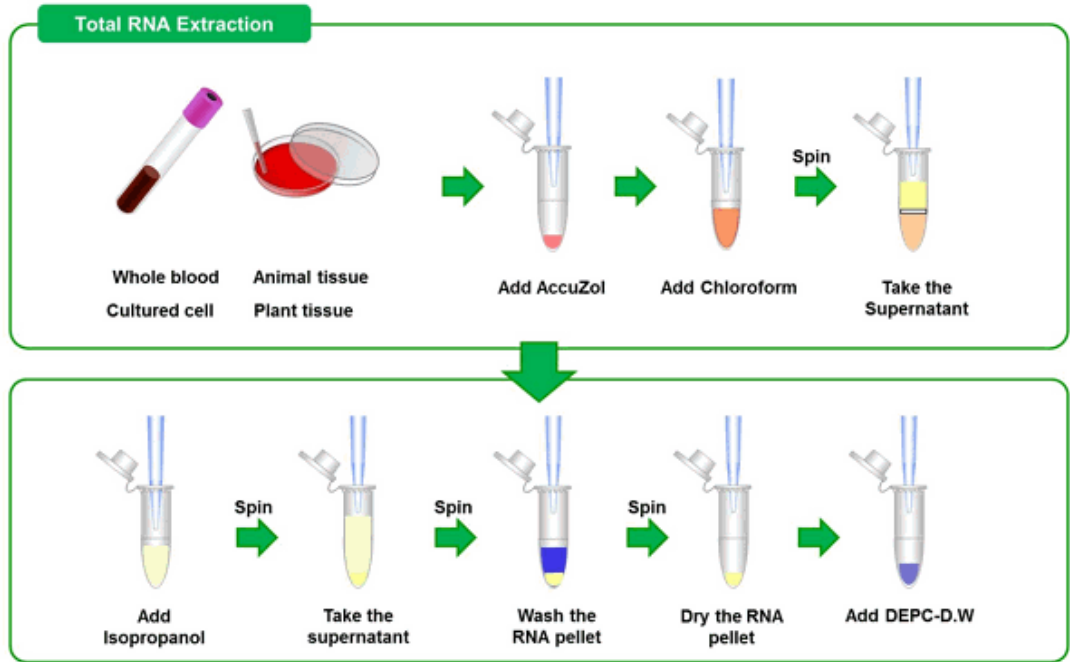
2.3. Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hastaların rutin kontrolleri için bakılan biyokimya, tam kan sayımı, ESR, CRP, RF sonuçları kaydedildi. Ayrıca hastaların Ca, P, ALP, PTH, D vitamini, TSH, anti-CCP değerlerine bakıldı. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerde benzer tetkikler yapılarak sonuçlar kaydedildi.

2.3.1. miRNA Analizi

2.3.1.1 RNA ekstraksiyonu

İlgili hedef bölgeler olan miR-146 ve miR-223 için yapılacak çalışmada numune toplama işlemi tamamlandı. Gerekli sayıda kan numunelerinin RNA izolasyonları, BIONEER-ACCUZOL RNA ekstraksiyon kiti ile yapıldı. Aşağıdaki protokol takip edilerek, tüm kan örneklerinin RNA izolasyonları tamamlanmış oldu.



Şekil 3. RNA izolasyonu

Elde edilen total RNA'lar uygun saklama koşullarına alındı ve cDna elde etme aşamasına geçildi.

2.3.1.2. RNA'dan cDNA'ya çevirme

Kullanılan kit: BIONEER AccuPower RT-qPCR PreMiks K-2055B

Total RNA için;

1. Spesifik primer reverse ya da forward olmak üzere tek bir primer 10-30 pmoles olarak hazırlandı.(Örn;100 pmoles Reverse Primer 10 pmole olarak sulandırılır.)
2. 10 ul Total RNA ve 3 ul Reverse Primer (10 pmole) karışım hazırlandı.
3. 70 °C'de 5 dak boyunca inkübasyon yapıldı ve ardından buz kalıbında ya da soğutulmuş blokta bekletildi.
4. Karışım kit içinden çıkarılan test tüplerine aktarıldı ve 37 ul distile su ilave edildi.
5. 45 °C'de 1 saat, 94 °C'de 5 dk boyunca sırayla inkübe edildi.
6. cDna'lar elde edildi Denovix Marka DS-11 Model Mikro Hacimli (Nanodrop) Spektrofotometre ile DNA ölçümleri tamamlandı.qPCR için karışımdan 5 ul alındı.Ulaşılan DNA değerleri;BIONEER Marka ExiCycler 96 Model Real Time PCR cihazında çalışılmak üzere teyit edildi.

2.3.1.3. Kalite ve konsantrasyon testi

Elde edilen hasta DNA'larının saflık ve miktar tayinleri Denovix Marka DS-11 Model Mikro Hacimli (Nanodrop) Spektrofotometre ile yapıldı.

Denovix Marka DS-11 Model Mikro Hacimli (Nanodrop) Spektrofotometre

Cihaz entegre Android Yazılıma ve 1280x800 HD dokunmatik renkli ekrana sahiptir ve her türlü laboratuvar eldiveni ile kullanıma uygundur. Cihazın entegre formül oluşturucu, hesaplayıcı veya çeviricileri mevcuttur. Ayrıca cihazın Wi-Fi, 8GB Dahili hafızası vardır, kompakt yapıdadır harici bilgisayar kullanımına gerek yoktur, kullanıcı dostu arayüzüne sahiptir ve az yer kaplar.

Elde edilen DNA'ların saflık derecesinin uygunluğu ve konsantrasyonların yeterliliği olduğu kayıt altına alındı.

2.3.1.4. Oligo sentezi

Elde edilen RNA'lar RT-Premix ile cDNA'ya dönüştürülerek DNA gibi Amlifikasyon kontrolü sağlandı, Real Time PCR cihazında cDNA'ları çoğaltılması ve miktar tayini yapabilmek için; GreenStar qPCR Master Mix'ler (Kat No: K-6213) kullanıldı.

Primer Setleri	Sekanslar
miRNA146	3p: CCU CUG AAA UUC AGU UCU UCA G 5p: UGA GAA CUG AAU UCC AUG GGU U
MiRNA223	3p: UGU CAG UUU GUC AAA UAC CCC A 5p: CGU GUA UUU GAC AAG CUG AGU U

Şekil 4. Gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan Primer dizileri

Primer veya probalar, kullanmış olduğumuz Q-PCR cihazının özelliklerine uygun olarak dizayn edildi. Primer setlerinin, % 20-80 oranında Guanin (G) – Sitozin (C) içermesine, özellikle G ile benzer çalışan nükleotitlerden ve probun 5' ucuna G bazı gelmemesine, seçilen dizide G'den çok C bazı olmasına, *melting temperature* (T_m) sıcaklığının 65-85 °C arasında olmasına dikkat edildi. Buna göre Q-PCR deneylerimizde *GreenStar qPCR Master Mix*s ve primer setleri kullanıldı. Primerin gen bölgelerini artırıp azaltması SYBER GREEN Boyasının serbest halde DNA üzerine bağlanmasıyla oluşan sinyalin, FAM filtresi kullanılarak floresan miktarının ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Uygun PCR koşullarında primerin hedef bölge üzerine bağlanması ve uzamasının ardından yeni zincir oluşmaya başlar. DNA zincir sentezi uzadıkça ve her bir döngüde ürün miktarı arttıkça floresan ışımada ona bağlı olarak artmaya devam eder. Kullanılan primer dizileri uygun ve uyumlu olduğu sürece ilgili gen bölgesi çoğalır, tek bir baz değişikliği bile gen bölgesinin tamamının çoğalmasını engelleyeceği ve sonraki dizinin bölgeyi çoğaltmasına izin vermeyeceği için; aynı diziye sahip olmayan gen bölgelerinde farklı Amplifikasyon eğrileri elde edilecektir.

2.3.1.5. Master miksler ve Q-PCR koşulları

Kullanmış olduğumuz *GreenStar qPCR Master Mix* protokolu, 20 µl'lik reaksiyon hacmi hazırlamak için 1-100 ng arasında cDNA eklenmesini önermektedir. Ekstraksiyon cihazımızdan elde ettiğimiz RNA miktarları 200 ng'ın üzerinde olduğu

için bu çalışmada kullanımı uygundur. Çalışmalarımızda BIONEER Marka AccuPower GreenStar qPCR PreMix (Kat No: K-6213) kullanıldı.

Bu mikslar, PCR koşulları için gerekli tüm materyali içerisinde bulundurmakta ve kullanıcı sadece primer ve örnek cDNA'sını ekleyerek kullanılır. 8'li strip tüpler içerisinde hazır olarak gelen bu kitler liyofilize halde derin dondurucularda saklandığı için miadları 1-2 yıldır. Absolute Quantification çalışmasından (Kantitatif Analizlerde) sonra yapılan ekspresyon testi deneylerinde, primerlerin ve örnek cDNA (veya Negatif Kontrol için PCR Grade suyun) hazır reaksiyon tüplerine eklendi, PCR Grade su ile son örnek hacmi 20 µl'ye tamamlanarak çalışıldı. Tüpler Q-PCR cihazına yüklenmeden önce, homojenliğin sağlanması için hem vortex hem de spin işlemini programlı şekilde otomatik olarak yapan BIONEER Marka ExiSpin Model Vortex-Mikser kullanıldı.

2.3.1.6. Real Time PCR Protokolü

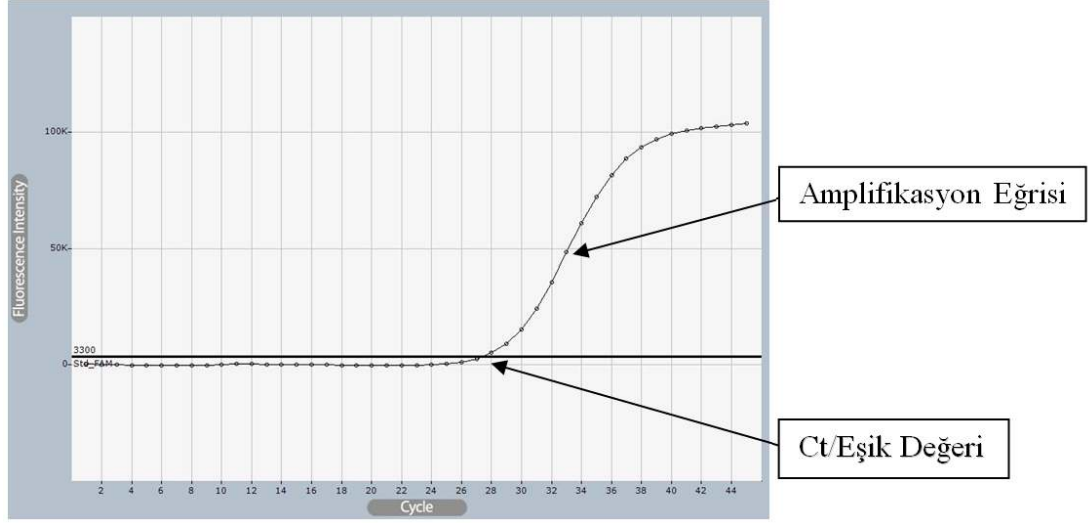
Q-PCR Reaksiyon Karışımı		Reaksiyon Hacmi / 1 Rxn
ÖRNEK	Non-Template Kontrol (NTC) için PCR Grade SU veya	5 µl
	Örnek cDNA'sı	5 µl
Forward Primer		1 µl
Reverse Primer		1 µl
PCR Grade SU		13 µl
Toplam		20 µl

Şekil 5. Reaksiyon Karışım Miktarları

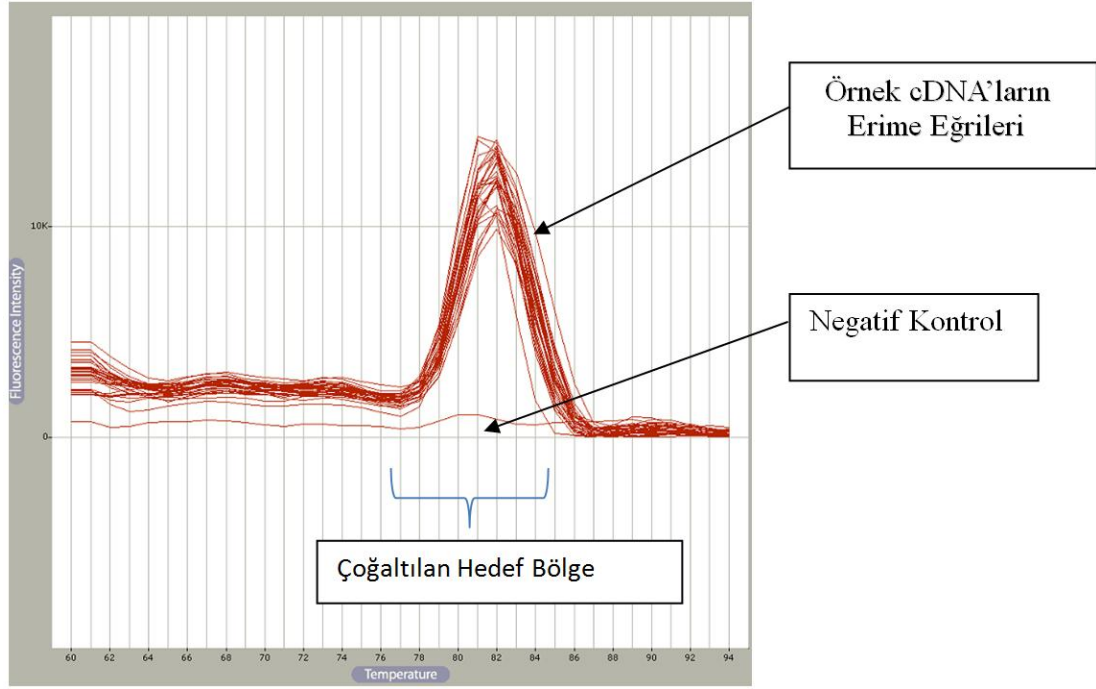
ADIMLAR	Sıcaklık	Çalışma Süresi
1.Adım : Pre-Denaturation	95 °C	1 Dakika
2.Adım : Denaturation	95 °C	5 saniye
3.Adım : Annealing & Extension	55 °C	40 saniye
Tarama (Scan)	SYBER-GREEN : HEDEF	
Göt (Goto)	GO TO LINE:2 – CYCLE: 45	

Şekil 6. Sıcaklık Protokolü

Hazırlanan mikslar, optik şeffaf filme kaplı 0,2ml'lik PCR tüpleri içerisinde (BIONEER Marka ExiSpin Model Vortex-Mixer cihazı ile homojenliği sağlandıktan sonra) BIONEER Marka ExiCycler96 Model Q-PCR cihazına yerleştirildi. Deneylerin amplifikasyon koşulları, (SyberGreen Master Mix için gerekli sıcaklık, süre ve döngü sayıları) zaten BIONEER (Cihazları, Master Mix'leri ve Primer-Prob'ların üreticisi) tarafından optimize edildiği için çalışmalardan olumlu sonuçlar alındı.



Şekil 7. Amplifikasyon Eğrileri



Şekil 8. Primer ve Dimer kontrolü için yapılan çalışmanın Melting Curve Plotları

SYBR Green yöntemiyle yapılan Q-PCR'ın başlangıcında ortamda tek zincirli cDNA molekülü, primerler ve reaksiyon tampon çözeltisi içinde SYBR Green boyası bulunmaktadır. Bağlı olmayan serbest cDNA molekülü tek zincirli olduğu için çok az bir floresan ışıma yapmaktadır. Primerler bağlanıp uzama başladığında ise SYBR Green, çift zincirli cDNA'nın arasına girerek floresan yayılımı başlatmaktadır. Başlangıçtaki döngülerde zayıf olan floresan sinyal; oluşan ekspresyona bağlı olarak belirli sayıda çoğaltım sonrasında ilerleyen döngülerde

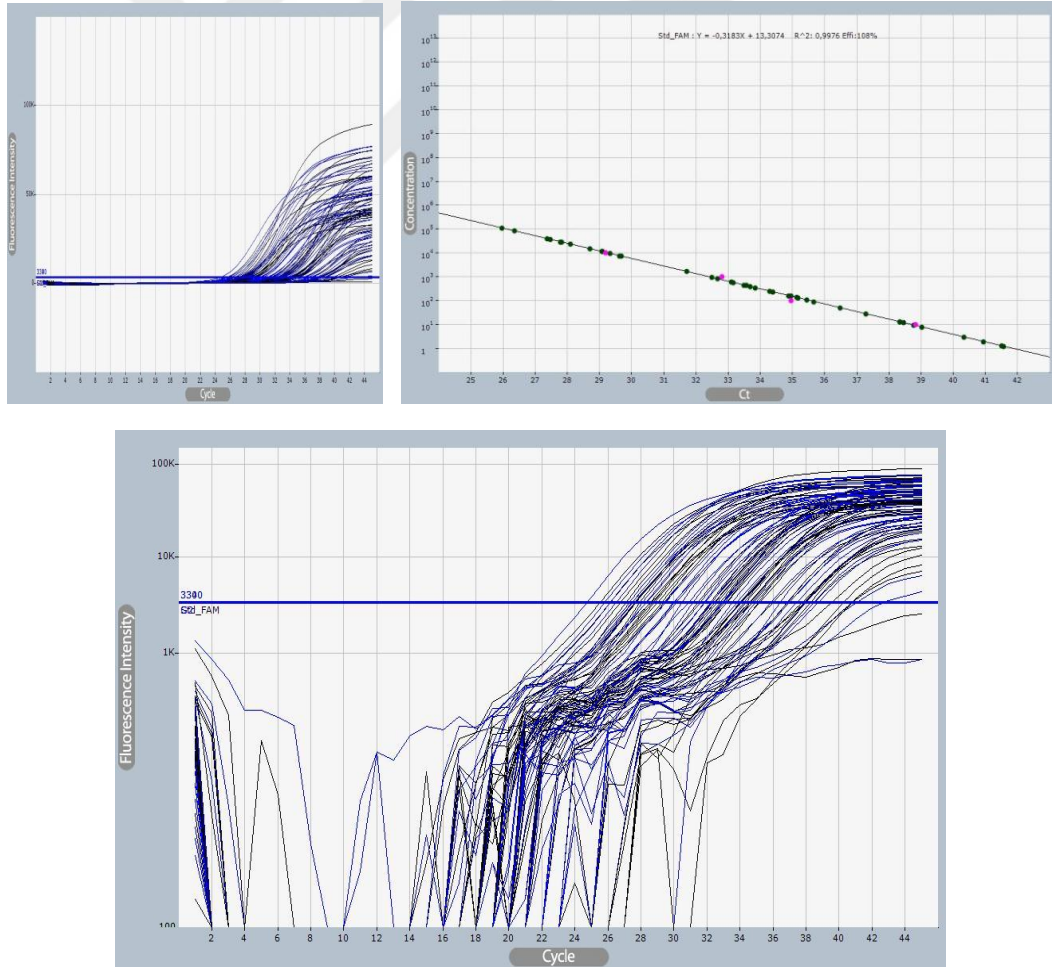
hızla artmaya başlamaktadır. Bu artış miktarı Q-PCR cihazının 2D-CCD kamerasının algılayabildiği miktara ulaştığında Ct (Eşik Değeri) olarak algılanmakta ve analiz yazılımı bu değerleri kullanarak sonuç vermektedir.

2.3.1.7. Real time pcr cihazı ve teknik özellikleri

96x0,2ml'lik Gradient Peltier Blok, 2D-CCD Kamera, 5 Adet Eksitasyon/Emitasyon Filtresi :

- FAMTM/SYBR Green I (490nm/520nm)
- JOETM/TET (520nm/550nm)
- ROXTM/Texas Red (580nm/610nm)
- TAMRA/Cy3 (550nm/580nm)
- Cy5TM/Red670 (640nm/670nm)

Sağlık Bakanlığından Onaylıdır.



Şekil 9. Amplifikasyon Eğrileri ve Standart doğru Analizi

2.4. Radyografik Değerlendirme

Romatoid artrit hastalarının radyografik değerlendirmesi son 6 ay içerisinde çekilmiş olan standart el-el bilek direkt radyografileri kullanılarak 1995 yılında modifiye edilen Larsen skoru ve van der Heijde tarafından modifiye edilmiş Sharp skoru ile yapıldı. Modifiye Larsen skorlamamasında her iki elde toplam 24 eklem bölgesi 0 ile 5 arasında puanlanarak toplam bir skor elde edilir (minimum skor 0, maksimum skor 120) (155). Bu skorlama sisteminde 2-5. Metakarpal eklemler (her iki elde toplam $2 \times 4 = 8$ eklem), 2-5. Proksimal interfalangeal eklemler (her iki elde toplam $2 \times 4 = 8$ eklem) ve son olarak el bileği 4 bölgeye ayrılarak (her iki elde toplam $2 \times 4 = 8$ eklem) değerlendirilir (156).

Sharp metodunun ana sorunu sıklıkla tutulmasına rağmen ayakların skorlama sisteminde yer almamasıdır. Bu yüzden 1989'da Sharp metodu van der Heijde tarafından modifiye edildi ve ayaklar da skorlamaya eklendi (157).

Ellerde erozyonlar ve eklem aralığı daralması için bazı bölgeler çıkarıldı. Çıkarılmasının gerekçesi; birçok radyografide bu bölgelerin görülmesinin ve sıklıkla skorlanmasının zor olması, bu nedenle gözlemciler arası uyumsuzluğa yol açmasıdır. Normal ise 0, erozyonlar görülürse 1 olarak skorlanır. Tutulan eklem yüzey alanına göre geniş erozyonlar 2 veya 3 olarak skorlanır. Kemiğin yarısından fazlasını etkileyen erozyonlar 4 olarak skorlanır. Karpal kemiklerde bazen kemik tamamen kollapse olduğunda erozyonları ayrı olarak skorlamak imkansızdır. Bu durumda kollabe olan bölge etkilenen eklem yüzeyine göre skorlanır ve kemiğin tam kollapsı 5 olarak skorlanır. Her erozyon skorlanır ve erozyonlar romatoid süreçten ya da osteoartritik lezyonlardan kaynaklanıyorsa yorum yapılmamalıdır. Eklem aralığı daralması bir (sub) luksasyon skoru ile kombine edilir ve 0=normal; 1=fokal veya şüpheli; 2=jeneralize, kalan eklem aralığı orijinal eklem aralığının %50'den fazla; 3=jeneralize, kalan eklem aralığı orijinal eklem aralığının %50'den az veya subluksasyon; 4=kemik ankilozu veya tam luksasyon.

Ellerde uygulanan aynı skorlama sistemi büyük ayak parmağının 2 interfalangeal eklemine ve 10 MTF eklemine uygulanmıştır. Pilot bir çalışmada tarsal kemiklerin başında, MTF eklemlerde sıklıkla büyük erozyonlar bulunmuştur. Birçok olguda falangeal bölge hala tamamen normalken eklem yüzeyi rahatlıkla 5 olarak skorlanabilir. Bu nedenle ayaklar için her eklem bölgesinde erozyonların

maksimum skorunun 10 olmasına karar verildi. Ellerde maksimum erozyon skoru 160'dır ve ayaklarda ise 120'dir. Eklem aralığı daralması için maksimum skor ellerde 120, ayaklarda 48'dir. El ve ayakların tüm skorlarının toplanması (0-448) ayak eklemlerine nispeten daha fazla değer katar. Fakat ellerde daha fazla eklem skorlandığı için ellerin skoru hala en büyük öneme sahiptir (158).

2.5. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler 'Statistical Packages for Social Sciences Version 21.0 for MS Windows' programı ile yapılmıştır. İki numerik değişken arasındaki korelasyonlar Spearman ve Pearson korelasyon testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grup için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grup arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile varyans analizi uygulandıktan sonra Post Hoc test ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı $0.05/\text{Karşılaştırma sayısı}$ (3 karşılaştırma)= 0.016 olarak alındı. Diğer karşılaştırmalarda ise 0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 60 romatoid artrit hastası (30'u DMARD tedavisi almakta, 30'u ise biyolojik ajan tedavisi almakta) ve 30 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastaların 43'ü (%71,6) kadın, 17'si (%28,4) erkek idi. Kontrol grubunun 17'si (% 56,7) kadın, 13'ü (%43,3) erkek idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.414$). Hastaların yaş ortalaması $52,56 \pm 13,814$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $50,50 \pm 15,527$, DMARD grubunun $56 \pm 13,118$, biyolojik grubun ise $51 \pm 12,404$ olarak saptandı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,245$). RA'li hastaların ortalama hastalık süresi: DMARD grubunda $10,13 \pm 6,642$ (1-25) yıl, biyolojik ajan grubunda $9,83 \pm 6,929$ (1-30) yıl olarak bulundu.

Tablo 3'de Romatoid artritli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki demografik, klinik, laboratuvar özellikler gösterilmiştir.

Tablo 3. Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda demografik ve klinik özellikler

		Biyolojik tedavi grubu (n:30)	DMARD grubu (n:30)	Kontrol (n:30)	P
Yaş		51±12,404 (29-74)	56±13,118 (29-77)	50,50±15,527 (17-81)	0,245
Cinsiyet	Kadın	23 (%76,7)	20 (%66,7)	17(%56,7)	0,414
	Erkek	7 (23,3)	10(%33,3)	13(%43,3)	
Sabah tutkunluğu süresi(dk)		13,0623±15,92 (3,16-71,60)	19,63±28,42 (3,16-133)	20,5±18,678 (0-60)	<0.001*
Hastalık süresi (yıl)		9,83±6,929 (1-30)	10,13±6,642 (1-25)		
Ağrının şiddeti (0-10 VAS)		3,9±1,971 (1-8)	4,73±2,03 (2-9)	2,23±1,305 (1-5)	<0.001*
Hastalık yorgunluk (0-10 VAS)		5,70±2,2 (1-10)	5,50±1,697 (2-9)	4,20±2,797 (1-9)	0,025
Hastanın GSD		3,93±2,116 (1-9)	4,07±2,392 (1-10)	1,67±1,155 (1-5)	0,465
Hekimin GSD		3,6±2,127 (1-9)	3,87±2,374 (1-10)	1,67±1,155 (1-5)	0,431
Hassas eklem sayısı		3,87±3,58 (0-14)	4,33±3,670 (0-16)	0,20±0,551 (0-2)	<0.001*
Şiş eklem sayısı		0,30±0,837 (0-4)	0,30±0,651 (0-2)	0,07±0,254 (0-1)	0,258
NHP uyku		56±28,47 (0-100)	52±17,1 (20-80)	44±26,47 (0-100)	0,161
NHP Emasyonel		52,92±22,91 (0-100)	49,96±20,16 (22,2-100)	41,4±26,74 (0-100)	0,149
NHP ağrı		47,08±18,47 (11-100)	51,61±22,53 (11-100)	32,916±18,12 (0-62,50)	<0.001*
NHP fiziksel aktivite		48,33±26,61 (0-100)	43,58±27,66 (12,5-100)	30,4167±25,146 (87,50-25)	0,029
NHP yorgunluk		67,36±0,701 (33,3-100)	66,6±27,66 (12,50-100)	56,73±3,703 (0-100)	0,270
HAQ skoru (0-3)		1,43±0,701 (0,40-2,6)	1,175±0,675 (0,40-2,80)	0,933±0,680 (0,10-2,60)	0,023
VKI		25,99±5,493 (18,40-45,80)	25,09±3,164 (20,70-32,40)	25,5±3,70 (18,70-32,40)	0,707

Hasta grubunun serum ESH ortalaması 22,40±14,94 mm/saat, hasta gruplarından DMARD grubunun serum ESH ortalaması 22,80±14,39 mm/saat, biyolojik ajan grubunun serum ESH ortalaması 22±15,39 mm/saat, kontrol grubunun ise 15,1±11,43 mm/saat olarak bulundu. Serum CRP ortalaması hasta grubunda 16,35±22,17 mg/dl iken, hasta gruplarından DMARD grubunun serum CRP ortalaması 19,63±28,42 mg/dl , biyolojik ajan grubunun serum CRP ortalaması 13,06±15,92 mg/dl , kontrol grubunda 15,1±11,43 mg/dl olarak saptandı.

Hasta grubunun serum RF ortalaması 93,44±149,1 mm/saat, anti CCP ortalaması 192,47±248,15 U/ml idi. DMARD grubunun serum RF ortalaması 90,58±143,3 mm/saat, anti CCP ortalaması 143,95±255,31 U/ml idi. Biyolojik grubunun serum RF ortalaması 96,31±155,03 mm/saat, anti CCP ortalaması 240,99±349,53 U/ml idi. Kontrol grubunun RF ortalaması 10,73±3,55 mm/saat, anti CCP ortalaması 4,53±2,23 U/ml olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum CCP, CRP, RF düzeyleri (p<0.05), modifiye larsen, sharp skorları belirgin yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001).

Hasta grubunun ortalama DAS28 skoru 3,563±1,11, DMARD grubunun 3,706±1,21, biyolojik ajan grubunun 3,42±1,01 idi. Modifiye larsen skoru ortalaması 28,13±25,87, DMARD grubunun 32,47±24,13, biyolojik ajan grubunun 43,10±27,62 idi. Modifiye Sharp skoru ortalaması 37,45±25,65, DMARD grubunun 32,67±24,05, biyolojik ajan grubunun 42,23±27,25 olarak saptandı.

Tablo 4’de Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli laboratuvar parametreleri görülmektedir.

Tablo 4. Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli laboratuvar özellikler

	DMARD (n:30)	BİYOLİK AJAN(n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	P
ESR (mm/saat)	22,807±14,39 (5-55,21)	22±15,49 (4-63)	15,1±11,43 (4-50)	0,067
CRP(g/dl)	19,63±28,42 (3,16-133)	13,0623±15,92 (3,16-71,60)	5,7±5,24 (3,17-25,90)	0,022
RF (IU /ml)	90,58±143,3 (10-728)	96,31±155,03 (10,2-653)	10,73±3,555 (1,68-18)	0,012
Anti CCP	143,95±255,31 (3-1000)	240,99±349,53 (1,5-1000)	4,53±2,239 (2-11)	0,002
DAS28 (0-9.4)	3,706±1,21 (2,18-6,45)	3,42±1,01 (1,06-5,61)	2,106±0,73876 (1,11-4,23)	<0.001*
Modifiye Larsen skoru(0-120)	32,47±24,13 (6-118)	43,10±27,621 (12-116)	9,23±9,134 (0-34)	<0.001*
Sharp(0-120)	32,67±24,059 (8-118)	42,23±27,251 (10-118)	9,44±8,72 (0-30)	<0.001*

Hastalarımızın 30’u (%50) Kortikosteroid kullanmaktaydı. Sadece Metotreksat kullanan hasta sayısı 8 (%13,3), metotreksat ile birlikte bir veya daha fazla DMARD kullanan hasta sayısı 11 (%18,3), metotreksat dışında leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin gibi diğer DMARD kullanan hasta sayısı 11 (%18,3) , biyolojik ajan kullanan hasta sayısı 30 (%50), Anti TNF ajan kullanan hasta sayısı 11 (%18,3), Anti-TNF tedavi dışı biyolojik ajan kullanan hasta sayısı 19 (%31,7), idi.

Tablo 5’te hastaların tedavi protokollerine göre dağılımını göstermektedir.

Tablo 5. Romatoid artritli hastaların tedavi protokollerine göre dağılımı

Tedavi Prolaksi	N(%)
Sadece DMARD	11(%18,3)
Sadece metotreksat	8(%13,3)
Metotreksat+diğer DMARD	11(%18,3)
Metotreksat+ biyolojik ajanlar	30(%50)
Metotreksat+Anti-TNF dışı biyolojik ajanlar	19(%31,7)
Metotreksat+ anti TNF ajanlar	11(%18,3)

Romatoid artritli hasta grubunda serum miR-223 düzeyi ortalaması $28,45 \pm 4,606$ ng/ml, DMARD grubunda $27,79 \pm 4,472$, biyolojik ajan grubunda $29,12 \pm 4,74$, kontrol grubunda ise $26,99 \pm 3,987$ ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında miR-223 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.175$). Romatoid artritli hasta grubunda serum miR-146a düzeyi ortalaması $29,22 \pm 3,93$ ng/ml, biyolojik ajan grubunda $29,15 \pm 3,73$, DMARD grubunda $29,25 \pm 4,14$, kontrol grubunda ise $27,06 \pm 2,99$ ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında miR-146a düzeyinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,036$).

Tablo 6. Romatoid artritli hastalar ve kontrol grubunda serum miRNA-146a ve miRNA-223 düzeylerinin karşılaştırılması

	DMARD grubu (n:30)	Biyolojik ajan grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	P
MiR-223	$27,79 \pm 4,472$ (21,02-36,89)	$29,12 \pm 4,74$ (20,85-37,53)	$26,99 \pm 3,987$ (20,99-36,20)	0,175
MiR-146a	$29,25 \pm 4,14$ (20,87-39,48)	$29,15 \pm 3,73$ (21,29-37,25)	$27,06 \pm 2,99$ (20,12-32,06)	0,036

Tablo 7’de hastalık aktivitesinde sıkça kullanılan DAS28 skoru ile çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçlarımız gösterilmiştir. DAS28 skoru ile sabah tutukluğu, ağrı şiddeti, halsizlik-yorgunluk, hasta ve hekimin GSD, hassas ve şiş eklem sayısı gibi klinik parametreler ile ESR, CRP, larsen skoru ($p<0.001$), miR-146a ($p<0.018$), miR-223 ($p<0.041$) ve RF ($p<0.040$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır .

Tablo 7. Romatoid artrtili hastalarda (N=60) DAS28 skoru ile çeşitli klinik-laboratuar parametrelerinin ilişkisi

	DAS28	
	P	R
Yaş	0.094	0.311
Hastalık süresi	0.142	0.275
Sabah tutukluğu	<0.001*	0.859
Ağrının şiddeti	<0.001*	0.886
Halsizlik-yorgunluk	<0.001*	0.771
Hastanın GSD	<0.001*	0.608
Hekimin GSD	<0.001*	0.539
Hassas eklem sayısı	<0.001*	0.580
Şiş eklemler sayısı	<0.001*	0.504
HAQ skoru	<0.001*	0.645
ESR	<0.001*	0.876
CRP	<0.001*	0.716
RF	0.040	0.378
Anti CCP	0.059	0.349
MiR-146a	0.018	0.429
MiR-223	0.041	0.376
Modifiye larsen skoru	<0.001*	0.562

Tablo 8,9,10,11’de RA’lı hastalarda serum miR-146a ve miR-223 düzeylerinin diğer klinik ve laboratuar parametreleri ile ilişkisi gösterildi. Yaptığımız korelasyon analizlerinde serum miR-146a ve miR-223 ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). miR-146a ve miR-223 düzeyleri, hastalık aktivitesi ile ilişkili hassas eklem sayısı, DAS 28 arasında ve VAS ağrı skoru arasında pozitif korelasyon görüldü. Ayrıca radyolojik hasar ile (modifiye larsen skoru) serum miR-146a ve miR-223 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Romatoid artrit grubunda biyolojik alan ve DMARD alan hastaları ayrı ayrı değerlendirdik, kontrol grubu ve DMARD grubu arasında miR-223, miR-146a düzeyleri arasında anlamlı fark saptıyamadık, ayrıca miR-223 ve miR-146a düzeyleri arasında tüm gruplarda anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

Tablo 8. DMARD tedavisi alan Romatoid artrtili hastalarda (N=30) serum miRNA-146a düzeyi ile çeşitli klinik-laboratuar parametrelerinin ilişkisi

	Serum miRNA-146a	
	P	R
Yaş	0.687	0.770
Hastalık süresi	0.952	-0.012
Sabah tutukluğu	0.169	0.373
Ağrının şiddeti	0.002	0.551
Halsizlik-yorgunluk	0.058	0.349
Hastanın GSD	0.057	0.763
Hekimin GSD	0.029	0.881
Hassas eklem sayısı	0.004	0.515
Şiş eklemler sayısı	0.181	0.338
HAQ skoru	0.828	-0.041
ESR	0.234	0.224
CRP	0.283	0.203
RF	0.594	0.101
Anti CCP	0.455	-0.142
DAS28	0.018	0.429
MiR- 223	0.001	0.581
Modifiye larsen skoru	0.528	0.120

Tablo 9. DMARD tedavisi alan Romatoid artrtili hastalarda (N=30) serum miR-223 düzeyi ile çeşitli klinik-laboratuar parametrelerinin ilişkisi

	Serum miRNA-223	
	P	R
Yaş	0.865	-0.32
Hastalık süresi	0.869	-0.031
Sabah tutukluğu	0.740	0.063
Ağrının şiddeti	0.016	0.435
Halsizlik-yorgunluk	0.095	0.311
Hastanın GSD	0.757	-0.59
Hekimin GSD	0.712	-0.70
Hassas eklem sayısı	0.004	0.504
Şiş eklemler sayısı	0.181	0.338
HAQ skoru	-0.423	-0.152
ESR	0.142	0.274
CRP	0.564	0.110
RF	0.520	0.122
Anti CCP	0.608	0.097
DAS28	0.041	0.376
MiR-146a	<0.001	0.581
Modifiye larsen skoru	0.486	0.132

Tablo 10. Biyolojik ajan tedavisi alan Romatoid artrtili hastalarda (N=30) serum miR-146a düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

	Serum miRNA-146a	
	P	R
Yaş	0.470	0.137
Hastalık süresi	0.529	0,120
Sabah tutukluğu	0.740	0.063
Ağrının şiddeti	0.107	0.300
Halsizlik-yorgunluk	0.005	0.496
Hastanın GSD	0.017	0.434
Hekimin GSD	0.712	-0,70
Hassas eklem sayısı	0.456	0.141
Şiş eklemler sayısı	0.801	0.048
HAQ skoru	-0.423	-0,152
ESR	0.142	0.274
CRP	0.564	0.110
RF	0.520	0.122
Anti CCP	0.608	0.097
DAS28	0.014	0.445
MirR-146a	<0.001	0,646
Modifiye larsen skoru	0.110	0.298

Tablo 11. Biyolojik ajan tedavisi alan Romatoid artrtili hastalarda (N=30) serum miR-223 düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

	Serum miR-223	
	P	R
Yaş	0.219	-0.231
Hastalık süresi	0.152	-0,268
Sabah tutukluğu	0.740	0.063
Ağrının şiddeti	0.295	0.198
Halsizlik-yorgunluk	0.188	0.247
Hastanın GSD	0.629	0.092
Hekimin GSD	0.834	0,40
Hassas eklem sayısı	0,299	0.196
Şiş eklemler sayısı	0.419	0.153
HAQ skoru	-0.423	-0,152
ESR	0.142	0.274
CRP	0.129	0.293
RF	0.263	0.211
Anti CCP	0.884	0.028
DAS28	0.008	0.475
MirR- 146a	<0.001	0,646
Modifiye larsen skoru	0.071	0.334

Romatoid artrit grubunda anti-TNF alan ve DMARD alan hastaları ayrı ayrı kontrol hastaları ile kıyasladık. Kontrol grubu ile DMARD grubu arasında miR-146a düzeyiyle pozitif korelasyon saptanmasına rağmen bu korelasyon anlamlı

bulunamadı (p=0.058). MiR-223 düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptayamadık (p=767).

Tablo 12. DMARD alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar

	KONTROL (n:30)	DMARD (n:30)	P
Yaş	50,50±15,527 (17-81)	56±13,118 (29-77)	0,273
CRP (g/dl)	5,7±5,24 (3,17-25,90)	19,63±28,42 (3,16-133)	0,086
ESR (mm/saat)	15,1±11,43 (4-50)	22,807±14,39 (5-55,21)	0,016
Hastalık süresi (yıl)	1,07±0,365 (1_3)	14,73±5,8 (4-24)	0,090
RF(IU/ml)	95,2±136,1 (10-712)	90,58±143,3 (10-728)	0,034
Anti CCP	424.7±398.04 (10-712)	143,95±255.314 3±1000	0.084
Ağrının şiddeti (0-10 VAS)	32,916±18,12 (0-62,50)	4,73±2,03 (2-9)	<0.001
Hastalık yorgunluk (0-10 VAS)	4,20±2,797 (1-9)	5,50±1,697 (2-9)	0,075
Hastanın GSD	1,67±1,155 (1-5)	4,07±2,392 (1-10)	<0.001
Hekimin GSD	1,67±1,155 (1-5)	3,87±2,374 (1-10)	<0.001
NHP uyku	44±26,47 (0-100)	52±17,1 (20-80)	0,420
NHP Emasyonel	41,4±26,74 (0-100)	49,96±20,16 (22,2-100)	0,339
NHP ağrı	32,916±18,12 (0-62,50)	51,61±22,53 (11-100)	<0.001
NHP fiziksel aktivite	30,4167±25,146 (87,50-25)	43,58±27,66 (12,5-100))	0,138
NHP yorgunluk	56,73±3,703 (0-100)	66,6±27,66 (12,50-100)	0,683
DAS28	2,106±0,73876 (1,11-4,23)	3,706±1,21 (2,18-6,45)	0,041
MiR-223	26,99±3,987 (20,99-36,20)	27,79±4,472 (21,02-36,89)	0,767
MiR-146a	27,06±2,99 (20,12-32,06)	29,25±4,14 (20,87-39,48)	0,058

Kontrol ve biyolojik tedavi alan hasta grubu arasında miR-146a ve MiR-223 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla p=0.074, p=0.154).

Tablo 13. Biyolojik tedavi alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar

		KONTROL (n:30)	BİYOLOJİK (n:30)	P
Yaş		50,50±15,527 (17-81)	51±12,404 (29-74)	0,981
Cinsiyet	Kadın	22 (%73,3)	24 (%80)	0,542
	Erkek	8 (36,7)	6(%20)	
CRP (g/dl)		5,7±5,24 (3,17-25,90)	13,0623±15,92 (3,16-71,60)	0,305
ESR (mm/saat)		15,1±11,43 (4-50)	22±15,49 (4-63)	0,021
Hastalık süresi (yıl)		1,07±0,365 (1_3)	9,83±6,929 (1-30)	0,090
RF(IU/ml)		96,31±155,03 (10,2-653)	96,31±155,03 (10,2-653)	0,021
Anti CCP		424.7±398.04 (10-712)	240,99±349.53 (1,5-1000)	0,001
Ağrının şiddeti (0-10 VAS)		32,916±18,12 (0-62,50)	3,9±1,971 (1-8)	0,002
Hastalık yorgunluk (0-10 VAS)		4,20±2,797 (1-9)	5,70±2,2 (1-10)	0,033
Hastanın GSD		1,67±1,155 (1-5)	3,93±2,116 (1-9)	<0.001
Hekimin GSD		1,67±1,155 (1-5)	3,6±2,127 (1-9)	<0.001
NHP uyku		44±26,47 (0-100)	56±28,47 (0-100)	0,146
NHP Emasyonel		41,4±26,74 (0-100)	52,92±22,91 (0-100)	0,145
NHP ağrı		32,916±18,12 (0-62,50)	47,08±18,47 (11-100)	0,019
NHP fiziksel aktivite		30,4167±25,146 (87,50-25)	48,33±26,61 (0-100)	0,028
NHP yorgunluk		56,73±3,703 (0-100)	67,36±27,95 (33,3-100)	0,317
DAS28		2,106±0,73876 (1,11-4,23)	3,42±1,01 (1,06-5,61)	<0.001
MiRNA-223		26,99±3,987 (20,99-36,20)	29,12±4,74 (20,85-37,53)	0,154
MiRNA-146a		27,06±2,99 (20,12-32,06)	29,15±3,73 (21,29-37,25)	0,074

Romatoid artrit grubunda biyolojik ajan alan hastalar ile diğer hastalık modifiye edici ilaçları kullanan hastaları karşılaştırdık. Sonuç olarak bu iki tedavi grubu arasında serum miR-146a ve miR-223 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Gruplar arasında demografik özellikler, ESR ve CRP, RF, Anti CCP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 14. Biyolojik ajan alan hastalar ile DMARD' kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Biyolojik tedavi grubu (n:30)	DMARD (n:30)	P
Yaş	51±12,404 (29-74)	56±13,118 (29-77)	0,365
CRP (g/dl)	13,0623±15,92 (3,16-71,60)	19,63±28,42 (3,16-133)	0,380
ESR (mm/saat)	22±15,49 (4-63)	22,807±14,39 (5-55,21)	0,972
RF(IU/ml)	96,31±155,03 (10,2-653)	90,58±143,3 (10-728)	0,982
Anti CCP	240,99±349,53 (1,5-1000)	143,95±255,314 3±1000	0,294
Ağrının şiddeti (0-10 VAS)	3,9±1,971 (1-8)	4,73±2,03 (2-9)	0,178
Hastalık yorgunluk (0-10 VAS)	5,70±2,2 (1-10)	5,50±1,697 (2-9)	0,938
Hastanın GSD	3,93±2,116 (1-9)	4,07±2,392 (1-10)	0,962
Hekimin GSD	3,6±2,127 (1-9)	3,87±2,374 (1-10)	0,858
NHP uyku	56±28,47 (0-100)	52±17,1 (20-80)	0,803
NHP Emasyonel	52,92±22,91 (0-100)	49,96±20,16 (22,2-100)	0,877
NHP ağrı	47,08±18,47 (11-100)	51,61±22,53 (11-100)	0,650
NHP fiziksel aktivite	48,33±26,61 (0-100)	43,58±27,66 (12,5-100)	0,767
NHP yorgunluk	67,36±27,95 (33,3-100)	66,6±27,66 (12,50-100)	0,995
Modifiye Larsen skoru(0-120)	43,10±27,621 (12-116)	32,47±24,13 (6-118)	0,148
Sharp skoru(0-120)	42,23±27,251 (10-118)	32,67±24,059 (8-118)	0,255
DAS28	3,42±1,01 (1,06-5,61)	3,706±1,21 (2,18-6,45)	0,516
MiRNA-223	29,12±4,74 (20,85-37,53)	27,79±4,472 (21,02-36,89)	0,473
MiRNA-146a	29,15±3,73 (21,29-37,25)	29,25±4,14 (20,87-39,48)	0,994

Çalışmamızda serum miR-146a'nın cut off değeri 28.10 ng/ml olarak belirlenmiş olup, serum miR-146a 'a ait sensitivite %66,7 ve spesifite % 63.3 olarak hesaplanmıştır. Serum miR-223' ün cut off değeri 27.56 ng/ml olarak belirlenmiş olup, serum miR-223'e ait sensitivite %58,3 ve spesifite % 56,7 olarak hesaplanmıştır.

4.TARTIŞMA

Dünya popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkileyen, en yaygın otoimmün hastalıklardan biri olan RA, tanı ve tedavide geç kalınması neticesinde sakatlıklara yol açan bir hastalıktır. RA tanısının erken konulması, tedavi ile eklem dokusundaki hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. Tipik semptomları olan hastalarda tanı, sıklıkla hastalığın ilk yılında kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk döneminde klinik semptomlar belirgin değildir. Atipik ilerleme gösteren birçok hastada semptomların başlamasıyla tanı süresi arasında uzun zaman geçebilir. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır.

Romatoid artritte tanı kriterleri 2010 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve European League Against Romatizma (EULAR) tarafından revize edilen klinik ve laboratuvar parametrelerini içerir. Fakat bazı RA hastalarında klinik tablonun değişkenliği nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, özellikle RA tanısı geliştirmek için yeni biyomarkerlerin keşfi ilgi çekicidir.

Romatoid artrit tanısında en yaygın kullanılan ve American College of Rheumatology (ACR) kriterlerinde yer alan tek otoantikor RF'dir. RA için duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü yeteri kadar yüksek olmayan, pek çok hastalığa eşlik edebilen ve sağlıklı bireylerde de saptanabilen bir otoantikor olup teshiş için ideal bir biyomarker değildir.

İdeal bir tanısal biyomarker hastalık için çok yüksek derecede özgül olmalı, hastalık klinik semptomlar vermeden önce saptanabilmeli, hastalık seyrini değiştirebilen ilaç alan hastalarda bile devam eden aktif inflamasyonu yansıtabilmeli böylece koruyucu önlemlerle hastalık gelişmesinin önüne geçilmesine imkan verebilmelidir.

Epigenetik anormallikler romatizmal hastalıkların gelişiminde rol oynayan patojenik değişikliklerin bir parçasıdır. Son yıllarda giderek artan sayıdaki çalışmalar sayesinde miRNA'ların çeşitli fizyolojik süreçlere katkısı ve klinik biyokimyada kullanımında önemli gelişmeler görülmüştür. miRNA' lar; hücre farklılaşması, apoptoz, anti-viral savunma, bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve sağkalımı, antikor üretimi ve inflamatuvar mediatör salınımı dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerin ve bağışıklık sisteminin fonksiyonunun gelişiminde önemli rolleri olan genetik ürünlerdir (159). Lenfogenezis sırasında rutin ve rastgele şekilde oluşturulan

otoreaktif T ve B hücreleri, lenfoid organ kademelerinde bulunan kontrol noktalarında susturulur. Bazı durumlarda, self-reaktif lenfositler kontrol noktalarından kaçarak otoimmün hastalıkların indüksiyonuna yol açar. miRNA' ların; immün homoeostaz ve normal bağışıklık fonksiyonunu korumadaki düzenleyici etkisi bozulduğunda otoimmün hastalıkların gelişimine yol açacağı düşünülebilir (160). Ayrıca miRNA'ların birçok gen ekspresyonunu düzenlemesi sayesinde bağışıklık sisteminin gelişimi ve işlevinin korunmasında önemli bir rol oynar ve bu yüzden çok sayıda oto-immün hastalığın gelişimine katılabilirler. miRNA' ların insan fizyolojisindeki önemli rolüne dayalı olarak anormal ekspresyonları (upregülasyonu veya downregülasyonu), kanser, kalp-damar bozuklukları, şizofreni, kas-iskelet bozuklukları, akciğer hastalıkları, gelişim bozuklukları ve romatolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların gelişimine yol açabilir (159).

Yapılan birçok çalışmada romatizmal hastalıklar ile miRNA' lar arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Bu çalışmalar genellikle RA, OA, SLE ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile miRNA arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardır. Ancak literatür incelendiğinde, RA' da miRNA' ların rolünün araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

MiRNA'lar önemli hücresel süreçlere katılmaktadırlar. Bunların disregülasyonu farklı hastalıklarda ve birçok hücre tipinde tarif edilmiştir (161).

MiRNA ekspresyonundaki anomaliler ile inflamatuvar sitokinlerin, yardımcı T17 hücreleri ve T hücreleri üzerinde düzenleyici etkisi olan B hücreleri arasındaki ilişki, çeşitli otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir (161).

Çalışmaların sayısının artırılması ile miRNA'lardaki bu düzensizlikler; Periferik kandaki mononükleer hücrelerde, izole edilmiş T lenfositlerde, eklem hasarında önemli hücreler olarak kabul edilen sinoviyal doku ve sinoviyal fibroblastlarda, enflamasyona yol açan hücre tiplerinde gösterilmiştir (162).

Son birkaç yılda RA hastalarının kendi hücresel miRNA'larında değişiklikler olduğu ortaya çıkmıştır (161).

2008 yılında Stanczyk ve arkadaşları ilk kez RA'da miRNA'ların disregülasyonunu tarif etmiştir (163).

Eisa salehi ve arkadaşları 2008 yılından beri yayınlanan miRNA ve romatoid artrit ilişkisi hakkındaki tüm çalışmaların derlemesi sonuncunda miRNA'ların çeşitli

hücre tiplerinde proenflamatuvar veya antienflamatuvar maddeler olarak hareket ettiği ve çoğu durumda düzenleyici rol üstlendiği sonucuna ulaştı (164).

Ayrıca miRNA ekspresyonundaki değişiklikler RA hastalarının plazma ve eklem sıvısında gösterilmiştir (165). Hatta RA gelişimi sırasındaki farklı aşamalarda bu miRNA'ların anormal eksprese edilebilir olduğu tespit edilmiş olup bu da miRNA düzeylerinin takibine, hastalık şiddet ve patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır (166).

Sharma ve ark. (167) RA hastalarında miRNA'nın sitokin sinyal yolu düzenlenmesindeki ve enflamasyondaki rolü üzerine yaptıkları çalışmada miR-146a ve miR-155'in RA tedavisinde potansiyel terapötik hedef olabileceğine ve miRNA'ların yakın gelecekte RA tanısında ve tedavisinde önemli biyomarkerlar olarak yerini alacağı sonucuna ulaştılar (167).

Castro ve arkadaşları 95 RA hastasında miRNA'lar ile anti-TNF tedavi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada tedaviden sonra miRNA'ların % 91'inde aşırı ekspresyon ve %9'unda ise down regülasyon görüldü. MiR-16-5p, miR-23-3p, miR125b-5p, miR-126-3p, miRN-146a-5p, miR-223-3p düzeyleri, anti-TNFa / DMARDs kombinasyon tedavisi ile regüle bulundu. Tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi sonrası bu miRNA'lardaki artış ile TNFa , IL-6, IL-17, romatoid faktör (RF) ve C-reaktif proteindeki (CRP) azalma paralellik gösterdi. Ayrıca plazma miR-23 ve miR-223 düzeyi anti-TNFa/DMARDs kombinasyon tedavisine yanıtın belirleyicisi ve ayrıca biyolojik belirteç olarak hizmet edebilir olduğu görüldü (168).

Başka bir çalışmada miR-146a, miR-155 ve miR-223 upregülasyonu RA hastalarının serum, kan, sinoviyal sıvı, dokuları gibi çeşitli bölümlerinde gösterilmiştir. Bu çalışmada 50 RA ,37 osteoartrit (OA) olmak üzere toplam 87 numune analiz edildi. MiR-146a, miR-155 ve miR-223 düzeyleri OA hastalarıyla karşılaştırıldığında RA hastalarının sinoviyal dokularında ($p<0.001$) yüksek bulundu. Fakat bu çalışmada MiRNA'lar arasında güçlü bir korelasyon gözlenmemiştir. RA tespiti için duyarlılık ve özgüllük miR-146a'da 0.76 / 0.80 , miR-155'te 0.80 / 0.95 ve miR-223'te 0.86 / 0.81 idi. OA hastalarına göre geç dönem RA hastalarının sinovyal doku örneklerinde miR-146a, miR-155 ve miR-223 önemli ölçüde daha yüksek seviyeleri tespit edilmiş. RA erken evrelerinin OA karşı ayırıcı tanısında miRNA yararlılığının araştırılması gerekmektedir (169).

Bizim çalışmamızda da RA tanısı için duyarlılık ve özgüllük 0.67/ 0.64, miR-223'te 0.58 / 0.57 idi.

Bir diğer çalışmada mikroRNA'lar proinflamatuvar medyatörlerin üretilmesinde, kemik remodelinginde ve hücre proliferasyonun kontrolünde rol oynadığı gösterilmiştir (170).

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çinli romatoid artrit hastalarında miRNA profilleri inceleyenmiş ve RA hastalarında miR-4634, miR-181d ve miR-4764-5p ekspresyon düzeylerinde artış saptanırken, miR-342-3p, miR-3926 ise, miR-3925-3p, miR-122-3p, miR-9- 5p ve miR-219-2-3p ekspresyon düzeylerinde ise azalma saptamıştır. RA ve diğer kontrol grupları arasında miR-122-3p, miR-3925-3p, miR-342-3p ve miR-4764-5p ifade düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmüş. MiR-4764-5p, miR-4634, miR-9-5p mir-219-2-3p seviyeleri plazma sitokin , kemokin seviyeleri ve klinik bulgularla anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Aktif veya aktif olmayan RA'lı hastalar arasında miRNA seviyeleri arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. Plazma miR-4634 seviyesi CRP dışında tüm klinik parametrelerle (eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein(CRP), romatoid faktör (RF), şiş eklem sayısı (SJC), hasas eklem sayısı (TJC) ve hastalık Aktivite indeksi(DAS28)) ilişkili bulundu. MiR-4764-5p ve miR-219-2-3p RF, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı ve DAS28 ilişkili bulunurken, miR-9-5p ise sadece RF ile ilişkili bulundu. Plazma miR-122-3p, miR-181d, miR-342-3p, miR-3926 ve miR-3925-3p düzeyleri ise klinik parametreler ile ilişkili bulunmadı. Sonuç olarak çinli RA hastalarında yapılan bu çalışma sonucunda miRNA seviyeleri RA tanısı için non-invaziv biyobelirteçler olarak hizmet edebilir olduğu görüldü (171).

Bizim çalışmamızda ise miR-223 ve miR-146a seviyeleri aktif ve aktif olmayan RA'lı hastalar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.001$). Ayrıca miR-223 ve miR-146a seviyeleri ile DAS28, hassas eklem sayısı, VAS ağrı skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak miR-223 ve miR-146a düzeyleri ile RF, sedimentasyon ,CRP , şiş eklem sayısı arasında ilişki saptanmadı.

Yapılan birçok çalışma inflamasyonda, immün düzensizliklerde ve otoimmün hastalıklarda, miRNA ifadelerinde değişiklikler olduğu gösterildi. Hegaard ve arkadaşları mikroRNA'ların sağlıklı, aktifleşmiş, iltihaplı, neoplastik ya da başka patolojik hücre ve dokularda regülasyonunun farklı olduğunu ve ana fonksiyonlarının

intrase   ler olayları y   tmek, düzenlemek olduğunu d    nm   lerdir. MiRNA'ların birçoğunun ekstras     ler olarak plazmada ve serumda tespit edilebilir olduğunu kanıtlamışlardır (172).

Chen ve arkadaşları gelecekteki araştırmalara yol göstermek amacıyla RA patogenezinde miRNA'ların rolünü ortaya çıkarmak için PubMed'de Aralık 2007 Haziran 2015 yılları arasında artrit ve mikroRNA ilişkisini konu alan makaleleri incelemiş ve sistematik bir literatür yapmışlardır. MiRNA'ların immün ve enflamatuvar yanıtları kontrol etmede önemli rolü olduğu, buna ek olarakta miRNA'ların sinoviyal hiperplazi ve eklem yıkımı dahil RA'da sinoviyal fenotip gelişiminde rol oynadığı görülmüştür. Yine bu derlemede miRNA'ların RA tanısı, prognozu ve tedaviye yanıtında potansiyel önemi vurgulanmış olup , RA patogenezinde miRNA'ların aracılık ettiğı mekanizmaları tanımlamak için yeni çalışmaların gerekli olduğu görüş ortaya çıkmıştır (173).

Diğer bir çalışmada inflamatuvar otoimmün hastalıklarda miR-let-7a, miR-26, miR-146a / b, miR-150 ve miR-155'in IL-17   reten T hücrelerinde up-regülasyonu görülmüştür (174).

Churov ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla RA'lı hastaların periferik kanında ve eklemlerinde, miR-16, miR-146a / b, miR-150, miR-155 ve miR-223'  n aşırı ekspresyonlarını göstermişlerdir. Periferik kanda özellikle miR-16, miR-21, miR-24 ,miR-26a, miR-125a-5p, miR-125b, miR-126-3p, miR-223 ve miR-45'in aşırı sirkülasyonu ve düzeyi RA tanısı için en   mit verici non-invaziv biyolojik belirteçler olarak kabul edilir (175).

Romatoid artritli (RA) hastaların en az % 30' u biyolojik ajanlara yanıt vermez ve tedavi   ng  r     için biyomarkırların gerekliliği her zaman vurgulanır. Bir çalışmada erken RA' lı tedavi görmemiş 180 hastada adalimumab yanıtlarını öngörmek için miRNA' lar incelenmiş ve miR-22 d    k ekspresyonu ve miR-886.3p yüksek ekspresyonu kombinasyonun iyi EULAR yanıtlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür (176).

Bir çalışmada miRNA düzeyleri RA hastalarında anti-TNFa tedaviye yanıtın tahmin belirteci olarak kan serumunda araştırıldı. Tedaviden sonra miRNA'ların % 91'inde aşırı regülasyon görülürken, % 9'unda ise down-regülasyon görüldü. MiR-16-5p, miR-23a-3p, miR125b-5P, miR-126-3p, miRNA 146a-5p, miR-223-3p

düzeyleri anti-TNF α / DMARD kombinasyon tedavisi sonrası up-regüle halde bulunmuştur. Sadece tedavi yanıt veren hastalarda tedavi sonrası bu miRNA'larda bir artış görülürken buna paralel olarak TNF α , interlökin (IL) -6, IL-17, romatoid faktör (RF) ve C-reaktif protein (CRP)'de azalma görüldü. MiR-146a-5p, miR-223-3p ve miR-16-5p düzeyleri klinik parametrelerden DAS 28 ile anlamlı şekilde ilişkili bulunurken, miR-146a-5P, miR-223-3p, miR-16-5p, miR-126-3p ve miR-23 düzeyleri ise CRP veya ESH ile ilişkili bulunmuştur. MiR-23 ve miR-223 plazma düzeylerinin anti-TNF α / DMARDs kombinasyon tedaviye yanıtın belirleyicisi ve hemde biyolojik belirteç olarak hizmet edebilecekleri görüldü. Anti-TNF α / DMARDs kombinasyon tedavisi öncesi ve sonrası RA hastalarının serumundaki miRNA düzeyleri, tedavi sonucunu izlemek ve tahmin etmek için potansiyel yeni biyolojik belirteçler olarak gösterildi (177).

Bizim çalışmamızda miR-223 ve miR-146a seviyeleri DMARD ve biyolojik ajan alan tedavi gruplarında anlamlı bir farklılık göstermedi.

Başka bir çalışmada periferik kandan alınan mononükleer hücrelerde belirli mikroRNA'lar özellikle miR-146a ve miR-155 yüksek seviyeleri RA ile ilişkili bulunmuştur (178).

Filkova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada miR-146a, miR-155 ve miR-16 seviyeleri yerleşmiş RA ile karşılaştırıldığında erken RA hastalarının serumlarında azalmıştır. Tedavi naif erken RA' lı hastalarda 3 ve 12 aylık takipler sonucunda dolaşımdaki miR-223 düzeyleri DAS 28 ve C reaktif protein ile ilişkili bulundu. MiR-223 hastalık aktivitesinin bir belirteci, miR-16 ve miR-223 ise erken RA'nın belirteci olduğu sonucuna varıldı (179).

Taganov ve ark. yaptıkları bir çalışmada miR-146'nın insan monositik hücrelerinde LPS stimülasyonuna yanıt olarak upregüle olduğunu ve tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili faktör 6 (TRAF6) ve interlökin 1 (IL-1) reseptörü ile ilişkili kinaz 1 (IRAK1)' i hedef alarak TLR sinyalizasyonunu negatif olarak regüle ettiğini göstermişlerdir (180). Lu ve ark. (181) farelerde T regülatör hücrelerinde miR-146a'nın seçici ablasyonunun immün toleransın arızasına ve otoimmün hastalıkların gelişmesine neden olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar miR-146 ile otoimmünite arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Pauley ve ark. yaptığı başka bir çalışmada RA hastalarının periferik kanlarında miR-146, miR-155 ve miR-16 düzeyleri upregüle

olarak bulunmuştur (182). Jones ve ark. miR-146' nın osteoartritlik kartilajda downregüle olduğunu göstermişlerdir (183).

Başka bir çalışmada miRNA-146a IRAK1(TNFR-bağlantılı faktör 6) ve TRAF6'yı (IL-1 R ile ilişkili kinaz 1) hedef alır (184). MiRNA 146a artritlik eklemde kırıldak parçalanması ile ilişkili IL-1 ile indüklenen MMP-13'ü modüle eder (185).

Romatoid Artritlik 33 hastasında sinoviyal sıvı ve periferik kandan CD4 + T-hücrelerinde miRNA'ları QRT-PCR analizi ve mikrodizin testiyle inceleyen çalışmada RA hastalarının CD4 + T hücrelerinde miR-146a ekspresyonu anlamlı şekilde up-regüle edildiği ve miR-146a seviyesinin TNF-a seviyesi ile pozitif ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada MiR146a sinoviyal sıvı kaynaklı CD4 T-hücrelerinden sentezlendiği ve TNFa (tümör nekroz faktör- α) ile pozitif, T-hücresi apoptozunu düzenleyen Fas-bağlantılı faktör 1 (serum ve sinoviyal sıvısı içinde ölçülen) ile negatif korelasyon gösterdiği sonucuna varıldı. Bu sonuçlarla TNF- α 'nın T lenfosit hücrelerinde miR-146a ekspresyonunu artıracakı öngörülmüştür (186).

Lu ve arkadaşları miR146a'nın T-düzenleyici hücrelerin baskılayıcı fonksiyonlarında önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (187). Benzer şekilde Curtale ve arkadaşları miR146a'nın hücre ölümünü düzenlenmesiyle T-hücre aktivasyonunda rol alan bir anti-apoptotik faktör olduğunu göstermiştir (188).

Pauley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada miR-146a, miR-155 ve ile miR-132 ifade düzeyleri ile demografik veriler, yaş, ırk, ilaçlar arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ayrıca yüksek miR146a seviyeleri ile CRP (C-reaktif protein) ve ESR (eritrosit sedimantasyon hızı) değerlerine dayalı yüksek hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptamışlar, bunun sonucunda miRNA 146a'nın RA'da potansiyel hastalık aktivite belirteci olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (184).

Bizim çalışmamamızda miR-223 ve miR-146a seviyeleri DAS28 ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, CRP ve sedimantasyon hızıyla ise anlamlı korelasyon göstermedi.

Bir başka çalışmada miR-146a ekspresyonunun osteoklastojenezi inhibe ettiği ve çift şeritlik miR-146a uygulanması artritlik farelerde eklem hasarını önlediğini göstermektedir. MiR-146a bu tedavi yöntemiyle RA'da kemik yıkımı için yeni bir tedavi hedefi olma potansiyeline sahiptir (189).

Feng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miR-146a ve miR-16 ekspresyon seviyeleri RA hastalarında sağlıklı bireylere oranla önemli ölçüde artış göstermiştir ($P < 0.05$). MiR-146a ve MiR-16 ekspresyon düzeyleri remisyonda olan hastalar ($p < 0.05$) ve sağlıklı bireylere ($P < 0.01$) oranla aktif RA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca bu çalışmada miR-146a ve miR-16 ekspresyon düzeyleri ESR, CRP ve 28 eklemlerdeki hastalık aktivite skoru (DAS 28) ($P < 0.01$) ile pozitif korelasyon gösterirken, RF düzeyleriyle ($P > 0.05$) ilişkili bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonucunda miR-146a ve miR-16 artmış ekspresyon düzeyleri RA hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, buda klinikte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir (190).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde aktif hastalarda miR-223 ve miR-146a seviyelerinde anlamlı artışlar görüldü ($P < 0.01$).

Bir başka çalışmada RA hastalarında artmış miR-146a düzeyi ile TNF-a, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalık aktivite skoru (DAS28) arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu çalışma sonucunda miR-146a RA'da terapötik hedefe ek olarak prognoz içinde biyolojik belirteç olabileceği düşünülmüştür (191).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda miR-146a düzeyi ile hastalık aktivite skoru (DAS28) arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

Çalışmamızda ekspresyon düzeylerini incelediğimiz miRNA' lardan biri olan miR-223' ün bağışıklık hücrelerinin kaderinin belirlenmesinde rolü olduğu ve nötrofil proliferasyonu ve aktivasyonu için bir düzenleyici olarak işlev gördüğü bilinmektedir (192).

Pulikkan ve ark. fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, miR-223 eksikliğinin, nötrofil hiperaktivitesi nedeniyle inflamatuvar akciğer patolojisine neden olduğunu rapor etmişlerdir (193).

Lu ve arkadaşlarının T hücrelerinde miRNA-223 düzeylerini inceledikleri çalışmada, RA'lı hastaların T hücrelerinde miR-223 ve miR-34b ekspresyon seviyeleri normal T hücrelerine kıyasla daha yüksek bulundu. Bu tek değişkenli analizde, miR-223 ekspresyon seviyeleri ile steroid tedavi dozu, CRP, RF ve ACPA titresini pozitif korelasyon gösterilmiştir. Sonuç olarak miR-223 artmış ekspresyonu, IGF-1R ekspresyonunu bastırır buda RA' lı hastaların T hücrelerinde IGF-1 aracılı IL-10 üretiminin azalmasına yol açar (194).

Bizim çalışmamızda ise miR-223 seviyesiyle CRP, RF ve ACPA titresi arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Romatoid Artrit hastalarında anti-TNF α tedavisine yanıtın tahmin göstergesi olarak serum miRNA düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada plazma miRNA-23 ve miR-223 düzeyleri, anti-TNF α / DMARD kombinasyon tedavisine yanıtın belirleyicisi hemde biyolojik belirteç olabileceği görüldü. Anti-TNF α / DMARD kombinasyon tedavisi öncesi ve sonrası RA hastalarının serumunda miRNA-223 düzeyleri tedavi sonucunu izlemek ve tahmin için potansiyel yeni biyolojik belirteç olduğu görüldü (195).

Bizim çalışmamızda tedavi gruplarında miRNA-223 düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi.

Bir çalışmada MiR-223'ün RA sinovyasından sentezlendiği ve miR-223 aşırı sentezinin osteoklastojenezi bastırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda RA hastalarındaki kemik yıkımının tedavisinde miR-223 ile gen tedavisi olasılığına ulaşılmış (196).

Başka bir çalışmada RA hastalarının verileri sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında miR-223 seviyelerinde yükselmeler görülmüştür. Tedavi görmüş ve görmemiş hastalar arasında miR-223 seviyesinde anlamlı bir fark saptanmamış. DAS28 hastalık endeksine göre değerlendirilen hastalık aktivitesi ile miR-223 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca miR-223 seviyeleri, yaş ve hastalık süresi ile ilişkili görünmemiştir (197).

Bizim çalışmamızda ise RA hastalarının verileri sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında miR-223 seviyelerinde yükselme görülmesine rağmen anlamlı düzeyde değildi. Fakat DAS28 skoru ile miR-223 seviyeleri ise pozitif korelasyon gösterdi.

RA patogenizinde Th17 hücrelerinin miRNA-223 ekspresyonundan sorumlu olabileceği hipotezini doğrulamak için yapılan bir çalışmada RA hastalarının periferik kanından bir kontrol, naif ve bellek T-lenfositler olmak üzere Th17 hücrelerinin saflaştırılmıştır. RA hastalarında miR-223 sentezleme seviyelerinin QRT-PCR ölçümü ile ağırlıklı olarak en sık naif CD4 + hücrelerinde eksprese edildiği görülmüştür (198).

Bir çalışmada RA hastaları ve sağlıklı vericilerin periferik kan T-lenfositlerinde miRNA'ların ekspresyonları incelenmiş ve tedaviden bağımsız normal kontrollere kıyasla miR-223 ekspresyonu RA hastalarında yüksek bulunmuştur. Mir-223 ağırlıklı olarak daha önce RA patagonezinde rol oynadığı düşünülen Th17 hücrelerinden çok naif CD4 +T-lenfositlerinde eksprese edildiği görülmüştür. Buna ek olarak, TCR stimülasyonundan sonra sağlıklı vericilerin naif CD4+ T-lenfositlerinden miR-223 eksprese edildiği görülmezken, RA hastalarında miR-223 aşırı ekspresyonunun T-lenfosit aktivasyonunun bağımsız bir patoloji olduğu düşünüldü. Özet olarak, veriler sonucunda RA hastalarının T-lenfositlerinde sürekli bir miR-223 sentezi olduğu ve ağırlıklı olarak naif CD4 + T-lenfositlerinde sentez edildiği ve bu hücre tipinin hastalığın etiyojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (198).

Romatoid artrit hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan ölçülerin çoğu subjektif olmasına karşın romatologlar tarafından ihmal edilmezler. Şiş eklemler sayısı ve akut faz yanıtı yararlı nesnel ölçütler iken yorgunluk veya sabah eklem sertliğinin süresi öznel ölçütlerdir. Hasta açısından öznel ölçütler daha önemli olabilir. Bu noktadan yola çıkarak hastalık aktivasyonunun tespit edilmesinde daha objektif ölçümlere ihtiyaç olmaktadır. Bu anlamda serum markerları hastalık aktivasyonunu göstermede daha objektif sonuçlar sunabilir.

Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en önemli ölçütlerden biri, tutulan eklem sayısının belirlenmesidir. 28 eklem değerlendirildiği ölçütlerin daha güvenilir sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Eklem tutulumu ile ilgili skorlar genellikle diğer klinik ölçütlerle uyumludur. Radyolojik bulgular RA'te eklem hasarının göstergesi olmakla birlikte ilerlemenin hızı hastalık aktivite ölçütü olarak ele alınabilir (199, 200). Çalışmamızda RA hastalarını değerlendirmede akut faz yanıtı için ESH ve CRP ölçümlerini, uygulanması kolay ve güvenilir olması nedeniyle hastalık aktivitesini belirlemede DAS28 skorlamasını, günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmede de HAQ ve NHP skorlamasını (201) kullanılmıştır.

Klinik uygulamalarda akut inflamasyonu belirlemek için en sık ESH ve CRP kullanılmaktadır. RA hastalarının serum ESH ve CRP düzeyleri birbiriyle paralellik gösterir. ESH ve CRP hastalık şiddeti ve radyolojik progresyon ile yakından bağlantılıdır. Ancak CRP hızlı yükselmesi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle daha

spesifik aktivite belirleyicisidir. CRP'nin ısrarla yüksek kalması eklem hasarındaki hızlanmayı belirler (8). Çalışmamızda RA hastalarının ESH ve CRP düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti.

Yıldırım ve ark. (202) tarafından yapılan bir çalışmada 47 RA'lı hastada DAS28 skoru ile akut faz reaktanları (ESH, CRP, haptoglobulin, ferritin ve plazma fibrinojen) arasındaki anlamlı korelasyon bulunduğu ve hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde en yararlı belirtecin CRP olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Nassonov ve arkadaşları hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ESH arasında güçlü korelasyon olduğunu bulmuşlardır (203). Bizim çalışmamızda ise miRNA-223 ve miRNA146a düzeyleri DAS28 skoru temelinde hastalık aktivitesi, hassas eklem sayısı, VAS ağrı indeksi ile pozitif korelasyon gösterirken , larsen skoru, sharp skoru, sedimantasyon, CRP gibi laboratuvar ve radyolojik parametreler, yorgunluk-halsizlik, HAQ, NHP tüm alt grupları, şiş eklem, , sabah tutukluğu, hastanın GSD ve hekimin GSD gibi klinik parametreler arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmemiştir.

Literatürde birçok çalışmada, RA'lı hastalarda günlük yaşam aktivitelerindeki genel disabilite değerlendirmesi Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ile yapılmıştır (204, 205). HAQ skorunun hastalığın aktivitesini yansıttığı ağrılı, şiş ve hassas eklemlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (206). Çetin ve ark. (207) RA'lı hastalarda HAQ skor ortalamasını 0.84 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda gruplar arasında HAQ skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 3).

Romatoid Artritte ağrıyı, hastalığı ve yorgunluğu değerlendirmek için VAS skalası kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RA'lı hastalarda VAS ağrı, VAS hasta global değerlendirilme ve VAS doktor global değerlendirme skorlarının ortalama değeri yüksekti ve RA'lı hastaların değerleriyle uyumluydu. RA ve kontrol grupları arasında bu VAS ağrı skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Tablo 3).

Erken RA'lı 549 hasta ile HAQ skoru, DAS28 skoru ve modifiye sharp skoru arasındaki ilişkiyi değerlendiren 5 yıllık prospektif kohort çalışmasında; DAS28 skoru ile modifiye sharp skoru arasında pozitif korelasyon saptadılar. Bu korelasyonun şiş eklem sayısı ve ESH ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Guzman (208) HAQ dizabilite indeksi, DAS28 skoru ve modifiye sharp skorunu kullanarak

378 erken RA ile yaptığı 9 yıllık prospektif kohort çalışmasında; hastalığın başlangıcında fonksiyonel kapasitenin daha çok hastalık aktivitesinden etkilendiği, hastalık ilerledikçe radyolojik hasarın da etkili olduğunu saptadılar.

Bizim çalışmamızda hastalar tedavi protokollerine göre sınıflandırıldığında biyolojik ajan alan grup ile diğer DMARD (sulfasalazin, leflunomid, hidroksiklorokin) grubu arasında serum miR-146a ve miRNA-223 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma tedavi rejimi açısından oldukça heterojendir. Gerçekten de serum miR-146a ve miRNA-223 seviyeleri kortikostreoid, biyolojik ajan ve metotreksat kullanımından etkileniyor olabilir. Günümüzde hastanın ilk RA tanısı aldığı anda DMARD tedavisinin başlanması standart bir yöntem haline gelmiştir. Bu sebeple serum miR-146a ve miRNA-223 seviyelerinin kortikostreoid, biyolojik ajan, metotreksat ve diğer hastalık modifiye edici ilaç kullanımından etkilenmesi tedavi gruplarımız arasında serum miR-146a ve miRNA-223 düzeylerinde anlamlı fark izlenmemesinin sebebi olabilir.

İdeal bir hastalık göstergesi hastalık seyrini değiştirebilen ilaç alan hastalarda bile devam eden aktif inflamasyonu yansıtabilmelidir. Bundan dolayı miR-146a ve miRNA-223 özellikle henüz herhangi bir tedavi almamış erken RA'lı hastalarda daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. MiR-146a ve miRNA-223 hastalık aktivitesini, tedavi takibini, agresif destrüktif hastalığın tespiti ve daha agresif tedavilerle sakatlığın önlenmesinde faydalı bir marker olabilir.

Bu vaka-kontrol çalışmasının amacı RA'lı hastalarda serum miR-146a ve miRNA-223 düzeylerini araştırmak, tanıda sensivite ve spesifitelerini ve diğer hastalık aktivasyon parametreleri ile olan ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak şu sonuçlar çıkarılabilir: Serum miR-146a ve miRNA-223 düzeyleri RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti fakat anlamlı değildi. Yüksek aktivasyonlu RA hastalarında serum miR-146a ve miRNA-223 düzeyleri hafif aktivasyonlu hastalardan belirgin oranda yüksekti. Ayrıca serum miR-146a ve miRNA-223 düzeyleri hassas eklem, VAS ve DAS28 gibi hastalık aktivite göstergeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu nedenle hastalık aktivitesinin ve tedavi takibinin iyi bir göstergesi olabilir. Son olarak Romatoid artrit hastalarında serum miR-146a ve miRNA-223 düzeyleri hastalığın teşhisi, aktivitesi ve tedavi etkinliğinin potansiyel belirleyicisi olarak yararlı olduğu, ancak bunun için tedavi

görememiş erken RA'lı hastalardan oluşan büyük ve iyi tanımlanmış kohort çalışmaları gerekmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-281.
2. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 2002; 14: 305-313.
3. Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4: 87-93.
4. Yao B, Dominguez-Gutierrez PR, Nahid MA, Satoh M, Chan EK. Ceribelli *Arthritis Res Ther*. 2011 Jul 13; 13(4):229.
5. Filková M, Jüngel A, Gay RE, Gay S. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy. *BioDrugs*. 2012; 26:131-41.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Vencovský J, Hawker G *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2569-2581.
7. Ceribelli A, Yao B, Dominguez-Gutierrez PR, Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNAs in systemic rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 229.
8. Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Öncü Basımevi, 2000: 1549-1576.
9. MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain: Mosby, 2003; 757-763.
10. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 130-136
11. Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1821-1823.

12. Gordon DA, Silman AL. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Third edition. Philadelphia: Mosby, 2003: 765-780.
13. Huizinga TW. Genetics in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17: 703-716.
14. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1978; 298: 869-871.
15. Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4: 265-272.
16. Dellhag B, Hosseini N, Bremell T, Ingvarsson PE. Disturbed grip function in women with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28: 2624-33.
17. Demirel P. El Antropometrik Ölçümleri ve El Kavrama Kuvvetinin Farklı Spor Branşlarında Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
18. Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. J Gend Specif Med 2002; 5: 28-37.
19. Parpucu İT. Sağlıklı Bireylerde El Bileği Çevre Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesinde Dijital El Dinamometresinin Etkinlik ve Güvenirliğinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
20. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. (eds). İç Hastalıkları 2012; 419-3: 2497-2505.
21. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 707-722.
22. Zhang Y, Niu J, Kelly MH, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. Am J Epidemiol 2002; 156: 1021-1027.
23. Spector TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 513-537.

24. Stamm T, Mathis M, Aletaha D, Kloppenburg M, Machold K, Smolen J. Mapping hand functioning in hand osteoarthritis: Comparing self-report instruments with a comprehensive hand function test. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1230-1237.
25. Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-6.
26. Milkuls TR, Jerhan JR. Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Risk of Rheumatoid Arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 83-91.
27. Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* 2000; 1928-1937.
28. Nissim A, Winyard PG, Corrigan V, Fatah R, Perrett D, Panayi G, et al. Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within inflamed joint. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3829-3838.
29. Terato K, Harper DS, Griffiths MM, Hasty DL, Ye XJ, Seyer JM. Collagen- induced arthritis in mice: synergistic effects of E.coli lipopolysaccharide bypasses epitope specificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen. *Autoimmunity* 1995; 22: 137-147.
30. He X, Kang AH, Stuart JM. Accumulation of T cells reactive to type II collagen in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 589-593.
31. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Philadelphia: WB Saunders 2001: 921-966.
32. Budh M, Emery P. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10.
33. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppert P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993; 13: 45-51.
34. Issacs JD, Moreland LW (eds). *Romatoid Artrit 1*. Baskı, İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti, 2003.

35. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002; 29: 65: 39-43.
36. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpetery A, Koch AE. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 299-306.
37. Soden M, Rooney M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological analysis of the synovial membrane: search for predictors of the clinical course in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 673-676.
38. Distler JH, Wenger RH, Gassmann M, Kurowska M; Hirtz A, Gay S, et al. Physiologic responses to hypoxia and implications for hypoxia-inducible factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 10-23.
39. De Busk LM, Chen Y, Nishishita T, Chen J, Thomas JW, Lin PC. Tie 2 receptor tyrosine kinase, a major mediator of tumor necrosis factor alpha-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2461-2471.
40. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996; 87: 1153-1155.
41. Nagashima M, Asano G, Yoshino S. Imbalance in production between vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2339-2342.
42. Koch AE, Volin MV, Woods JM, Kunkel SL, Connors MA, Harlow LA, et al. Regulation of angiogenesis by the C-X-C chemokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 31-40.
43. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Edwards JC. Giant cells in arthritic synovium. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 182-185.
44. Marone G. Mast cells in rheumatic disorders: mastermind or workhouse? *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 245-249.
45. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Koopman WJ, Moreland LW (Eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Fifteenth Edition, Birmingham: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1165-1194

46. Mohr W, Wessinghage D. The relationship between polymorphonuclear granulocytes and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1978; 37: 81-86.
47. Dai SM, Shan ZZ, Xu H, Nishioka K. Cellular targets of interleukin-18 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1411-1418
48. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-495
49. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 231-237
50. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14: 224-230.
51. Kitamura T, Murase T, Hashimoto J, Tomita T, Arimitsu S, Yoshikawa H, et al. Radiographic study on the pattern of wrist joint destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 353-9
52. Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 235.
53. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 1317–1322.
54. Chomarat P, Rissoan MC, Pin JJ, Banchereau J, Miossec P. Contribution of IL-1, CD14, and CD13 in the increased IL-6 production induced by in vitro monocytesynoviocyte interactions. *J Immunol* 1995; 155: 3645-3652.
55. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 289-295.
56. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 19-27.

57. Padyukov L, Hytonen AM, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson LA, et al. Polymorphism in promoter region of IL10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol* 2004; 31: 422-425.
58. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 784-795
59. Reiter MF, Boden SD. Inflammatory disorders of the cervical spine. *Spine* 1998; 23: 2755-2766.
60. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, Gelb DE, Anderson PA, Frank L, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J* 2004; 329-34.
61. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Bjor nJ, Beckenbaugh RD, Weyand CM. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1311-1319
62. Heywood AWB, Meyers OL. Rheumatoid arthritis of the thoracic and lumbar spine. *J Bone Joint Surg Br* 1986; 68: 362-368.
63. Bresnihan B, Roux-Lombard P, Murphy E, Kane D, FitzGerald O, Dayer JM. Serum interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 726-729.
64. Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (Editör). *Romatoid Artrit*. Ankara: MD Yayıncılık, 2002:8-55.
65. Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during metotrexate therapy for RA. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1182-1185.
66. Combe B, Didry C, Gutierrez M, Anaya JM, Sany J. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during metotrexate therapy for RA. *Eur J Med* 1993; 2: 153-156.
67. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-146.

68. Horton MR. Rheumatoid Arthritis associated interstitial lung disease. *Crit RevComput Tomogr* 2004; 45: 429-440.
69. Clair EW, Rice JR, Synderman R. Pneumonitis complicating low-dosemethotrexate therapy rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1985;145: 2035-2038.
70. Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-asociated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1829-1837.
71. Akil M, Amos RS. Rheumatoid Arthritis –I: Clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-590.
72. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinik Belirtileri ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji* 2009; 2: 1-11.
73. Pedersen LM, Nordin H, Svenson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 189-192.
74. Bowman SJ. Hematological Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Scan J Rheumatol* 2002; 31: 251-259.
75. Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 19-27.
76. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). *Kelley’s Textbook of Rheumatology*. Seventh edition, Elsevier, 2005: 1043-1076.
77. Balint GP, Balint PV. Felty’s syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18: 631-645.
78. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The ACR 1991 revised criteria for the classification of the global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 25: 498-502.
79. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbial Scand* 1940; 17: 122-188.

- 80.** Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am* 1987; 13: 545-568.
- 81.** Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2741–2749.
- 82.** Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma I, Koning MH. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurement in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-386.
- 83.** Nishimura K, Sugiyama D, Kogato Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808.
- 84.** Oncel S, Peker O, Goğuş F. Romatoid Artrit Etiyopatogenezi, Klinik ve Laboratuvar Bulguları Ertenli İ (ed). *Prospect Tıp Dergisi*. Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2003; 5: 3.
- 85.** Gümüşdis G. Bağ dokusu hastalıkları: romatolojik hastalıklarda radyoloji Üstün E (Ed). *Klinik Romatoloji*, İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 170-174.
- 86.** Goksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Reklam/Yayın/Dağıtım AŞ, 2002: 422-449.
- 87.** Ozgocmen S, Kiris A, Kocakoc E, Ardicoglu O, Kamanli A. Evaluation of metacarpophalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis by power Doppler technique: relationship between synovial vascularization and periarticular bone mineral density. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 384-388.
- 88.** Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 699-714.
- 89.** Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216: 569-575.

90. Matthias S, Martina B, Rebecca F. The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* 2011; 9: 56–61.
91. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. *Harrison's principles of internal medicine*. Fauci AS, Braunwald E (Eds). 14th Ed, USA: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 1880-1888.
92. Pinals R, Masi A, Larsen R. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-1315.
93. Duruöz T. Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi. 1. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, P-019, Antalya, 2006
94. Angın A. Romatoid artritli hastalarda osteoprotegerin (OPG) ve nükleer faktör kapanın reseptör aktivatörünün ligand (RANKL) düzeyleri. Uzmanlık Tezi. Manisa. Celal Bayar Üniversitesi, 2005: 14-17.
95. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American College of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-738.
96. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 1996; 23: 23-30.
97. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 3-8.
98. Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 40: 659-682.
99. Kellgren JH, Lawrence CS. Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 485-493.
100. Bellamy N. Principles of outcome assessment. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Toronto: Mosby, 2003: 21-30.

101. Smolen JS, Breedveld FC, Schitt MH. Asimplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 244.
102. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
103. Andresen EM, Meyers AR. Health-related quality of life outcomes measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000; 81: 30-45.
104. American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498-502.
105. Ceceli E, Öken Ö, Kısaoğlu S. Romatoid artrit Keitel fonksiyonel indeksi. *Fiziksel Tıp* 2000; 3: 131-134.
106. De Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 878-883.
107. Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM* 2005; 72: 1037-1047.
108. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
109. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Double-blind comparison of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 41.
110. Lann RFJM, Jansen TLThA, Van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38: 6-12.
111. O'Dell JR. Is there a role for antibiotics in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 279-282.

112. Harris ED, Treatment of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge JS, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 2001: 1001–1022.
113. Vega D, Petragalli A, Fernandez D, Ellena J. Polymorphism on leflunomide: Stability and crystal structures. J Pharm Sci 2006; 95: 1075-1083.
114. Bresnihan B. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Third ed. Spain: Mosby, 2003: 907-913.
115. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, et al. Comparison of 2 Doses of Etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: A randomized double blind study. J Rheumatol 2006; 33: 659-664.
116. Konttinen YT, Seitsalo S, Lehto M, Santavirta S. Management of rheumatic diseases in the era of biological anti-rheumatic drugs. Acta Orthopaedica 2005; 76: 614-619.
117. Navarro-Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Sys Rev 2005; 20: 5113.
118. Ertenli İ. Romatoid Artrit Yeni Tedaviler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 60-64.
119. Lundquist L. Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Adv Ther 2007; 24: 333-345.
120. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46: 614-624
121. Hazes JM. Management of extra-articular disease and complications. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Third ed. Spain: Mosby, 2003: 915-935.
122. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. Cell 1993;75:843–854.

- 123.** Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008; 9: 102–114.
- 124.** Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843–854.
- 125.** Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901–906.
- 126.** Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 140–144.
- 127.** Tomankova T, Petrek M, Gallo J, Kriegova E. MicroRNAs: Emerging Regulators of Immune-Mediated Diseases *Scandinavian Journal of Immunology. Scand J Immunol.* 2012; 75: 129-141.
- 128.** Bentwich I, Avniel A, Karov Y. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nat Genet* 2005; 37: 766–770.
- 129.** Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, Wienholds E, Plasterk RH, Cuppen E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell* 2005;120: 21–24.
- 130.** Yu C, Chen W-P, Wang X-H. MicroRNA in Osteoarthritis. *The Journal of International Medical Research.* 2011; 39: 1–9.
- 131.** Dai R, Ansar AS. MicroRNA, A new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation and autoimmune diseases. *Translational Research.* 2011; 157: 163–179.
- 132.** Kaleb M. Pauley, Seunghye Cha, Edward K.L. Chan. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009 ; 32: 189–194.
- 133.** Berezikov E, Chung WJ, Willis J, Cuppen E, Lai EC. Mammalian mirtron genes. *Mol Cell* 2007; 28: 328–336.

134. Okamura K, Hagen JW, Duan H, Tyler DM, Lai EC. The mirtron pathway generates microRNAclass regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell* 2007; 130: 89–100.
135. Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell* 2008; 132: 9–14.
136. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ* 2006;13:816–25.
137. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005;17:1–14.
138. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 446–458
139. Johnnidis JB, Harris MH, Wheeler RT. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by micro- RNA-223. *Nature* 2008;451: 1125–1129.
140. Fontana L, Pelosi E, Greco P. MicroRNAs 17-5p-20a-106a control monocytopoiesis through AML1 targeting and M-CSF receptor upregulation. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 775–87.
141. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaBdependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 12481–12486.
142. Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. *Nat Immunol* 2010;11: 141–147.
143. Tam W. Identification and characterization of human BIC, a gene on chromosome 21 that encodes a noncoding RNA. *Gene* 2001; 274: 157–167.
144. Cobb BS, Nesterova TB, Thompson E. T cell lineage choice and differentiation in the absence of the RNase III enzyme Dicer. *J Exp Med* 2005; 201: 1367–1373.
145. Muljo SA, Ansel KM, Kanellopoulou C, Livingston DM, Rao A, Rajewsky K. Aberrant T cell differentiation in the absence of Dicer. *J Exp Med* 2005; 202: 261–269

146. Koralov SB, Muljo SA, Galler GR. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage. *Cell* 2008; 132: 860–874.
147. Xiao C, Srinivasan L, Calado DP. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol* 2008; 9: 405–414.
148. Ventura A, Young AG, Winslow MM. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters. *Cell* 2008;132: 875–886.
149. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007; 316: 608–611.
150. Thai TH, Calado DP, Casola S, Ansel KM, Xiao C, Xue Y, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science* 2007; 316: 604-608.
151. Vigorito E, Perks KL, Breu-Goodger C, Bunting S, Xiang Z, Kohlhaas S, et al. microRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin classswitched plasma cells. *Immunity* 2007; 27: 847–859.
152. Fazi F, Rosa A, Fatica A, Gelmetti V, De Marchis ML, Nervi C, Bozzoni I. A minicircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBPalpha regulates human granulopoiesis. *Cell* 2005; 123: 819-831.
153. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 470-475.
154. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patients outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
155. Öncel S. Diğer periferik eklem osteoartritleri. Saridoğan M, (ed). Tanıdan Tedaviye Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 163-173.
156. Larsen A. How to apply larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long term studies. *J Rheumatol* 1995; 22: 1974-1975.

157. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 13; 1: 1036-1038.
158. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26-34.
159. Tomankova T, Petrek M, Gallo J, Kriegova E. MicroRNAs: Emerging Regulators of Immune-Mediated Diseases *Scandinavian Journal of Immunology. Scand J Immunol* 2012; 75: 129-141.
160. Dai R, Ansar AS, MicroRNA, A new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation and autoimmune diseases. *Translational Research*. 2011; 157:163–179.
161. Filkova M, Jüngel A, Gay S. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy. *BioDrugs* 2012; 26: 131-141.
162. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M, Okuhara A, Izumi B, Deie M, et al. MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11:209.
163. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1001-1009.
164. Salehi E, Eftekhari R, Oraei M, Gharib A, Bidad K. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatolgy* 2015; 34: 615-628.
165. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birnbaum NS. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
166. Ceribelli A, Yao B, Dominguez-Gutierrez PR, Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNAs in systemic rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 229.

167. Sharma AR, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. miRNA-Regulated Key Components of Cytokine Signaling Pathways and Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Med Res Rev Med Res Rev* 2016; 36: 425-439.
168. Castro-Villegas C, Pérez-Sánchez C, Escudero A, Filipescu I, Verdu M, Ruiz-Limón P, et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α . *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 9; 17: 49.
169. Kriegsmann M, Randau TM, Gravius S, Lisenko K, Altmann C, Arens N. Expression of miR-146a, miR-155, and miR-223 in formalin-fixed paraffin-embedded synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Virchows Arch* 2016; 469: 93-100
170. Chang, TC, Mendell JT. MicroRNAs in vertebrate physiology and human disease. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2007; 8: 215–239 .
171. Wang W, Zhang Y, Zhu B, Duan T, Xu Q, Wang R, et al. Plasma microRNA expression profiles in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Oncotarget* 2015; 6: 42557-42568.
172. Heegaard NH, Carlsen AL, Skovgaard K, Heegaard PM. Circulating Extracellular microRNA in Systemic Autoimmunity. *EXS* 2015; 106: 171-195.
173. Chen XM, Huang QC, Yang SL, Chu YL, Yan YH, Han L, et al. Role of Micro RNAs in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Novel Perspectives Based on Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: 1326.
174. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M. MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 209.
175. Churov AV, Oleinik EK, Knip M. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: altered expression and diagnostic potential. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1029-1037.
176. Krintel SB, Dehlendorff C, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Andersen KK, Junker P. Prediction of treatment response to adalimumab: a double-blind placebo-controlled study of circulating microRNA in patients with early rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2016; 16: 141-146.

- 177.** Castro-Villegas C, Pérez-Sánchez C, Escudero A, Filipescu I, Verdu M, Ruiz-Limón P, et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α . *Arthritis Res Ther* 2015 9; 17: 49.
- 178.** Mookherjee N, El-Gabalawy HS. High degree of correlation between whole blood and PBMC expression levels of miR-155 and miR-146a in healthy controls and rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Methods* 2013; 400-401: 106-110.
- 179.** Filková M, Aradi B, Senolt L, Ospelt C, Vettori S, Mann H. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1898-904.
- 180.** Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12481–12486.
- 181.** Pauley KM. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 101.
- 182.** Murphy CL, Brockbank SM, Needham MR, Read SJ, Newham P. The identification of differentially expressed microRNA in osteoarthritic tissue that modulate the production of TNF-alpha and MMP13. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 464–72.
- 183.** Dai Y, Huang YS, Tang M. Microarray analysis of micro- RNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2007; 16: 939–946.
- 184.** Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients *Arthritis Res Ther*, 2008; 10: 101.
- 185.** Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103 : 12481–12486.
- 186.** Li J, Wan Y, Guo Q, Zou L, Zhang J, Fang Y, et al. Altered microRNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4 + T cells from patients with rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther*, 2010; 12: 81.

187. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, *et al.* Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses *Cell*, 2010; 142: 914–929
188. Curtale G, Citarella F, Carissimi C, Goldoni M, Carucci N, Fulci V, *et al.* An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes. *Blood* 2010; 115: 265–273.
189. Nakasa T, Shibuya H, Nagata Y, Niimoto T, Ochi M. The inhibitory effect of microRNA-146a expression on bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 1582-1590.
190. Feng ZT, Li J, Ren J, Lv Z. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. Expression of miR-146a and miR-16 in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis and their correlation to the disease activity. 2011; 31: 320-323.
191. Abou-Zeid A, Saad M, Soliman E. MicroRNA 146a expression in rheumatoid arthritis: association with tumor necrosis factor-alpha and disease activity. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15:807–812.
192. Tai-You Ha. The Role of MicroRNAs in Regulatory T Cells and in the Immune Response *Immune Network* <http://www.ksimm.or.kr> 20011.
193. Pulikkan JA, Dengler V, Peramangalam PS. Cell-cycle regulator E2F1 and microRNA-223 comprise an autoregulatory negative feedback loop in acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;115: 1768–1778.
194. Lu MC, Yu CL, Chen HC, Yu HC, Huang HB, Lai NS. Increased miR-223 expression in T cells from patients with rheumatoid arthritis leads to decreased insulin-like growth factor-1-mediated interleukin-10 production. *Clin Exp Immunol* 2014; 177: 641-651.
195. Castro-Villegas C, Pérez-Sánchez C, Escudero A, Filipescu I, Verdu M, Ruiz-Limón P. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α . *Arthritis Res Ther* 2015 9; 17: 49.

196. Shibuya H, Nakasa T, Adachi N, Nagata Y, Ishikawa M, Deie M, et al. Overexpression of microRNA-223 in rheumatoid arthritis synovium controls osteoclast differentiation. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 674-685.
197. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498–502.
198. Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: Basic principles *Cell*, 2009; 136: 26–36.
199. Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics-a necessary development? *Rheumatology* 2000; 39: 2-5.
200. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 40-46.
201. Küçükdeveci AA, Şahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the stanford health assesment questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004; 15; 51: 14-19.
202. Yıldırım K, Karatay S, Melikoğlu MA, Güreser G, Uğur M, Şenel K. Associations between acute phase reactant levels and Disease Activity Score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 423-426.
203. Nassonov EL, Samsonov MY, Chichasova NV, Nikiphorova EL, Tilz GP, Demel U, et al. Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 808-810.
204. Cheng Y, Macera CA, Davis DR, Ainsworth BE, Troped PJ, Blair SN. Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor? *J Clin Epidemiol* 2000 1; 53: 315-322.
205. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battie MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheu* 1995; 38: 539-546.

- 206.** Urquhart DM, Soufan C, Teichtahl AJ, Wluka AE, Hanna F, Cicuttini FM. Factors that may mediate the relationship between physical activity and the risk for developing knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 203.
- 207.** Çetin E, Çağlar N, Örnek GT, Özgönenel L, Burnaz Ö, Tütün Ş, et al. Romatoid Artritli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler ve Medikal Tedavi *İstanbul Tıp Derg - İstanbul Med J* 2010; 11: 154-158.
- 208.** Guzman J. Rehabilitation of patients with rheumatic disease. Braddom RL (Ed). *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 769-782.



6. EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği

Aydınlatılmış onam formu

Romatoid artrit (RA) kronik (süreğen) bir eklem hastalığıdır. Eklemleri simetrik bir şekilde tutar. Zamanla eklemlere kalıcı hasarlar verir ve sakatlıklara yol açabilir. Hastalığın nedeni bağışıklık sisteminin vücudun sağlıklı eklem dokularına saldırmasıdır. Bunun sebebi hâlâ araştırılmaktadır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde RA daha kolay ortaya çıkmaktadır.

Romatoid artrit en çok el bileği ve parmaklardaki küçük eklemleri simetrik bir tarzda tutar. Etkilenen eklemler şişer, ağrır ve kızarır. Zamanla eklemlerde harabiyet başlar. El bileğinin şekli bozulur. Eklemlerin hareket aralığı giderek kısalmaya ve geri dönüşü olmayan bir şekilde elin fonksiyonları bozulur. El bileği ve parmaklar eski hareketlerini yapamaz hâle gelirler. RA’da omurgalar, diz, ayak bileği eklemleri de tutulur. Eklem dışı bulguları da vardır. Örneğin RA zemininde yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlıkla birlikte bir takım deri, akciğer, göz bulguları ortaya çıkabilir.

Romatoid artrit teşhisi için özel bir test yoktur. Klinik değerlendirilmeyle ve muayene bulgularıyla teşhis konulur. Ancak eşlik edebilecek diğer hastalıklar için tahlil gerekli olabilir. Görüntüleme yöntemleriyle eklem hasarının derecesi belirlenebilir.

Tedavide ilk önce hastaya hastalığıyla ilgili eğitim verilir. Fizik tedaviyle birlikte eklemlerini en verimli şekilde kullanması ve günlük yaşam aktivitelerini yapması sağlanır. RA’nın ilerlemesini engellemek için bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanılır. Kortizon ve metotreksattan yeni çıkan biyolojik ilaçlara kadar çok farklı türde ilaç seçenekleri vardır. Tedavi hastalığın derecesine göre belirlenir.

Bu çalışmada RA tanısı, takip ve prognozu açısından kontrol amaçlı rutin tetkiklerin (ESH, CRP, RF, CCP ve el grafisi) yanı sıra bazı özel laboratuvar tetkiklerine (serum miRNA-223 ve miRNA-146a) de bakılacaktır ve bunların birbirleri ile ilişkileri araştırılacaktır. Bu amaçla 3ml toplardamar kanı alınacaktır. Hastalığın aktivitesini (yaşam kalitesine etkisi) değerlendirmek için bazı ölçümler kullanılacaktır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz ancak hemen

söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Eğer araştırmayı kabul ederseniz fiziksel tıp ve rehabilitasyon kliniğinde araştırma görevlisi doktor Umut BAKAY ile telefonla irtibat (04242333555-2021) kurarak tedavi ile ilgili karşılaşılabilecek her türlü problemi rahatlıkla anlatabileceksiniz. Yaşınız, adresiniz ve kimlik bilgileriniz kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden kullanılacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek, aynı zamanda size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Bu araştırmalar ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygıyla yaklaşılabileceğine inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin büyük bir gizlilikle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum, bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan isterse dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Araştırmaya katılım konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde ‘katılımcı’ (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı-soyadı, ünvanı:

İmza:

Romatoid artritte mikroRNA-146a,mikroRNA-223 düzeyleri,sensitive ve spesifiteleri ,diğer hastalık parametreleri ve biyolojik ajan tedavisiyle ilişkisi:

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Tel:

Dosya No:

Hastalık süresi (yıl):

Boy:

Vücut ağırlığı:

BMİ:

Kullandığı ilaçlar ve süresi (güncel tedavisi):

Sabah tutukluğu (dakika):

Geçen hafta içersindeki ağrı şiddeti (VAS):

0	10
---	----

Halsizlik yorgunluk (VAS):

0	10
---	----

Hastanın global değerlendirmesi (VAS):

0	10
---	----

Hekimin global değerlendirmesi (VAS):

0	10
---	----

DAS28:	Şiş eklem sayısı (28):	Hassas eklem sayısı
(28): ESR:	CRP:	RF:
AST:	ALT:	ALP:
Ca:	P:	Anti-CCP:
PTH:	TSH:	Üre:
Kreatinin:	Hgb:	Htc:
NHP-AĞRI;		
NHP-SOSYAL İZOLASYON;		
NHP-YORGUNLUK;		
NHP-FİZİKSEK AKTİVİTE;		
NHP-EMOSYONEL DURUM;		
NHP-UYKU;		
Larsen skoru (0-120) :		
Modifiye sharp skoru (0-280) :		
Mikro-RNA 223 düzeyi :		
Mikro-RNA 146a düzeyi :		

Ek-3.**NHP Nottingham Sağlık Profili**

	EVET	HAYIR
AĞRI		
1.Gece ağrım var	-----	-----
2.Dayanılmaz ağrılarım var	-----	-----
3.Hareket ederken ağrılarım var	-----	-----
4.Yürürken ağrım var	-----	-----
5.Ayakta ağrım var	-----	-----
6.Devamlı ağrı içindeyim	-----	-----
7.Merdiven inip çıkarken ağrım var	-----	-----
8.Otururken ağrım var	-----	-----
FİZİKSEL AKTİVİTE		
9.Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	-----	-----
10.Eğilmek çok zor	-----	-----
11.Hiç yürüyemiyorum	-----	-----
12.Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	-----	-----
13.Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
14.Giyinmede güçlüğümlerim var	-----	-----
15.Uzun süre ayakta duramıyorum	-----	-----
16.Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	-----	-----
YORGUNLUK		
17.Her zaman yorgunum	-----	-----
18.Her şey gayret gerektiriyor	-----	-----
19.Hiç enerjim yok	-----	-----
UYKU		
20.Uyku ilacı alıyorum	-----	-----
21.Sabah erken saatte uyanıyorum	-----	-----
22.Gece uykum kaçıyor	-----	-----
23.Uyumakta güçlük çekiyorum	-----	-----
24.Gece uykum çok kötü	-----	-----

SOSYAL İZOLASYON

25.Kendimi yalnız hissediyorum	-----	-----
26.İnsanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
27.Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	-----	-----
28.İnsanlara ayak bağı olduğumu düşünüyorum	-----	-----
29.İnsanlarla geçinemiyorum	-----	-----

EMOSYONEL REAKSİYONLAR

30.Olaylar beni zorluyor	-----	-----
31.Beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum	-----	-----
32.Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	-----	-----
33.Günler zor geçiyor	-----	-----
34.Bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	-----	-----
35.Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	-----	-----
36.Endişelerim gece uyumama engel oluyor	-----	-----
37.Hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	-----	-----
38.Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	-----	-----
Toplam	-----	-----

Ek :2

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ).

SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	0	1	2	3
GIYINME/ GENEL BAKIM				
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				
OTURUP/ KALKMA				
3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma				
4-Yatağa yatıp kalkmak				
YEMEK YEME				
5-Bıçakla et kesmek				
6-Dolu bir bardağı ağıza götürmek				
7-Açılmamış korton bir süt kutusunu açmak				
YÜRÜYÜŞ				
8-Düz yolda yürümek				
9-Beş basamak çıkıp, inmek				
HİJYEN				
10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?				
11-Banyo yapabiliyor mu?				
12-Tuvalete gidebiliyor mu?				
UZANMA				
13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
14-Yerde bulunan bir giysiye eğilip, alabiliyor mu?				
KAVRAMA				
15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
16-Daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?				
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?				
DİĞER AKTİVİTELER				
18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?				
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?				
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?				
TOTAL=	TOTAL/20=			

7. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Diyarbakır’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Diyarbakır’da tamamladım. 2011 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2012 yılında Nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı’nda ihtisas eğitimine başladım.

