KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SİGNAL PEPTİDE-CUB-EGF DOMAİN-CONTAİNİNG PROTEİN (SCUBE) 1 VE 3 DÜZEYİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Melek GARİPOĞLU ASLAN

TRABZON-2016

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SİGNAL PEPTİDE-CUB-EGF DOMAİN-CONTAİNİNG PROTEİN (SCUBE) 1 VE 3 DÜZEYİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Melek GARİPOĞLU ASLAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erhan ÇAPKIN

TRABZON-2016

ÖNSÖZ

Öncelikle bu tezin tüm aşamasında bilimsel katkı ve desteğini hiç esirgemeyen, asistanlığım süresince sayısız desteğini, yardımını gördüğüm tez hocam Doç. Dr. Erhan ÇAPKIN'a,

Asistanlık yıllarım boyunca büyük bir gayret ve özveriyle gece-gündüz demeden nasıl çalıştığına tanıklık ettiğim, hayranlık duyduğum, hiç yılmayan, yılmamayı öğreten hocam Doç. Dr. Murat KARKUCAK'a,

Asistanlık sürecimi çok güzelleştiren, kolaylaştıran, hepsini tanımış olmaktan sonsuz mutluluk duyduğum, her biri benim için birbirinden kıymetli canım asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum tüm hemşire, fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma,

Pozitif bir birey ve saygılı bir insan olarak beni yetiştiren, her zorluğun birlikte el ele verilerek aşılabileceğini gösteren, her daim başımı dayayabileceğim bir omuz, en değerli varlıklarımdan biri olan annem Meral ÖNDER'e,

Sevgi ve sonsuz destekleri ile yanımda olamasalar da varlıklarını her daim hissettiğim kardeşlerim Çiğdem ÖRAL, Duygu GARİPOĞLU ve Songül GÖNER'e,

En özel zamanlarından çaldığım en değerli varlığım olan biricik kızım Beril Melek'e,

Bu tezimi yapmamda bilimsel ve maddi olarak destekte bulunan TÜBİTAK Kurumuna

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. Melek GARİPOĞLU

ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda Signal Peptide-Cub-Egf Domain Containing Protein (SCUBE) 1 ve 3 Düzeyi Ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi

Amaç: Romatoid artritli (RA) hastalarda, yeni tanımlanmış bir marker olan plazma signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) 1 ve 3' ün düzeylerinin incelenmesidir. Bu proteinlerin diğer anjiogenez parametreleri ve hastalık aktivitesi ile korelasyonu olup olmadığının araştırılmasıdır.

Metod: American Collage of Rheumatology(ACR) 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedildi. Hastaların ayrıntılı öykü ve muayeneleri yapıldı hastalık aktivite skorları (DAS28) hesaplandı. Tüm katılımcıların SCUBE 1-3, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9), İnterlökin -6 (IL-6), CD40L seviyeleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile ölçüldü

Bulgular: Çalışmaya 106'sı RA (82 kadın, 24 erkek), 95'i ise sağlıklı kontrolden (64 kadın, 31 erkek) oluşan 201 kişi dahil edildi. Her iki grubun yaş, VKİ ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta ile sağlıklı kontrol grubu arasında SCUBE 1 düzeyleri (sırasıyla 1.28±1.41ng/mL, 0.94±0.67ng/mL $p=0.002$), CD40L ve MMP-9 seviyeleri arasında da anlamlı fark saptandı ($p<0.001$, $p=0.012$) anlamlı fark saptandı. Diğer anjiogenez markerları ile aralarında anlamlı fark saptanmadı. Hastalık aktivasyonu ile SCUBE 1, 3 ve diğer parametreler arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamız ile SCUBE 1'in RA patogenezinde önemli bir süreç olan anjiogenez mekanizmaları içinde yeni bir potansiyel markır olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Romatoid artrit, Anjiogenezis, SCUBE1 ve 3

SUMMARY

Signal Peptide-Cub-Egf Domain Containing Protein (SCUBE) 1 ve 3 Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis and Relationship with Disease Activity

Objective: The purpose is to study levels of newly identified plasma signal peptide-CUP-EGF domain containing protein (SCUBE) 1and 3 in rheumatoid arthritis (RA) patients. Moreover, to determine whether there exists any correlation between these proteins, other angiogenesis parameters and disease activities.

Method: This study covers 106 patients diagnosed with RA associated with 2010 American Collage of Rheumatology (ACR) diagnosis criteria matched with healthy controllers who are equivalent of RA patients in terms of age and gender. All necessary data such as age , gender and body mass index of all participants were recorded. Detailed background information and examination of the patients are recorded and disease activity scores (DAS28) were figured out. The levels of SCUBE 1-3, Vascular Endotedial Groving Factor (VEGF), Matrix metaloproteinaz-9 (MM-9), Interlökin-6 (IL-6), CD40L are evaluated with the method of Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) in both patients and control group.

Symptoms: This study covers 201 individuals 106 of whom were diagnosed with RA (82 women, 24 men) and 95 of them were healthy controllers (64 women, 31 men). Age, body mass index (BMI) and gender distribution of both groups were very similar to one another. Significant differences were observed between RA patients and healthy controller groups in terms of SCUBE 1 (respectively1.28±1.41ng/mL, 0.94±0.67ng/mL $p=0.002$) and CD40 MMP-9 levels ($p<0.001$, $p=0.012$). Any meaningful difference was not detected between disease activity and SCUBE 1-3 and other angiogenesis markers. Any meaningful correlation was not determined between disease activities, SCUBE 1-3 and other parameters.

Result: Levels of SCUBE might be considered as a significant marker in the disease pathogenesis independent from other parameters in the RA diagnosed patients.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, angiogenesis, SCUBE 1-3

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
SUMMARY iii
İÇİNDEKİLER iv
KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tanım 3
2.2. Epidemiyoloji 3
2.3. Etyoloji 4
2.4. Patogenez 6
2.5. Klinik Bulgular 20
2.6. Laboratuvar İncelemeleri 20
2.7. Görüntüleme Yöntemleri 20
2.8. Tanı Kriterleri 21
2.9. Tedavi 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 29
3.1. Hasta Seçimi 29
3.2. Kullanılan Ölçekler 30
3.3. İstatistiksel Yöntem 31
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50
7. KAYNAKLAR 51
8. EKLER 60

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR : Amerikan Romatizma Cemiyeti (American College of Rheumatology)
EULAR : Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (European League Against Rheumatism)
ANTİ-CCP : Anti siklik sitrüline peptid antikoru(Anticyclic Citrullinated Peptide)
RF : Romatoid Faktör
BKİ : Beden Kitle İndeksi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CD 40L : CD40 Ligandı
CDAI : Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index)
CRP : C-reaktif Protein
ESH : Eritrosit Sedimantasyon Hızı
DAS-28 : Hastalık Aktivite Skoru 28 (Disease Activity Score 28)
DİF : Distal İnterfalangeal
DispA : Dispatched A
DMARD : Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç (Disease Modifying Antirheumatic Drugs)
ELİSA : Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK : Ekstraselüler Regulated Kinases
GM-CSF : Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GP-39 : Glikoprotein-39
HAQ : Sağlık Değerlendirme Anketi(Health Assessment Questionnaire)
HIF : hipoksi-indüklenebilir faktör
HLA : Human Lökosit Antijen(Human Leucocyte Antigen)
HTLV-1 : Human T-hücreli Lösemi Virüsü
IL : İnterlökin
IL1Ra : IL-1 reseptör antagonistleri
KMK : Karpometakarpal
mAb : Anti TNF-α monoklonal antikorlar
MHC : Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF : Metakarpofalangeal

MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz-9
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF : Metatarsofalangeal
MTX : Metotreksat
NSAİİ : Non-steroidal Anti İnflamatuvar İlaç
OA : Osteoartrit
PADI : Peptidil arjinin deiminaz
PAS : Hasta Aktivite Skalası (Patient Activity Scale)
PG : Prostaglandin
PİF : Proksimal İnterfalangeal
PTPN22 : Protein Tirozin Fosfotaz Non-Reseptör
RA : Romatoid Artrit
RANKL : Receptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand
RAPID-3 : Hasta İndeks Verisinin Rutin Değerlendirilmesi (Routine Assessment of Patient Index Data 3)
SCUBE : Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein
SDAI : Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (Simplified Disease Activity Index) Th : Yardımcı T lenfosit
SLZ : Sülfasalazin
SPSS : Statistical Package for Social Sciences
Th : T Helper Hücre
TLR : Toll Like Reseptör
TME : Temporomandibüler Eklem
TNF-α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa
USG : Ultrasonografi
VAS : Vizüel Analog Skala
VCAM : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF : Vasküler Endotel Growth Faktör
WHO/ILAR : World Health Organization/International League of Associations for Rheumatology

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Şekil 1. RA'nın İmmünpatogenezi 7
Şekil 2. Anjiyogenez Basamakları 8
Şekil 3. Anjiogenezde Aktivatör ve İnhibitörler Arasındaki Denge 11
Şekil 4. Sitokin İnhibisyon Mekanizması 14
Şekil 5. VEGF Aktivitesinin İnhibisyon Mekanizmaları 14
Şekil 6. Kalıcı Sinovit Sürecinde Vasküler Morfolojideki Değişim 15
Şekil 7. RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında SCUBE-1'in Dağılımı 36
Şekil 8. RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında MMP-9'un Dağılımı 36
Şekil 9 . RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında CD40L'nin Dağılımı 37

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. RA'de Sitokinler 8
Tablo 2. Anjiyogenezin Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolü 9
Tablo 3. Artrit Sinovyumunda ve Sinovyal Sıvıda Hem Aktivatör Hem de İnhibitör Faktörler 11
Tablo 4. RA Anjiyogenezinde Olası Aktivatör Ve İnhibitörler 13
Tablo 5. RA'nın eklem dışı tutulumu 19
Tablo 6. RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Demografik Özelliklerin Dağılımı 33
Tablo 7. RA Hastalarının Klinik Özellikleri 34
Tablo 8. RA Hastalarının Laboratuar Değerlerinin Dağılımı 35
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubu sonuçlarının kıyaslanması 35
Tablo10. Parametrelerin DAS'a Göre Değerleri 37
Tablo 11. Erken ve Geç RA Hastalarında Sonuçların Kıyaslanması 38
Tablo 12. Hastalık Aktivite Durumlarına Göre Klinik Özellikler 39
Tablo 13. Hastalık Aktivite Durumlarına Göre Laboratuvar Özellikleri 40
Tablo 14. Parametreler ile DAS ve seroloji ilişkisi 41
Tablo 15. ESH Normal ve Yüksek Olan Hastaların Parametrelerinin Karşılaştırılması 41
Tablo 16. CRP Pozitif ve Negatiflerin Karşılaştırılması 42
Tablo 17. Seroloji Pozitif ve Negatiflerin Karşılaştırılması 42
Tablo 18. Parametrelerin Erezyon Mevcudiyetine Göre Değerleri 42

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, periferik sinovyal eklem tutulumu ile giden kronik, progresif, inflamatuar, otoimmun ve sistemik bir romatizmal hastalıktır (1, 2). El ve ayağın küçük eklemleri başta olmak üzere tüm eklemleri tutabilmektedir. Hastalık genelde yavaş ve sinsi olarak başlamaktadır. Kemik erozyonu ve kıkırdak harabiyetine yol açarak eklem bütünlüğünde bozulmaya, ligament ve tendon tutulumu ile deformitelere yol açmaktadır. Eklem tutulumunun yanı sıra diğer doku ve organları da etkileyebilmektedir (1). Sakatlığa, artmış mortalite ve morbitideye neden olması ve sık görülmesi bu hastalığı önemli kılmaktadır (3).

Etyopatogenezde sinovyal anjiyogenez oldukça önemlidir. Anjiyogenez sonucu ince bir katman olan sinovyal membran hipertrofik, hipervasküler bir yapı haline dönüşür. Bu yapı pannus olarak isimlendirilir ve ortama salınan birçok proinflamatuar sitokinin kaynağıdır.RA'de anjiyogenez mekanizmalarını aydınlatmak için yapılan çalışmalarda birçok faktör ile ilişkisi bulunmuştur. Anjiyogenetik mediatörlerden VEGF, proinflamatuar sitokinler, kemokinler, hücre adezyon molekülleri, hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF) gibi bir çok mediatör çalışılmıştır. Sinovyal pannus dokusundan ortama salınan sitokinler ile eklemlerde ve çevre yapılarda kalıcı hasarlar oluşur (4-6). Bu nedenle, sinovyal anjiyogenez patomekanizması araştırılarak RA'in vasküler hedefli tedavisinde ümit verici potansiyeller sağlanabilir (7).

SCUBE (signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein) protein ailesi anjiyogenez ile ilişkili sinyal sistemiyle etkileşimi doğrulanmış, küçük bir peptid grubu ihtiva eden yeni bir protein ailesidir. SCUBE salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen oldukça yeni bir hücre yüzey proteinidir. Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, sisteince zengin 3 tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB bölgesinden oluşur. Bu moleküller inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. Ayrıca SCUBE, en çok kanlanan dokularda olmak üzere primer osteoblast ve

kemiklerde de oldukça fazla eksprese edilir. SCUBE inflamasyon ve hipoksi gibi anjiyogenez ile ilişkili mikroçevre altında up-regüle edilebilir (8-10). SCUBE üyelerinin RA sinovyal mikroçevresinde up-regüle olabileceği ve sinovyal anjiyogenezin desteklenmesinde önemli rol oynayabileceği hipotez edilmiştir (11).

Çalışmamızda anjiyogenez ile ilişkili olan VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü), MMP-9 (matriks metalloproteinaz-9), CD 40L (CD40 Ligand), IL 6 (İnterlökin-6) serum düzeylerine bakılacak ve SCUBE düzeyleri incelenecektir.

SCUBE protein ailesinin anjiyogenez ve inflamasyon ile ilişkisi preklinik çalışmalarda gösterilmiş olup (5-8,11) RA ile ilgili klinik bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı SCUBE protein ailesinin RA patogenezindeki yeri hakkında yeni bir bilgi ortaya çıkarmak ve literatürde bu hipotezi destekleyecek ilk klinik çalışmayı yapmaktır. Çalışmamız Tübitak 3001 projesi kapsamında desteklenen bir projedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Romatoid artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, periferik sinovyal eklem tutulumu ile giden kronik, progresif, inflamatuar, otoimmun ve sistemik bir romatizmal hastalıktır (1, 2). El ve ayağın küçük eklemleri başta olmak üzere tüm eklemleri tutabilmektedir. Hastalık genelde yavaş ve sinsi olarak başlamaktadır. Kemik erozyonu ve kıkırdak harabiyetine yol açarak eklem bütünlüğünde bozulmaya, ligament ve tendon tutulumu ile deformitelere yol açmaktadır. Eklem tutulumunun yanı sıra diğer doku ve organları da etkileyebilmektedir (1).

2.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit, dünyada tüm ırklarda görülebilen bir hastalıktır. RA'in tüm dünyadaki prevalansı %0,5-1 olmakla birlikte insidans ve prevalansı populasyonlar arasında farklılık göstermektedir (12). Yapılan bir çalışmada Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'daki insidansın 100,000'de 20 ile 50 olgu olduğu gözlenmiştir (13). Asya'da 2,8-3,5/1000 oranında görülürken Afrika'nın bazı kırsal bölgelerinde neredeyse hastalığa hiç rastlanmamaktadır (14). En yüksek RA insidansı ise Pima (%5,3) ve Chippewa (%6,8) yerlilerinde saptanmıştır (12).

RA prevalansı ile ilgili Türkiye'de yapılan; Doğu Karadeniz bölgesini kapsayan ve 6103 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada RA sıklığı %1 (15), Antalya'da 3173 kişi ile yapılan bir çalışmada ise %0,38 oranında saptanmıştır (16).
RA, kadınları erkeklere göre daha fazla etkilemektedir. Kadın hastaların erkeklere oranının 2/1-3/1 olduğu bildirilmiştir (17). RA'in erişkinlerde ömür boyu görülme riski kadınlarda %3,6 ve erkeklerde %1,7 olarak saptanmıştır (18). En sık 30-50 yaşları arasında görülür. RA'in prevelansı yaş ile birlikte artmaktadır. Yaş ilerledikçe cinsiyetler arası fark azalmaktadır (19).

2.3. Etiyoloji

RA'in etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın olan bireylerde çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (12, 20, 21).

Genetik Faktörler

Genetik faktörler RA gelişme riskinin %50-60'ından sorumludur (13,22). RA'li hastaların birinci derece akrabalarındaki hastalık gelişimi relatif riskinin yaklaşık 2 kat veya daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (23). Seropozitif bireylerin birinci derece akrabalarında yaklaşık dört kat daha fazla görülmektedir (24). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerdeki konkordans oranı %15-30 iken dizigot ikizlerde ise %5 olarak saptanmıştır (25). Monozigot ikizlerdeki konkordans oranının %15-30 olması da hastalık etyolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra diğer faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir (19).

RA ile en güçlü ilişkili gen, major histokompatabilite kompleksindeki HLA-DRB1 (human leukocyte antigen/insan lökosit antijeni) geni olup, DRB1*04 ve *01 dizilerindeki spesifik alleller "ortak epitop" sekanslarını kodlamaktadır (24). Ortak epitop; HLA-DR zincirlerinin 3. çok değişken bölgesindeki 70-74. aminoasitlerin bulunduğu bölgedir (21). HLA-DRB1 genetik yatkınlığın üçte birine katkıda bulunabilir (13, 22). HLA-ortak epitop çift kopyasını taşıyan Kafkaslarda hastalık relatif riskinin 5-6 kat arttığı gözlenmiştir (26).

RA'e yatkınlığa neden olduğu gösterilen diğer genler PTPN22, PADI4, TRAF1-C5, TNFAIP3, STAT4, IL2RA ve CTLA-4'dür (13, 22, 27). HLA-DRB1 paylaşılmış epitopu ve PTPN22 risk allelleri yalnızca anti siklik sitrülin peptid antikoru (anti-CCP) ve/veya romatoid faktör (RF) pozitif RA ile ilişkilidir (13).

Cinsiyet ve Hormonal Faktörler

Romatoid artrit kadınlarda daha sık olup erkeklerden 2-3 kat fazla görülmektedir (13). İlerleyen yaşla beraber bu oran azalır. Cinsiyetin RA yatkınlığına etkisi üzerindeki mekanizma açık olmamakla beraber kadın baskınlığının olması seks hormonlarındaki farklılıkların etkili olduğunu düşündürmektedir (13). RA'li

hastalarda gebelik sıklıkla remisyona neden olurken, doğum sonrasında alevlenme gözlenebilmektedir (13). Bu durumlar seks hormonlarının immün sistem üzerindeki etkileriyle açıklanabilir. Östrojenlerin immün yanıtı şiddetlendirici, androjenlerin ise baskılayıcı etkisi vardır (24, 28) Erken menarş, düzensiz mensturasyon, hormon replasman tedavileri RA riskinde artışla ilişkili iken uzun süreli emzirmenin RA gelişme riskine karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir (27).

Sigara

Sigara çevresel risk faktörleri arasında RA ile en güçlü ilişkiyi göstermektedir (13, 27). Sigara içiciliğinin RA yatkınlığını arttırdığı ve klinik seyri olumsuz yönde etkilediği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (13). Sigara, RF ve anti-CCP üretimi ile ilişkili bulunmuştur (13,22). Sigara kullananlarda RA gelişimi için yüksek risk faktörü olan anti-CCP yapımının arttığı saptanmıştır (24,29). Sigara içmeyenlerle kıyaslandığında 40 paket yılından fazla sigara öyküsü RA gelişme riskinde 2 kat artışla ilişkilidir ve sigara kesildikten sonra da risk devam etmektedir (30). Epidemiyolojik çalışmalarda çift kopya HLA-DR ortak epitop alleli taşıyan ve sigara kullanım öyküsü olan anti-CCP pozitif kişilerde RA gelişme riskinin 21 kat arttığı bildirilmiştir (31).

Enfeksiyonlar

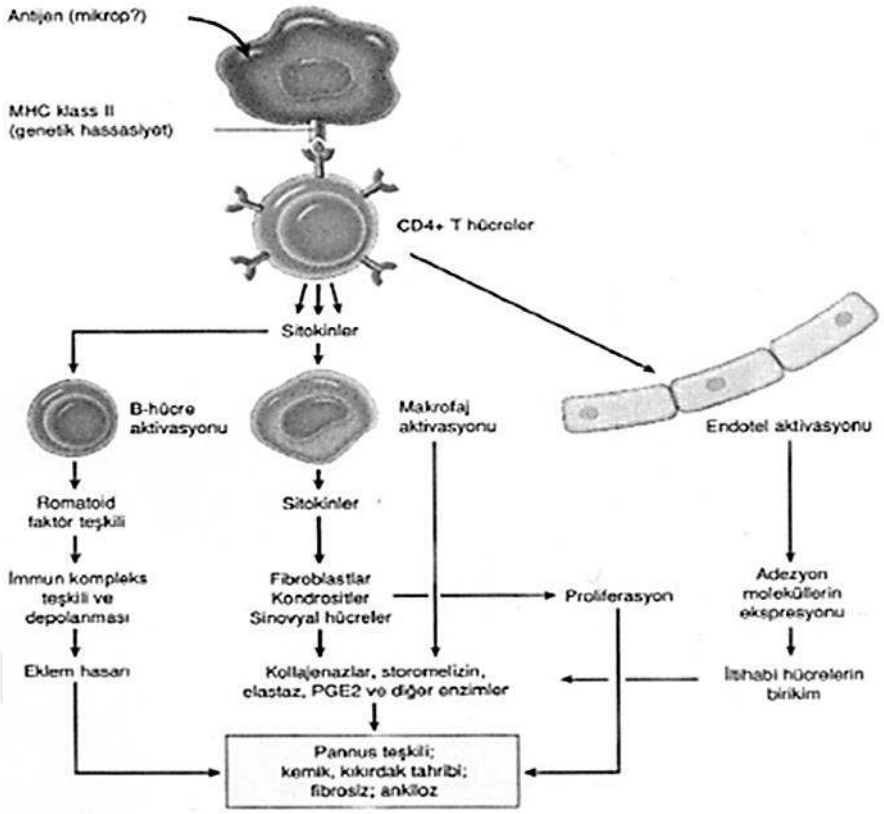
RA gelişiminde birçok mikroorganizma sorumlu tutulmakla beraber RA'i başlatıcı faktör olarak mikroorganizmaların rolü halen tartışmalıdır. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde bu ajanların RA gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (13). Moleküler benzerlik enfeksiyöz ajanların patogenezdeki rolünde en kabul gören hipotez olmuştur (30). Parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü, Rubella, Hepatit B virüsü, *Mikoplazma* türleri, *Porphyromonas gingivalis, Escherichia Coli,* Proteus mirabalis, Retro virüs, Herpes simpleks virus Tip 6, spiroketler etyolojide suçlanan ajanlardır ancak hiçbirinin RA'e neden olduğuna dair kesin kanıtlar bulunamamıştır (13). RA bağlantılı doku antijenleri ile enfeksiyöz ajanların arasındaki moleküler benzerlik sonucu otoantikor üretimi hastalığın patogenezindeki ve kronik hale gelmesindeki en önemli mekanizmalardan biridir (24). Proteus mirabilis ve HLA-DR allelleri arasındaki moleküler benzerlik ikisi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu

düşündürmektedir (32). Gingivitin ve ağızda *Porphyromonas gingivalis* varlığının RA için predispozan olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur (20, 33, 34). Bu bakteri peptidil arjinin deiminaz (PADI) enzimini üretmektedir ve bu mukozal yüzeylerde sitrüline peptidlerin kaynağını oluşturabilir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında periodontal hastalığı olanlarda artmış RA gelişme riski olduğu ve RA'li hastalarda ise periodontal hastalık prevalansının en az 2 kat artmış olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında periodontal hastalığın RA'li hastalarda, RA olmayanlara göre klinik olarak daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir (33).

2.4. Patogenez

Romatoid artritte eklem inflamasyonu ve destrüksiyonu açıklayacak patogenetik mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. İmmun sistemde rol alan birçok hücre ve sitokinler RA patogenezinde rol alır.

Hücresel immünitenin ana sorumlusu T hücreleridir. İmmünogenetik yatkınlığı olan bireylerde CD4+ T hücrelerine bilinmeyen bir antijen (self antijen?) sunulmasıyla inflamasyon süreci başlar. Aktive olan CD4+ T hücreleri inflamatuar yanıtı hızlandıran sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. Böylece self antijenle bir kere başlatılmış olan otoimmün yanıttan sonra immünoglobulin G, sitrüline olmuş proteinler, tip II kollajen ve kıkırdak, glikoprotein-39 (GP-39) gibi yeni antijenlerle T hücre aktivasyonu devam eder (23) İnflamasyonun olduğu asıl bölge sinovyal dokudur ve sinovyal dokuda CD4+ T hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir hücre artışı olur ve bu hücreler, baskın olarak proinflamatuar sitokin olan IFN-γ ve IL-2 üreten TH-1 hücrelerine farklılaşmaktadır. Bu sitokinlerin devamlı salınması sonucu monosit/makrofaj ve dendritik hücrelerin sentez ve sekresyon fonksiyonları aktive olur ve aktive olan makrofajlardan sürekli tümör nekroz faktör (TNF), IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Sonuç olarak sinovyal inflamasyona ve kemik-kartilaj destrüksiyonuna yol açan bu proinflamatuar sitokinler ile anti inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik aktif hastalığa neden olur.



Şekil 1. RA'nın İmmünpatogenezi

Humoral immüniteden sorumlu ana hücre B lenfositleri ve plazma hücreleridir. CD4+ T hücreler tarafından aktive edilen B hücreleri plazma hücrelerine prolifere olarak immünglobulinler ve anti-CCP, RF gibi otoantikorlar salgılarlar. Salgılanan immünglobulinler eklem kıkırdağındaki ve sinovyum sıvısı ve membranındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksi oluşturur, kompleman sistemini uyarır ve kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açar. Damar permeabilitesi artar ve lökosit ve monositler bu bölgede artar ve doku hasarına neden olur. B hücreleri tarafından salgılanan RF ve anti-CCP antikorları tanıya yardımcı antikorlardır (19, 24, 28, 35).

Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikrodolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce T hücrelerinde daha sonra ise makrofaj ve dentritik hücre ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Bu aşamada inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hale gelir ve yavaş yavaş kıkırdağı aşındırmaya başlar. Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak prolifere olmuş sinovyal oluşumlar pannus dokusunu oluşturur.

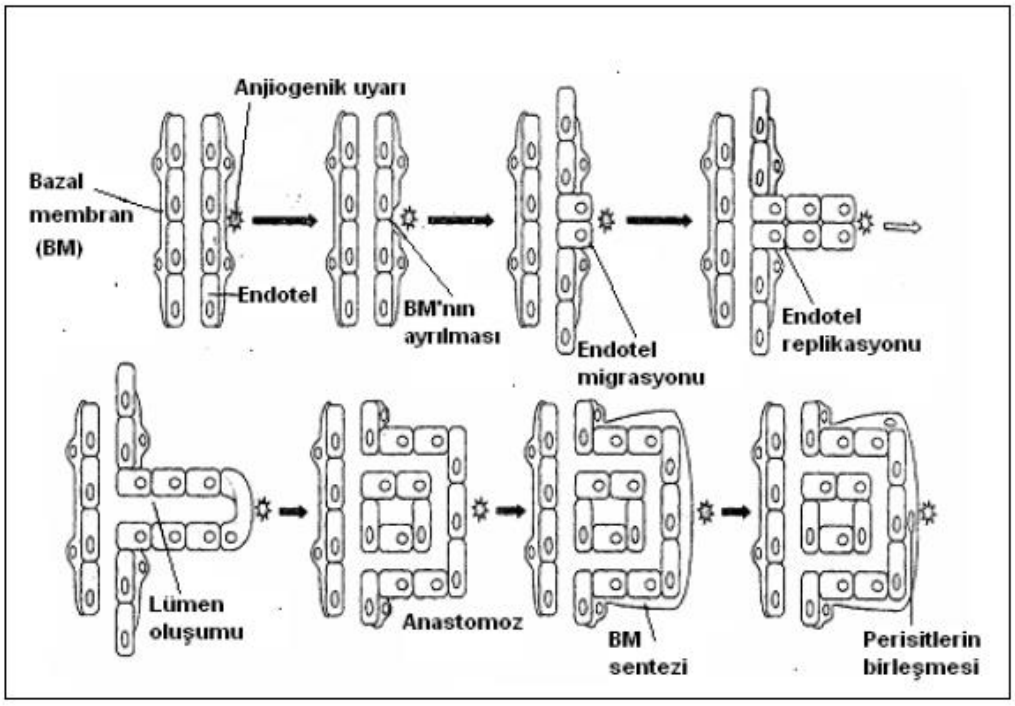
Pannuslar eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformitelerin oluşmasında önemli rol oynar. Romatoid sinovyum ve pannus dokusunda bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çesitli hücreler anjiyogenezde rol oynarlar. Tedavide kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ)'ların, steroidlerin ve ikinci basamak ilaçların anjiyogenezi inhibe ettikleri anlaşılmıştır (36).

Tablo 1. Romatoid Artritte Sitokin Paneli

T Hücre Kaynaklı Sitokinler	IL-2,4,6,10, INF- γ
Makrofaj-Tip A Sinoviosit Kaynaklı Sitokinler	IL-1,6,8, TNF-α, GM-CSF, TGF-β
Fibroblast-Tip B Sinoviosit Kaynaklı Sitokinler	IL-6, GM-CSF, TGF- β
İnflamasyonu Arttıran Sitokinler	IL-1,2,6,8,12,17, TNF- α, G-CSF, GM-CSF
İnflamasyonu Azaltan Sitokinler	IL-4,10,11,13, TGF- β, çözünür IL-2

Anjiyogenez

Anjiyogenez varolan mikrovasküler yataktan yeni kan damarının oluştuğu kompleks bir süreçtir. Yeni kapillerler bir seri ardışık basamaklardan oluşur (Şekil 2).



Şekil 2. Anjiyogenez Basamakları

İlk basamak basal membranın, mikrovasküler basal membran ve interstisyuma ayrılmasıdır. Ayrılma matriks metalloproteinaz (MMP) enzimleri ile oluşur. 20'den fazla MMP enzimi vardır (26). MMP'lar anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve MMP-9 (jelatinaz B) ekstra sellüler matriksin çözünmesinde, yeni damar oluşumunun başlangıcında ve devam etmesinde önemli görev alır (37).

Proteoliz sonrasında, endotel hücreleri, anjiyogenik uyarı sonucunda bazal membranda oluşan deliğe doğru göç ederek tomurcuklanır. Tomurcuğun ortasındaki endotel hücreleri mitoza girer. Tomurcuğun ucundaki endotel hücreleri göç etmeye devam eder ancak bölünmez. Başlangıçta endotel hücreleri solid bir tomurcuk oluşturur. Sonuçta lümenli bir hale gelir. Tomurcuklar son halinde birbiri ile varolan damarlarla anastomoz yaparak kapiller ağ oluşturur. Daha sonra endotel hücreleri yeni bir bazal membran oluşturur ve sonuçta kapillerler boyunca perisitler gelişir ve kan akmaya başlar (38). Büyüme, üreme, doku iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde esansiyel bir rol oynar (Tablo 2). Ayrıca inflamatuar ve neoplastik olaylarda önemli rol oynar (39). Sinovitin gelişmesinde VEGF muhtemelen en önemli pro-anjiyogenik faktör olarak rol almaktadır ve romatoid sinovyumdaki inflamasyon, hipoksi, hücresel proliferasyon ve azalmış apoptoz gibi faktörlere yanıt olarak üretilebilir. VEGF, kan damar geçirgenliğinde artış ve kan damar proliferasyonuna ve endotel hücrelerinin göçüne neden olmaktadır (30).

Tablo 2. Anjiyogenezin Fizyolojik ve Patolojik Olaylardaki Rolü

Fizyolojik	Büyüme
	Üreme
	Doku iyileşmesi
Patolojik	Solid tümörler ve metastaz
	Romatoid artrit
	Diabetik retinopati
	Hemanjiom

Solid tümörler direk olarak yeni kan damarı oluşmasını sağlayan anjiyogenik faktörleri sekrete ederler. Romatoid artritteki inflamatuar artrit bir bakıma lokalize bir tümör analoğu olarak kabul edilebilir. İki bozukluk arasındaki benzerlikler yüksek düzeylerde doku onkoproteinlerinin varlığı, metalloproteinaz sekresyonu, yüksek proliferatif hücre tipleri, doku invazyonu, sinovyal fibroblastların orjin aldıkları hücrelerden kısmen transforme olması, kontak inhibisyon kaybı ve bağımsız büyümedir. Bununla birlikte artrit ve tümör arasındaki major farklılık inflamatuar pannusdaki hücrelerin uzak metastaz yapmamasıdır (40, 38).

Romatoid artrit sinovyumunun histolojik muayenesinde sinovyal hücre hiperplazisi, mast hücre, makrofaj, lenfosit, plasma hücresi ile infiltrasyonu, fibrovasküler granülasyon dokusunda aşırı artış (pannus), artiküler erozyon ve irreversible eklem hasarı görülür. Angiyogenez pannus oluşumunun önemli bir komponentidir.

Normal artiküler kartilaj avaskülerdir ve yeni damar oluşumu ile invazyona rezistandır. Ama RA'de bu bariyer kırılmıştır. Yeni oluşan damarlar artiküler kartilajın içlerine doğru girer ve eklem hasarına yol açar. Yeni kan damarı eklem boşluğuna inflamatuar hücrelerin girmesine olanak sağlar. Pannus oluşumu ve kıkırdak hasarı anjiyogenez ile birliktedir. Bununla birlikte RA'de sinovyal anjiyogenez gelişmesini kontrol eden mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Anjiyogenez Kontrolü

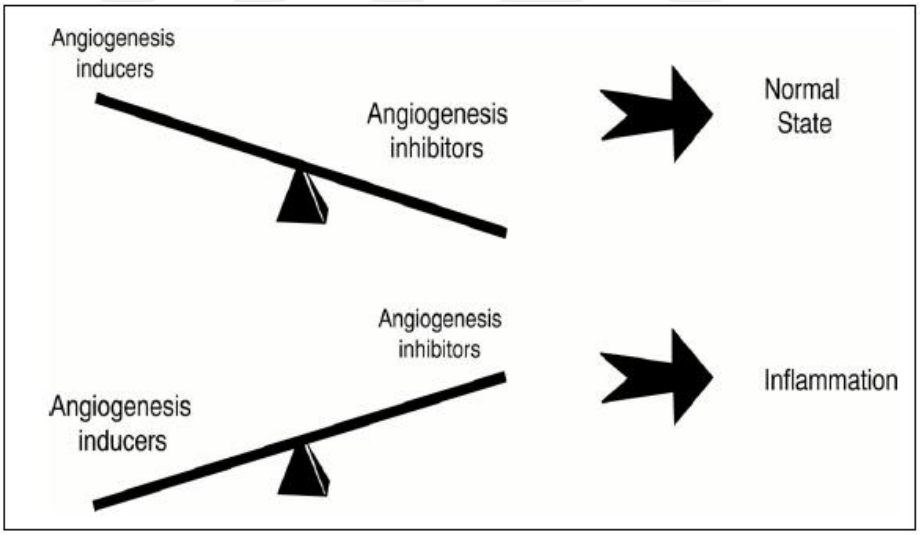
RA, proinflamatuar sitokin kaskadı, lökosit infiltrasyonu, doku hasarı ve kemik rezorbsiyonu ile birlikte eklem sinovyal membranının kalınlaşması ve sinovyal hücrelerde inflamasyon ve proliferasyon ile karakterize kronik destriktif bir hastalıktır. RA'de erken bir bulgu olarak kan damarı miktarı artar. Hiperplazik sinovyumun ihtiyacının artmasına bağlı olarak dokunun oksijenizasyonu ve beslenmesi için kan damarı sayısı kompenzatuvar olarak artmaktadır. Ancak anjiyogenez sinovyal proliferasyonla eş zamanlı ilerleyemez ve dokuda hipoperfüzyon ve hipoksiye yol açar (41).

Oldukça düzenli bir süreç olan anjiyogenezde çeşitli soluble ya da insoluble faktörler rol oynar. Fizyolojik faktörlerden oksijen basıncı da anjiyogenezi etkiler. Artrit sinovyumunda ve sinovyal sıvıda hem aktivatör hem de inhibitör (Tablo 3)

faktörler tanımlanmıştır (38). Sinovyal anjiyogenez inhibitör ve aktivatör faktörler arasındaki denge ile sağlanır (Şekil 4), (39).

Tablo 3. Artrit Sinovyumunda ve Sinovyal Sıvıda Hem Aktivatör Hem de İnhibitör Faktörler

Büyüme Faktörleri	bFGF, aFGF, YEGF, ECGF, PD-ECGF, PDGF, HGF, IGF-I, TGF-p[1]
Sitokinler	TNF-a[1], IL-l', IL-6[l], IL-8, IL-15, IL-1, G-CSF, GM-CSF
Kemokinler	ENA-78, gro a, gro p, CTAP-III, SDF-1
ECM makromolekülleri	Tip 1 kollajen, fibronektin, laminin, tenaskin, heparin, heparan sülfat, fibrinojen
Proteolitik enzimler	MMP, plazminojen aktivatörleri
Hücre Adezyoıı Molekülleri (CAM)	pi ve p2-integrin, e-selektin, VCAM-1, PECAM-1, CD34, sialil Lewis-X, endotelin
Diğer Medyatörler	Anjiogenin, anjiotropin, anjiopoetin-1, COX-2/Prostoglandin E2, PAF, histamin, Substans P, eritropoetin, prostaglandinler, adenozin, Pleiotropin
[1]: aktivitör veya inhibitor etki gösterebilir.	



Şekil 3. Anjiogenezde Aktivatör ve İnhibitörler Arasındaki Denge

Vasküler remodeling kan damarlarının devamlı yapımının ve yıkımının olduğu aktif bir olaydır. RA' de yeni damarlar proanjiyogenik faktörlerin etkisinde oluşur. Endotel proliferasyonu özellikle VEGF içeren sinovyal doku bölgelerinde belirgindir. Sinovyal kan damarı involüsyonu, diğer sinovyal alanlardaki endotel apoptozisi nedeni ile belirlenebilir (40).

Romatoid Artritte Anjiyogenez Histopatolojisi

RA'de erken dönem histolojik değişiklikler neovaskülarizasyon ve inflamatuar hücre infiltrasyonudur. Bunlarla ilişkili olarak sinovyosit hiperplazisi, sinovit ve inflame vasküler pannus gelişir. Sinovit efüzyondan sorumludur. Pannus, eklem kıkırdağını çevreler ve aşındırarak eklem harabiyetine neden olur (42). Pannus oluşumu, genişleyen doku kitlesinin beslenmesi ve oksijenlenmesi için oluşan neovaskülarizasyona eşlik eder (43).

İnflamatuar artritin yerleşme ve ilerlemesinde anjiyogenez esastır, çünkü lökosit göçü veya dokuya oksijen ve besin sağlamak için kan damarları gereklidir (40).

Artmış kan damarı sayısı RA'in kronik fazında en bariz bulgudur. RA sinovyumunda aşırı artmış kan damarı, zengin astar altı kapillerler, postkapiller venüller vardır. Ancak bunlarla birlikte hücre sayısı da arttığından doku iskemisi meydana gelir. Sinovyal sıvı oksijen basıncı belirgin bir şekilde düşük, laktat ölçümleri sıklıkla yüksek ve pH 6,8'e kadar düşük olabilir. Eklem basıncı, kapiller perfüzyon basıncından büyük olduğu için hipoksiye yol açar (40, 38).

Yeni kapiller oluşumu, romatoid olayda kan damarlarında meydana gelen tek durum değildir. Aynı zamanda endotel hücreleri adezyon moleküllerini eksprese eden sitokinler tarafından aktive edilerek ve dolaşımdaki mononükleer hücreler ve nötrofillerde reseptörlerine bağlanarak, kandan subsinovyal dokuya geçişlerini kolaylaştırırlar (40).

Antianjiyogenik Tedavi Yaklaşımları

Hiyalin artiküler kıkırdak normalde avaskülerdir ve anjiyogeneze rezistandır. RA'de inhibitörler ile aktivatörler arasındaki denge bozulmuştur ve oluşan yeni kan damarları artiküler kıkırdağa invaze olur. Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların (DMARD) birçoğu antianjiyogenik aktiviteye sahiptir. Örneğin Dpenisilamin, altın tuzları ve metotreksat (MTX) endotel proliferasyonu ve anjiyogenezi inhibe eder. TNF-α antikorları veya soluble TNF reseptörleri, muhtemelen VEGF konsantrasyonlarındaki düşüşe bağlı olarak, RA'li hastalarda anlamlı klinik ve laboratuvar iyileşme sağlar. Talidomid, hem anjiyogenezi hem de TNF α'yı inhibe ederek hastalığın klinik şiddetini azaltır. Bu ilaçların pek çok etki

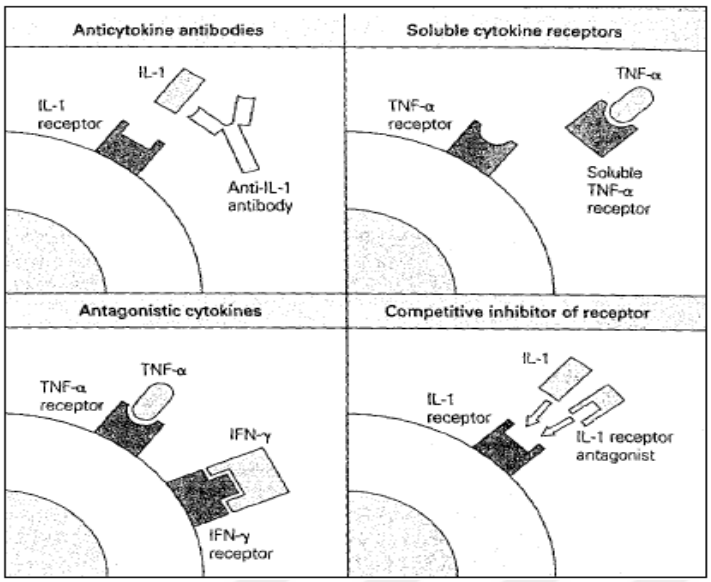
mekanizması vardır ancak burada sinovyal anjiyogenezi inhibe ederek etki gösterirler (38).

Tablo 4. RA Anjiyogenezinde Olası Aktivatör Ve İnhibitörler

Büyüme Faktörleri	TGF-p[1]
Sitokinler	IL-1 [1],IL-4,1L-6\IL-12, IL-13, IFN-γ
Kemokinler	IP-10, PF4, MIG, SLC
Heparin bağlayıcı faktörler	Trombospondin-1, PF4
Proteolitik enzimler	TIMP-l, TLMP-2, PAM, PAI-2
Anti-romatik ilaçlar	Deksametozon, indometasin, klorokin, sülfasalazin, metotreksat, siklosporin A, leflunomid, altın tızları, talidomid, minosiklin, infliksimab, anakinra, vb.
Diğer Medyatörler	Anjiostatin, Endostatin, SPARC, opiatlar, retinoidler, taksol, troponin-I, vb.
[1]: aktivitör veya inhibitor etki gösterebilir.	

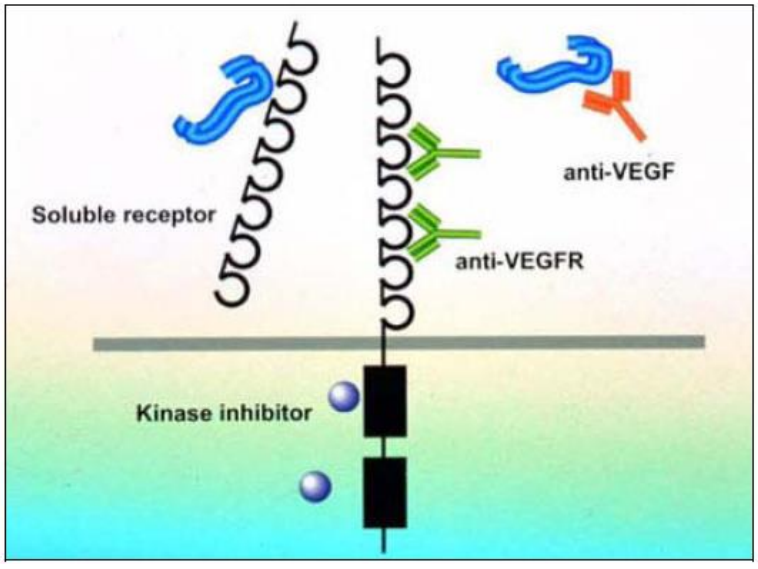
Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), organın gelişim evresine ve fizyolojik aktivitesine bağlı olarak pek çok önemli biyolojik aktiviteleri olan multifonksiyonel bir moleküldür. VEGF ilk defa karsinoma hücrelerinden salgılanan, tümörlerin asit sıvısı akımını arttıran bir permeabilite faktörü olarak bulunmuştur ve vasküler permeabilite faktörü olarak isimlendirilmiştir. Bundan kısa bir süre sonra VEGF bir anjiyogenik faktör olarak izole edilmiş ve endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Bilinen en potent anjiyogenik sitokindir (44).

Anti TNF-α monoklonal antikorlarla (mAb) tedavi sonucunda sadece RA klinik semptomlarında azalma değil aynı zamanda RA'li hastaların serum VEGF düzeylerinde de bir azalma olur. Anti TNF-α mAb ve IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1Ra) ile kombine tedavi ile RA'li hastaların VEGF düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir (45) (Şekil 4).



Şekil 4. Sitokin İnhibisyon Mekanizması

RA'de anjiyogenez, pannus dokusunun oluşumunda merkezi rol oynadığı için, hastalığın oluşum süresindeki eklem hasarında çok önemlidir. Bu nedenle VEGF'ün en önemli anjiyogenik faktör olduğu göz önünde bulundurularak eklem hasarının önlenmesinde VEGF üretiminin inhibe edilmesi potansiyel bir terapötik yaklaşımıdır (Şekil 5).

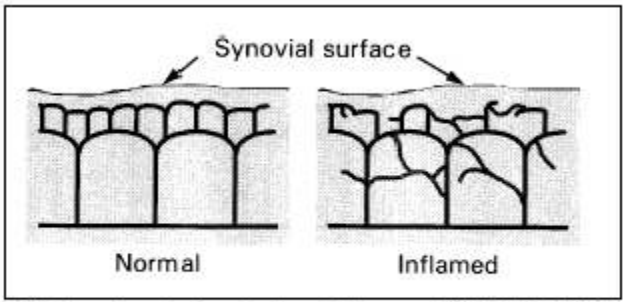


Şekil 5. VEGF Aktivitesinin İnhibisyon Mekanizmaları

Refrakter RA'li hastalar anti-IL-6RmAb'ları ile tedavi edildiklerinde hastaların klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme rapor edilmiştir. IL-6'nın VEGF salımına etkili olduğunu göstermek için anti IL-6RmAb ile tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında RA'li hastalarda VEGF düzeyleri düşmüştür (46). Arjininden zengin anti-VEGF antikorlarının, T hücre cevabını azalttığı ve IL-6 düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu sonuç anti-VEGF antikorlarının antianjiyogenik etkilerinin yanında antiinflamatuar cevap oluşturabileceğini önermektedir (47).

Strunk ve ark.'ları RA'li hastalarda serum VEGF düzeylerine anti-TNF-α mAb ve glikokortikoidlerin etkisini kıyasladıkları çalışmada serum VEGF düzeylerini erken RA'li hastalarda (<2 yıl) uzun süreli hastalardan (≥3 yıl) daha yüksek bulmuşlardır (43). VEGF makrofaj, mastosit, fibroblast, keratinosit ve düz kas hücresi gibi pek çok hücreden salgılanır. Endotel hücreleri VEGF üretmez ancak üzerlerinde VEGF için reseptör taşırlar (45, 46).

VEGF salınımına etkili faktörler hipoksi, inflamatuar sitokinler, reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksit ve hormonlardır. VEGF, VEGFR-1 ve VGFR-2 arasında doğru bir denge yokluğunda kontrol edilemeyen inflamatuar anjiyogenez oluşur. Bu da psöriazis, RA, ateroskleroz, diabetik retinopati, maküler dejenerasyon, prematür retinopatisi ve tümör gelişimi gibi patolojik durumlara yol açabilir. Bu tip hiperpermeable kapiller yapılar anormal ve zayıftır (44) (Şekil 6).



Şekil 6. Kalıcı sinovit sürecinde vasküler morfolojideki değişim

Hipoksi

Hipoksi anjiyogenez için potent bir stimülatördür. Özellikle en önemli aktivatör olan VEGF'ü stimüle eder. VEGF, başlıca sinovyal intimadan özellikle de hipoksik kültürlerde fibroblast benzeri sinovyositlerden üretilir. İlave olarak hipoksik

stimülasyon sonucu RA sinovyumundan pek çok sitokin eksprese edilir. IL-8, fibroblast büyüme faktörü, TNF-α gibi. Bunlar da kan damarı proliferasyonunu arttırır. Diğer anjiyogenez faktörleri soluble E selektin, soluble VCAM (Vasküler Hücre Adezyon Molekülü) RA'de üretilir ve anjiyogenezin başlamasına katkıda bulunurlar. Aynı zamanda platelet faktör 4 ve trombospondin gibi antianjiyogenetik faktörler de RA sinovyumunda salgılanır. Sinovyumda damar proliferasyonu proanjiyogenik faktörler ile ilişkilidir (38).

Hipoksiye cevapta hipoksi inducible faktör (HIF)'ler sinyal iletiminde görev alır. HIF'lerin uyarılması, proanjiyogenik faktörlerin upregülasyonuna neden olur. Böylece yeni damarlar oluşur ve oksijen ve besinler sağlanır (48). Sinovyal sıvıdaki VEGF salınımında predominant hücre monositlerdir. VEGF salınımı TGF-β izoformları, TNF-α ile up regüle olurken IL-4 ve IL-10 ile downregüle olur. İnflame RA ekleminde fazla miktarda bulunan makrofaj, monosit, sinovyal fibroblastlar, VEGF, IL-6 ve TNF-α salımından en fazla sorumlu olan hücre gruplarıdır. İmmünohistokimya yöntemleri ile VEGF'ün RA sinovyumunda, osteoartrit (OA) ve nonartritik sinovyal dokulara göre çok daha fazla üretildiği gösterilmiştir (49).

SCUBE: Signal Peptide-CUB-EGF Domain-containing Protein

Anjiyojenez ile ilişkili sinyal sistemiyle etkileşimi doğrulanmış yeni bir küçük protein ailesi olan SCUBE proteinleri mevcuttur. SCUBE [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein] yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir. SCUBE, EGF süper ailesinin içindedir. SCUBE 1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur (51).

Etkisi ve biyolojik fonksiyonu hakkında bilinenler azdır. Bu güne kadar 3 farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE 1, SCUBE 2 ve SCUBE 3 olarak isimlendirilmiştir. SCUBE genlerin, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında ekstremite tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokulardan ekspresyonu

gösterilmiştir. Embriyonik ekspresyona ek olarak, SCUBE 1'in endotel ve plateletlerde eksprese olduğu bulunmuştur (50). Yeni küçük protein ailesi olan SCUBE proteinlerinin anjiyogenez ilişkili sinyal sitemi ile bağlantıları doğrulanmıştır. Anjiyogenez, kemik ve kıkırdaklarda kalıcı hasar ve sinovyal pannus oluşması ile sonuçlanan özellikle romatoid artritin sinovyal mikroçevresinde etkilidir. Sinovyal anjiyogenez RA'in inatçı hasarı ve kronik zararı için temel nedeni olarak kabul edilir (4). Sinovyal anjiyogenez patomekanizması araştırılarak RA'in vasküler hedefli tedavisinde ümit verici potansiyel sağlanabilir.

EGF ve CUB domaini içeren diğer proteinler gibi gelişim, organogenez ve morfogenez dallanmasında rol alır. Hücre yüzey ve salgılanabilen diğer glikoproteinler gibi SCUBE, yüksek seviyede çok kanlanan dokularda ve primer osteoblast ve kemiklerde eksprese olur.

SCUBE inflamasyon ve hipoksi gibi anjiyogenez ile ilişkili mikroçevre altında up-regüle edilebilir (5,6) SCUBE üyelerinin RA sinovyal mikroçevrede up-regüle olabileceği ve sinovyal anjiyogenezin desteklenmesinde önemli rol oynayabileceği hipotez edilmiştir. SCUBE 1, SCUBE 2 ve SCUBE 3'ün BMP2/TGFb/Hh sinyal ağı üzerinde proanjiyogenik faktör olarak görev alabileceği, bu nedenle, SCUBE üyelerinin RA'in anti-anjiyogenez tedavisi için ideal vasküler hedef olabileceği hipotez edilmiştir. RA ve kanser gibi inflamasyon ile ilişkili hastalıklarda potansiyel rolü olduğunu düşündürecek şekilde SCUBE miktarı ve fonksiyonu değişebilir. Aslında, SCUBE 1 ve SCUBE 2 inflamatuar uyaranlara dinamik cevap verirler. In vitro, kültüre göbek damarı endotelyal hücrelerin IL-1β ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinler ile uyarılması altında, SCUBE 1 ve SCUBE 2 salgılanması yükselir ve daha sonra düşer. In vivo çalışmada, lipopolisakkarit enjeksiyonu ile SCUBE 1 ve 2 ekspresyonunun başında en düşük seviyeye azalma ve daha sonra normal seviyenin kazanılması gibi dinamik yanıtı gösterilmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki her iki SCUBE 1 ve SCUBE 2 genleri de inflamatuar aktiviteler ile derin ilişkilidir. Enflamatuar koşullar altında, SCUBE 1 ve SCUBE 2 ekspresyonu endotel hücrelerde inhibe olmakta ancak serumda büyük ölçüde artmaktadır (5) . Yeni bir trombosit türevli protein ve yapışma molekülü olan SCUBE, tüp şeklindeki hücre çoğalması ve reepitelizasyonu kolaylaştırma gibi anjiyogenez ile ilişkili bazı etkiler gösterir (6). SCUBE 1 ve 3'ün zorunlu yardımıyla,

SCUBE 2 Dispatched A (DispA) dan transfer edilen ikili lipid-modifiye hedgehog'un (Hh) kuvvetlendirilmesinde, çözünürlüğünü geliştirip Hh salgılanmasını arttırarak merkezi rol oynar. Bu bulgular, SCUBE'lerin inflamatuar anjiyogenezi kolaylaştırmada genel bir rol aldığını ve RA'in antiromatizmal tedavisinde ideal vasküler hedef olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Bu moleküller inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır. EGF benzeri tekrarlar yapışkan etkileşime aracılık eder. SCUBE 1'in yeni platelet endotelyal adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir (52). SCUBE proteinleri Hashimatoya bağlı hipotiroidili hastalarda, kolorektal kanserli hastalarda, gastrik kanserli hastalarda, hemodializ hastalarında bakılmıştır. Hipotiroidili hastalarda SCUBE 1' in trombosit aktivasyonu, endotelyal disfonksiyon artışı, kardiovasküler risk değerlendirmesinde etkili olabileceğini bulmuşlardır. Kolorektal kanserli hastalarda SCUBE 2'nin daha az rekürrens ve daha iyi survey ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Gastrik kanserli hastalarda SCUBE 1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Hemodializ hastalarında SCUBE 1 düzeyinin anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır.

2.5. RA Klinik Özellikleri

RA karakteristik olarak yavaş başlangıçlı, artan tarzda eklem ağrısı, tutukluk ve birden çok eklemi etkileyen şişlik şeklinde ve sıklıkla simetrik biçimde ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %30'unda ise RA ani başlangıçlı olabilir. Bu biçim, sıklıkla daha ileri yaştaki hasta grubunda görülmektedir ve sistemik ve miyaljik semptomlar daha ön plandadır. El ve ayaklarda diffüz ödem görülebilir. Bazı hastalarda ise RA, intermitant başlangıç ve kendini günler veya haftalar içinde sınırlayan akut epizodlar şeklinde başlayabilir ve bu hastaların 2/3'ü daha dirençli ve yıkıcı eklem hastalığına ilerleyebilir.

RA, tipik olarak el ve ayak küçük eklemlerini etkilemektedir, bunu el ve ayak bilekleri, dirsekler, omuz ve dizler takip etmekle birlikte hemen hemen tüm eklemler

etkilenirler. Servikal omurga olguların %30-50'sinde izole olarak tutulabilmekle birlikte aksiyel eklem tutulumu daha azdır.

Krikoaritenoid eklem tutulumu ses kısıklığı ve stridora neden olurken, temporomandibular eklem tutulumu ise ağız açıklığında azalmaya neden olabilmektedir (53).

Eklem Dışı Tutulum

RA seyri sırasında eklem dışı tutulum hastaların %17,8–40,9'ında gelişir ve artmış morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir (54-57). Ateş, asteni ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir.

Tablo 5. RA'in Eklem Dışı Tutulumu

Tutulum	
Cilt	Subkutan nodüller Kutanöz vaskülit Raynauld fenomeni
Pulmoner sistem	Pulmuner nodüller İnterstisyel akciğer hastalığı Pulmoner fibroz Plörit Bronşiolitis obliterans
Kalp	Perikardit Myokardit veya endokardit Aritmiler, iletim defektleri Kalp kapak hastalıkları Koroner arterit
Sinir sistemi	Mononöritis multipleks Tuzak nöropatileri Duysal periferik nöropati Santral sinir sistemi vasküliti
Göz	Sklerit/episklerit Retinal vaskülit Keratokonjonktivitis sikka
Hematolojik tutulum	Felty Sendromu
Böbrek	Glomerülonefrit İnterstisyel nefrit Sekonder amiloidoz
Hepatik	Artmış karaciğer enzimleri

2.6. Laboratuvar

ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) ve CRP (C-Reaktif Protein)'de yükseklik, trombositoz, ılımlı normokrom normositer veya mikrositer anemi, RF (hastaların %70-80'i) ve anti-CCP pozitifliği (hastaların %80-90'ında) ve poliklonal gamopati gözlenebilir (58).

RA için yüksek afinite gösteren anti-CCP antikorların hem tanı hem de tedavide yeri vardır ve daha kötü prognozlu hastalık için prediktör olduğu gösterilmiştir (22).

Anti-CCP ve RF, RA'in klinik başlangıcının 10 yıldan fazla bir zaman öncesinde bile gelişebilir (30).

Sinovyal sıvı saman renginde ve hafif bulanıktır. Lökosit sayısı 5,000-25,000 hücre/mm3 olup en az %50'si polimorfonükleer lökositlerdir.

Sinovyal sıvı kültürü ve sıvının gram boyaması ise negatiftir (58).

2.7. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinde meydana gelen son yıllardaki teknolojik ilerlemelere kadar RA tanısının konulması ve prognozun değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografiler altın standart olarak kabul edilmekteydi (59-60). Ancak radyografilerin erken dönemde kemik hasarın saptanmasındaki yetersizliği ve sinovyum ve yumuşak dokuların ayrıntılı değerlendirilememesi nedeniyle özellikle erken RA'li hastaların değerlendirilmesinde muskuloskelatal ultrason (MSUS) ve MR (Manyetik Rezonans) yöntemlerinin kullanımı klinik pratikte giderek yaygınlaşmaktadır (59-61).

MR ve ultrason (US) gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin özellikle erken dönem eroziv hastalık ve yumuşak doku patolojisi için duyarlılığı yüksektir. US, yumuşak doku patolojilerinin değerlendirilmesi, erken eroziv hastalığın saptanması ve aspirasyon ve eklem içi ilaç uygulaması için kılavuz olarak kullanılmaktadır (62).

2.8. Tanı

RA klasifikasyonunda uzun yıllar 1987 ACR Kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterler:

- En az bir saat süren ve en az altı haftadır devam eden sabah tutukluğu,
- Üç veya daha fazla eklemde en az altı haftadır devam eden şişlik,
- En az altı haftadır el bileği, metakarpofalangeal (MKF) veya proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerde şişlik,
- Simetrik eklem şişliği,
- El grafilerinde erozyon ve kemiklerde dekalsifikasyonu içeren RA için tipik değişiklikler,
- Subkutan romatoid nodüller,
- Romatoid faktör (RF) veya anti-sitrüline peptid/protein antikorları,
- Yüksek akut faz reaktanları (ESH ve CRP) (53, 55, 63, 64).

Erken RA'li hastaların saptanmasında 1987 ACR tanı kriterlerinin düşük sensitivitesi nedeniyle 2010 yılında yeni RA kriterleri oluşturulmuştur (65).

Bu kriterlerin kullanılması için ilk koşullar; en az bir eklemde sinovitin objektif varlığı ve sinoviti açıklayan daha iyi alternatif bir tanının olmamasıdır.

ACR / EULAR 2010 Kriterleri: (RA tanısı için 6/10 puan gereklidir)

1) Eklem tutulumu (0-5):

- 1 orta-büyük eklem (0) ,
- 2-10 orta-büyük eklem (1),
- 1-3 küçük eklem (2),
- 4-10 küçük eklem (3),
- 10'dan fazla eklem (en az biri küçük eklem) (5),

2) Seroloji (0-3):

- Negatif RF ve negatif anti-CCP (0),
- Düşük pozitif RF veya düşük pozitif anti-CCP (2),
- Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif anti-CCP (3),

3) Akut faz reaktanları (0-1):

- Normal CRP ve normal ESH (0),
- Anormal CRP veya anormal ESH (1),

4) Semptom süresi (0-1):

- 6 haftadan az (0),
- 6 haftadan fazla (1),

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Kronik, ilerleyici ve sistemik bir hastalık olan RA'de hastalık aktivitesini değerlendirmek amacı ile çeşitli hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir. Hastalık aktivitesini standardize bir yaklaşım kullanarak izlemek için Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (EULAR), Amerikan Romatizma Cemiyeti (ACR), World Health Organization/International League of Associations for Rheumatology (WHO/ILAR) tarafından birleşik indeksler tanımlanmıştır (66, 67).

Temel Ölçümler: RA'de değerlendirme esas olarak eklem inflamasyonuna dayanır. Hekim değerlendirmeleri şiş ve hassas eklem sayısı ile beraber global değerlendirmeleri (sağlık durumu ve hastalık akitivitesi gibi) içerir. Standart eklem değerlendirmesi el, üst ekstremite ve dizleri içine alan 28 ekleme odaklanmıştır. Ayak eklemleri bunun dışında tutulmuştur. Laboratuvar ölçümleri ise ESH, CRP veya her ikisini birden içermektedir. Hasta temelli ölçümlerde ise hastaya sorularak ağrı derecesi, hastanın hastalığını global değerlendirmesi ve hastanın özürlülüğünü değerlendirilir.

Birleşik Değerlendirmeler: Bireysel değerlendirmelerin birleştirildiği bu değerlendirme ölçekleri klinik deney ve gözlemsel çalışmalarda sıklıkla kullanılır.

ACR İyileşme Kriterleri: ACR iyileşme kriterleri; duyarlı ve şiş eklem sayısı ve hasta ve doktorun global değerlendirmesini, ESH, ağrı ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)'ı içerir. Bu değerlendirilen 7 kriterin 5'inde %20 (ACR20), %50 (ACR50) ve %70 (ACR70) iyileşmeyi değerlendirir (68).

Hastalık Aktivite Skoru (DAS28): DAS28, hekimin eklemleri değerlendirmesi, hastanın hastalık aktivitesini genel değerlendirmesi ve inflamasyonun laboratuvar belirteçlerini (CRP veya ESH) içeren ağırlıklandırılmış çok yönlü bir ölçümdür. Muayenede, hekim tarafından el küçük eklemleri, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve dizleri içeren 28 eklemdeki şiş ve duyarlı eklem sayısı belirlenir. Skor kompleks bir formülle elde edilir. DAS28 skoru ilk klinik vizitte hastalık aktivitesini derecelendirebilir ve takip eden vizitlerde de karşılaştırma

için kullanılabilir (69). DAS28 teorik olarak 0-10 arasında bir değer alabilir. 5,1'in üzerindeki DAS28 skoru yüksek hastalık aktivitesini gösterirken, 3,2'nin altı düşük hastalık aktivitesine işaret eder (70).

Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (Simplified Disease Activity Index-SDAI): RA'in hastalık aktivitesini değerlendiren klinik pratikte geçerliliği gösterilmiş bir diğer ölçümdür. SDAI, şiş ve hassas eklem sayıları (DAS28'deki 28 eklem) ile hasta ve hekim global değerlendirmesi ve CRP'nin toplanması ile elde edilir. Değerlendirme yeterliliği DAS28'e benzerdir.

Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI- Clinical Disease Activity Index): CDAI, SDAI'den de daha fazla basitleştirilmiş bir skordur. Şiş ve hassas eklem sayısı, hasta ve hekimin global değerlendirmesinin toplamı ile elde edilir. DAS 28 ve SDAI'den farklı olarak CDAI, ESH ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerini içermez. Bu da hekimin hastalık aktivitesini hızlıca belirlemesine yardımcı olur ve hastayla karşılaşma sırasında hekimin tedavi kararını verebilmesine olanak sağlar. SDAI'ye benzer biçimde klinik pratikte performansının iyi olduğu bildirilmiştir.

Global Artrit Skoru (GAS): 28 eklemdeki hassasiyet, modifiye sağlık değerlendirme anket skoru ve hastanın belirttiği ağrı ile elde edilir. SDAI ve DAS28 gibi diğer ölçümlerle korele olduğu gösterilmiştir.

Sağlık Değerlendirme Anketi-Sakatlık İndeksi (HAQ-DI): Hasta temelli ölçümdür. 8 kategorideki 20 maddeden oluşur: giyinme/genel bakım, hijyen, oturup/kalkma, yemek yeme, yürüyüş, uzanma, kavrama ve genel günlük aktiviteler. Hastalık aktivite belirteçlerinden olmamasına rağmen, hastanın fonksiyonel durumu hakkında hekime önemli bilgiler sağlayabilir (69).

Bunların dışında Patient Activity Scale [PAS] scores, Routine Assessment of Patient Index Data [RAPID] scores, Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index 5, Chronic Arthritis Systemic Index de kullanılabilmektedir (71).

Romatoid artritte asıl hedef olan kalıcı remisyonu sağlamak için standart bir tedavi olmamakla birlikte tedavide sıklıkla hekimlere yön gösterici olan ACR 2008 ve EULAR 2010 tedavi kılavuzları kullanılmaktadır (72, 73). Ayrıca Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) de, EULAR 2010'da yer alan RA tedavi önerilerini baz alarak ve uzman görüşlerine de yer vererek Türkiye'deki RA tedavisine yönelik önerileri oluşturmuştur (74).

Romatoid artrit tedavisi üzerinde son yıllarda birçok araştırma yapılmıştır ve halen yapılmaktadır. Hastalık aktivitesinin izlenmesi, radyolojik bulguların değerlendirilmesi ve fonksiyonel durum açısından kullanılan ölçütler tedavi seçimi açısından önemlidir. Hastalığın mümkün olduğunca erken dönemde kontrol altına alınması ve ilaç toksisiteleri göz önünde bulundurularak seçim yapılır. Tedavi ile ağrı ve semptomların ortadan kaldırılması veya azaltılması, eklem hasarının önlenmesi, oluşan deformitelerin düzeltilmesi, fonksiyonel durumun ve yaşam kalitesinin artırılması hedef alınmaktadır.

2.9. Tedavi

RA'de tedavi nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır.

Nonfarmakolojik Tedavi

Romatoid artrit tedavisi için eğitim en önemli başlangıç basamağı olup hastalara hastalığın seyri, remisyonu, aktivitesi, kullanılan ilaçlar, ilaçların etkinliği ve olası yan etkileri, fiziksel tedavi ve rehabilitasyonun gerekliliği, hastalığın sıkı takibinin önemi gibi birçok konuda bilgi verilmelidir.

Yorgunluk RA hastalarında sık rastlanan bir semptom olduğundan genel olarak istirahatin tedavinin önemli bir kısmını oluşturduğu, ayrıca artritli eklemin de istirahatinin gerekliliği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Eklemlerde oluşan ağrı ve tutukluk nedeniyle hastalar egzersizden kaçınmakta ve bu durum eklem hareketlerinin kısıtlılığına, kontraktürlere ve kas gücü kaybına veya atrofisine neden olabilmektedir. Her hastaya yönelik hastalığın bu gidişatını engellemek ve fonksiyonelliği arttırmak için düzenli egzersizler önerilmelidir.

Ağrının kontrolü, inflamasyonun baskılanması, eklem fonksiyonelliğinin korunması ve arttırılması için gerektiğinde çeşitli fizik tedavi modaliteleri ve fizyoterapist eşliğinde egzersiz programı uygulanmalıdır.

Hastalar özellikle üst ekstremite aktiviteleri, yardımcı cihaz ve splintlerin kullanımı için iş uğraşı terapistine yönlendirilmelidir.

Anoreksiya ve kötü diyet alışkanlığı hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğinden hastalar kilo kontrolü ve düzenli beslenme hakkında bilgilendirilmeli ve gerekli durumlarda diyetisyene yönlendirilmelidir.

Hastalar hem hastalığın kendisi hem de tedavi için kullanılan glukokortikoidler sonucu gelişebilecek osteoporoz açısından bilgilendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Artmış kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle hastalar sıkı takip edilmeli, sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, sedanter yaşam gibi olumsuz etkenlerin ortadan kaldırılması için öneri ve yönlendirmeler yapılmalıdır. Canlı aşılar dışında, uygun aşılama yapılmalıdır (75).

Farmakolojik Tedavi

Hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçlar RA'in farmakolojik tedavisinin bel kemiğini oluşturmaktadır. Eklem hasarının radyolojik sonuçları (erozyonlar ve eklem aralığında daralma) üzerine olumlu etkiye sahip anti-romatizmal ilaçlar "hastalık modifiye edici" (DMARD) olarak nitelendirilebilir. Sentetik DMARD'lardan RA tedavisinde en sık kullanılanlar; konvansiyonel DMARD olarak geçen MTX, sulfasalazin, leflunomid ve hidroksiklorokin ve hedefe yönelik DMARD olarak geçen tofacitinib'tir. Günümüzde risk/yarar oranının tercih edilebilir olmamasından dolayı azatiopürin, altın, minosiklin, siklosporin ve D-penisilamin gibi ajanlar ise nadiren kullanılmaktadır.

DMARD'ların yararları; eklem tutulumunun bulgu ve semptomlarının kontrolü, fonksiyonel durumda ve yaşam kalitesinde düzelme ve erozyonların radyolojik kanıtlarının gecikmesidir. Sentetik DMARD'ların erken ve uygun kullanımları ile hastaların önemli bir kısmında remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde edilebilir. Bu sebeple sentetik DMARD'lar romatoid artritin farmakolojik tedavisinde ilk basamak olarak kabul edilmektedir ve eklem hasarını kontrol etmek, sakatlığı önlemek için tanı konulduktan sonra tüm hastalara olabildiğince erken başlanmalıdır (76).

Sentetik DMARD'larla tedavi hedefine ulaşılamayan hastalarda ise biyolojik DMARD'lara geçilmesi önerilmektedir. Biyolojik DMARD'lardan TNF-α

antagonistleri olan infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab ve certolizumab günümüzde RA tedavisinde tüm dünyada geniş ölçüde kullanılmaktadır (77).

RA tedavisinde kullanılan diğer anti-TNF dışı biyolojik ajanlar; B hücre-hedefli tedavi rituksimab, T hücre-hedefli tedavi abatacept ve IL-6'yı bloke ederek etki gösteren tosilizumab'dır (78).

Sentetik ve biyolojik DMARD'ların kullanılmasına yönelik EULAR tarafından 2013 yılında güncellenmiş tedavi önerileri yayınlanmıştır. Bu öneriler temel olarak remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde etmeyi hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmada romatolog ve hasta arasında tedavi kararlarının ortak olarak alınması yaklaşımı benimsenmiştir. 2010 EULAR önerilerinden farklı olarak janus kinaz inhibitörü olan oral ajan tofasitinib ve anti-TNF biyo-eşdeğerleri de yeni önerilerde tedavi seçenekleri arasındadır (79, 80).

RA'in sentetik ve biyolojik DMARD tedavisi için 2013 güncellenmiş EULAR önerileri:

1. Romatoid artrit tanısı konulur konulmaz DMARD'larla tedaviye başlanmalıdır.
2. Tedavi her hastada remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde etmeyi amaçlamalıdır.
3. Aktif hastalıkta izlem sık olmalıdır (her 1-3 ayda), eğer tedavinin başlanmasından sonraki 3. ayda düzelme izlenmemişse veya 6 ayda tedavi hedefine ulaşılamamışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.
4. Aktif RA'li hastalarda MTX ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.
5. MTX'ın kontrendike olduğu durumlarda (veya erken intolerans gelişirse) sulfasalazin veya leflunomid ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.
6. DMARD kullanmamış hastalarda, glukokortikoidlerin eklenmesine bakılmaksızın, sentetik DMARD'larla monoterapi veya kombine tedavi kullanılmalıdır.
7. Düşük doz glukokortikoidler 6 aya kadar başlangıç tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmeli (bir veya daha fazla sentetik DMARD'la kombinasyon halinde) ancak klinik olarak mümkün olabildiğinde hızla azaltılmalıdır.

8. İlk DMARD stratejisi ile tedavi hedefi elde edilemediyse kötü prognostik faktörlerin yokluğunda, başka sentetik DMARD'a geçiş düşünülmeli, kötü prognostik faktörlerin varlığında ise biyolojik DMARD eklenmesi düşünülmelidir
9. MTX ve/veya diğer sentetik DMARD'lara yetersiz yanıt veren hastalarda biyolojik DMARD'lar (TNF inhibitörleri, abatasept veya tosilizumab ve belirli koşullarda rituksimab) MTX ile beraber başlanmalıdır.
10. Eğer ilk biyolojik DMARD başarısız olursa hastalar başka bir biyolojik DMARD ile tedavi edilmelidir.
11. Biyolojik ajanlar başarısız olduğunda Tofasitinib (Janus kinaz inhibitörü) düşünülebilir.
12. Eğer glukokortikoidler azaltılarak kesildiğinde hasta persistan remisyonda ise ve özellikle sentetik DMARD'lar ile kombine kullanılıyorsa biyolojik DMARD'ların kesilmesi düşünülebilir.
13. Kalıcı uzun süreli remisyonda olan hastalarda, hasta ve hekimin ortak kararı ile sentetik DMARD'ların dozunda dikkatli azaltma düşünülebilir.
14. Tedavinin düzenlenmesinde hastalık aktivitesinden ayrı olarak yapısal hasarda ilerleme, komorbiditeler ve güvenlik sorunları da dikkate alınmalıdır (79).

Tedaviye Yanıt ve Remisyon Kriterleri

Tedaviye yanıt ve remisyonu değerlendirmek amacıyla daha önce bahsedilen DAS-28, SDAI, CDAI, RAPID-3, PAS, PASI kullanılabileceği gibi ACR tedaviye yanıt kriterleri, ACR ve ACR/EULAR remisyon kriterleri de sık kullanılmaktadır. ACR tarafından kullanılması önerilen tedaviye yanıt kriterleri;

- Şiş eklem sayısı
- Hassas eklem sayısı
- Hasta global değerlendirmesi
- Doktor global değerlendirmesi
- Ağrı (VAS)
- Fiziksel fonksiyon (HAQ)
- Akut faz reaktanları (AFR)

Bu kriterlerden ilk ikisinde mutlaka ve kalan 5 parametrenin en az 3'ünde %20 azalma olması ACR20 yanıtı olarak değerlendirilmektedir. ACR50 ve ACR70 yanıtları da benzer şekilde %50 ve %70'lik iyileşmeyi göstermektedir (81).

ACR/EULAR tarafından 2011'de geliştirilen remisyon kriteleri;

- Hassas eklem sayısı < 1
- Şiş eklem sayısı < 1
- CRP (mg/dL) < 1
- Hasta global değerlendirme < 1
- SDAI < 3,3

Hastaların ilk 4 kriteri ya da 5. kriteri taşıyor olması remisyonda olduklarını gösterir (82).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2015 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvuran Amerikan Romatizma Cemiyeti (ACR) 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı alan 106 hasta ve bu hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına benzer olarak seçilen 95 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (2014 tarihli etik kurul onayı protokol no 72) (Ek-1). Çalışmaya alınan hastalar eleme kriterlerine sahip olup olmadıkları değerlendirilerek oluşturuldu. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden yazılı onam formları alındı. Araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak ACR 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı almış olmak**,** 18 yaşından büyük olmak; araştırmaya dahil edilmeme kriterleri olarak 18 yaşından küçük olmak**,** Akut Koroner Sendrom**,** Ateroskleroz, Serebrovasküler Olay, Kalp Yetmezliği**,** Akut şiddetli enfeksiyon (akut pnömoni, yakın zamanda geçirilmiş major cerrahi)**,** Akut MI öyküsü (<3ay)**,** Kanser**,** Kronik Böbrek Yetmezliği**,** Kontrolsüz Hipertansiyon**,** RA dışı romatizmal hastalığın olması kabul edilmiştir.

Klinik ve Demografik Değerlendirme

Tüm hastalara ve kontrol grubuna yaş, boy, ağırlık, medeni durum ve eğitim durumunu içeren demografik verileri sorgulayan bir form doldurduldu. Boy ölçümleri santimetre cinsinden ve kilo ölçümleri kilogram cinsinden kayıt altına alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilo (kilogram)/boy (metre)^2 formülü ile hesaplandı. Hasta grubunun DAS28, VAS, Hekim global değerlendirme, Hasta global değerlendirme skorları hesaplanıp kaydedildi. Hastaların ESH, CRP, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), hemoglobin (Hb), hemotokrit (Htc), Mean Corpuskuler Volüm (MCV), trombosit, lökosit (WBC) düzeyleri çalışıldı, hastaların hastalık tanı süresi, hastalık başlangıç süresi, eşlik eden kronik hastalıklar, şiş eklem sayısı, hassas

eklem sayısı, sabah tutukluğu ve süresi sorgulandı. Tüm bireylerin özgeçmişi sorgulanıp sigara içiciliği ve ilaç kullanım durumları kaydedildi.

Laboratuvar Parametreleri

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin brakial veninden alınan kan örnekleri antikoagülansız vakutainer tüplere aktarıldı. Tüpteki kan örnekleri oda sıcaklığında 10-15 dakika bekletilerek pıhtılaşması sağlandıktan sonra kan örneği 2000 g' de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri analiz edilinceye kadar –80 ^{0}C' de saklandı. Elde edilen serumlarda, SCUBE 1, SCUBE 3, VEGF, MMP-9 CD40 ligandı ve IL -6 seviyeleri ticari (enzyme-linked immunosorbent assay) ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırma laboratuvarlarımızın imkanları kullanılarak ölçüldü. Ölçümlerde örneklere ait renk şiddeti spektrofotometrik temele dayalı olarak belirli bir dalga boyunda verdikleri absorbanslar VERSA max tunable mikropleyt okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Standart grafiğine göre örneklere ait konsantrasyonlar hesaplandı. Sonuçlar standartların konsantrasyon birimi ile ifade edildi.

3.2. Kullanılan Ölçekler

Hastalık Aktivite Skoru (DAS28)

DAS28 skoru RA hastalarında kullanılan ve bireyin o andaki hastalık aktivite durumunu gösteren bir belirteçtir. Ölçeğin hesaplanmasında kullanılan eklemler; omuz (2 adet), dirsek (2 adet), el bileği (2 adet), el PİF (10 adet), el MKF (10 adet) ve diz (2 adet) eklemleridir.DAS28 skorlamasında 28 eklemdeki şişlik ve hassasiyet, ESH değeri ve hastanın genel sağlık değerlendirmesi veya ağrı değerlendirmesi dikkate alınır. DAS28 (ESH), 0.56×√ (HES28) + 0.28×√ (ŞES28) + 0.014× HGD + 0.70×In (ESH) formülü ile hesaplanır. DAS28 değeri <2.6 olanlar remisyon, 2.6-3.2 arası olanlar düşük hastalık aktivite düzeyi, 3.2-5.1 arası olanlar orta hastalık aktivite düzeyi ve 5.1< olanlar yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirildi. DAS28 skoru hastanın takibinde, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde değerli ve güvenilir bir parametredir (102).

Visual Analog Skala (VAS)

10 cm.lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığının şiddetini değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki hastalık durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak hastaya işaretlettirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (0-100 mm) (105).

Hekim global değerlendirme

10 cm.lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığının genel durumunu değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki hastalık durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak hastaya işaretlettirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (0-100 mm) (105).

Hasta global değerlendirme

10 cm.lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığının genel durumunu değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki hastalık durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak hastaya işaretlettirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (0-100 mm) (105).

3.3. İstatistiksel Analizler

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç ve daha fazla bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Bu bağımsız gruplar arasında anlamlı fark saptandığında farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamaya yönelik post-hoc

bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson, uymuyorsa Spearman korelasyon testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 106'sı hasta 95'i kontrol olmak üzere toplam 201 kişi incelendi. Hastaların ortalama yaşı 52,42±13,80 yıl olup kontrol grubunun yaş ortalaması 53,80±10,17 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel fark yoktu (p=0.427)

Hasta grubunda 82 (%77.4) kadın, 24 (%22.6) erkek; kontrol grubunda 64 (%67.4) kadın, 31 (%32.6) erkek katılımcı mevcuttu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.113)

RA hastalarının demografik verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Demografik Özelliklerin Dağılımı

	RA n (%)	**Kontrol n (%)**	**P değeri**
Yaş	52,42±13,80	53,80±10,17	0.427
Cinsiyet Kadın Erkek	 82 (%77.4) 24 (%22.6)	 64 (%67.4) 31 (%32.6)	0.113
VKİ <24.99 25-29.99 30-34.99 >35	Hasta n (%) 30 (28.3) 38 (35.8) 35 (33.0) 3 (2.8)	Kontrol n (%) 17 (20.5) 33 (39.8) 30 (36.1) 3 (3.6)	0.467
Sigara hiç kullanmayan Kullanıp bırakan Güncel sigara içen	57 (%68.7) 13 (%15.7) 13 (%15.7)	66 (%62.3) 23 (%21.7) 17 (%16.0)	0.552
Ek hastalık olan Ek hastalık olmayan	41 (%38.7) 65 (%61.3)	24 (%28.9) 59 (%71.1)	0.161
DM olan DM olmayan	7 (%6.6) 99 (%93.4)	3 (%3.6) 80 (%96.4)	0.517
HT olan HT olmayan	39 (%36.8) 67 (%63.2)	22 (%26.5) 61 (%73.5)	0.179
VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma", kategorik değişkenler ise; "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur.			

RA hastalarının demografik verileri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. RA Hastalarının Klinik Özellikleri

	RA n (%)
Sabah tutukluğu süresi	
Sabah tutukluğu olmayan	63 (%59.4)
Yarım saatten az	24 (%22.6)
Yarım saat-2 saat arası	9 (%8.5)
2 saatten uzun	10 (%9.4)
Hastalık süresi	
3 yıldan az	25 (%23.6)
3-5 yıl	18 (%17)
5-10 yıl	26 (%24.5)
10-15yıl	28 (%26.4)
15 yıldan uzun	9 (%8.5)
İlaç türü	
Yeni tanı (hiç ilaç almamış)	7 (%6.6)
Tekli DMARD	14 (%13.2)
Çoklu DMARD	36 (%34)
Biyolojik tedavi	49 (%46.2)
MTX kullanımı	
Kullanan	60 (%56.6)
kullanmayan	46 (%43.4)
MTX şekli	
Oral	36 (%61.3)
Subcutan	24 (%38.7)
MTX dozu	
0	46 (%43.4)
10	32 (%30.2)
15	23 (%21.7)
20	5 (%4.7)
Steroid kullanan	76 (%71.7)
Steroid kullanmayan	30 (%28.3)
DAS28 Skoru	
<2.6	31 (%29.2)
2.6-3.2	11 (%10.4)
3.2-5.1	47 (%44.3)
>5.1	17 (%16.0)
RF negatif	28 (%26.4)
RF pozitif	78 (%73.6)
anti-CCP negatif	28 (%26.4)
anti-CCP pozitif	78 (%73.6)
Ek hastalık olan	65 (%34.4)
Ek hastalık olmayan	124 (%65.6)

%: Yüzde; DAS28: Hastalık Aktivite Skoru (Disease Activity Score); MTX:Metotreksat; RF: Romatoid faktör; anti-CCP: Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptit Antikoru; DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)

RA hastalarına ait laboratuar parametrelerinin sonucu Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. RA Hastalarının Laboratuar Değerlerinin Dağılımı

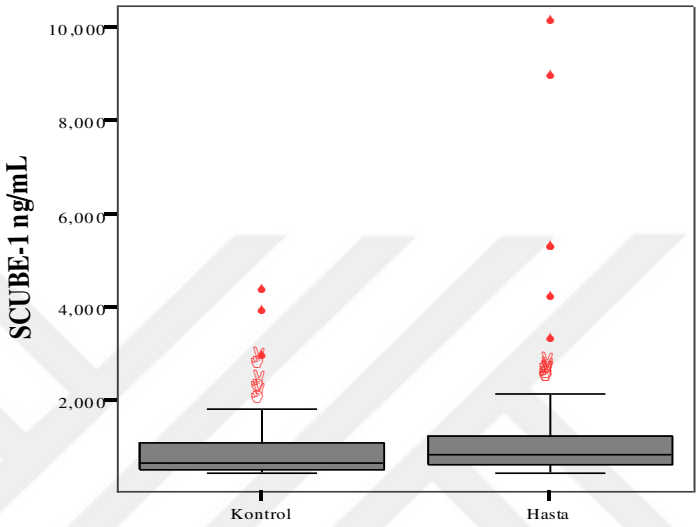
	RA (n=106)	
	ortalama±standart sapma	**(median)min-maks**
WBC (bin/µL)	7966±3002	7200 (3100-19600)
Hb (mg/dL)	12.49±1.56	12.45 (9-16)
Trombosit (bin/µL)	282.89±87.57	278 (138-671)
ALT (U/L)	20.63±17.13	15 (3-132)
AST (U/L)	22.08±8.88	20.50 (8-68)
Htc	37.54±4.23	37.50 (28.0-46.7)
MCV	91.99±61.30	86.9 (57.9-713.0)
RDW	15.30±2.21	14.85 (12.4-23.6)
ESH	24.22±19.57	19 (1-98)
CRP	1.31±2.54	0.37 (0.02-18.5)
DAS Skor	3.60±1.48	0.7-7.6 (3.54)
VAS	4.12±3.08	4.0 (0-10)
RF	150.27±204.93	53.15 (8-724)
Anti-CCP	90.05±81.68	71.65 (0-208)
Hb: Hemoglobin; Htc: Hemotokrit; MCW: Mean corpusculer volume; RDW: Red Cell Distribution Width; VAS: Vizüel Analog Skala; DAS28: Hastalık Aktivite Skoru (Disease Activity Score); ALT: Alanin aninotransferez; AST: Aspartat aminotransferaz; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; WBC: Beyaz küre; RF: Romatoid faktör; Anti-CCP: Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptit Antikoru (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide)		

Hasta ve kontrol grubunda bakılan parametrelerin kıyaslanması Tablo 9'da gösterilmiştir.

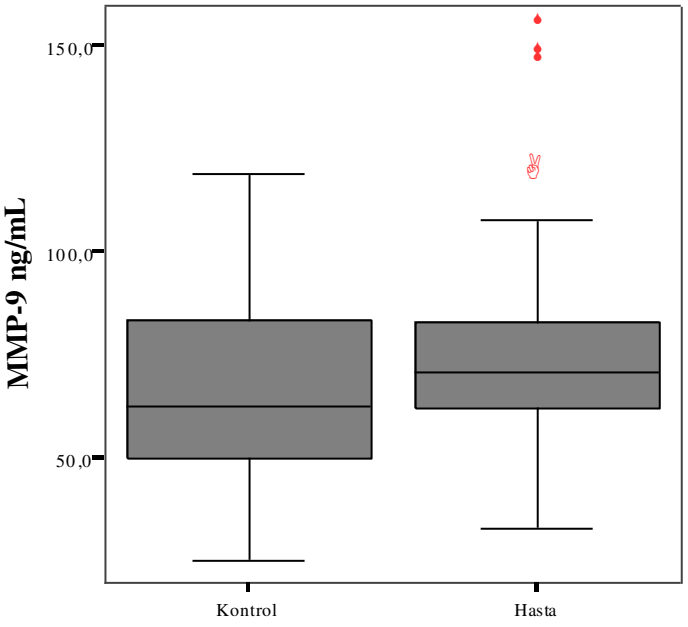
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda bakılan parametrelerin kıyaslanması

Parametre	RA (n=106)	Kontrol (n=96)	p değeri
SCUBE 1 ng/mL	1.28±1.41	0.94±0.67	**0.002**
SCUBE 3 ng/mL	2.94±3.97	2.6±3.0	0.842
VEGF pg/mL	285.7±285.2	244.3±117.3	0.838
MMP-9 ng/mL	72.6±21.1	65.0±21.3	**0.012**
CD40L ng/mL	6.87±4.85	4.54±2.56	**<0.001**
IL-6 pg/mL	5.33±6.08	34.2±64.2	0.743

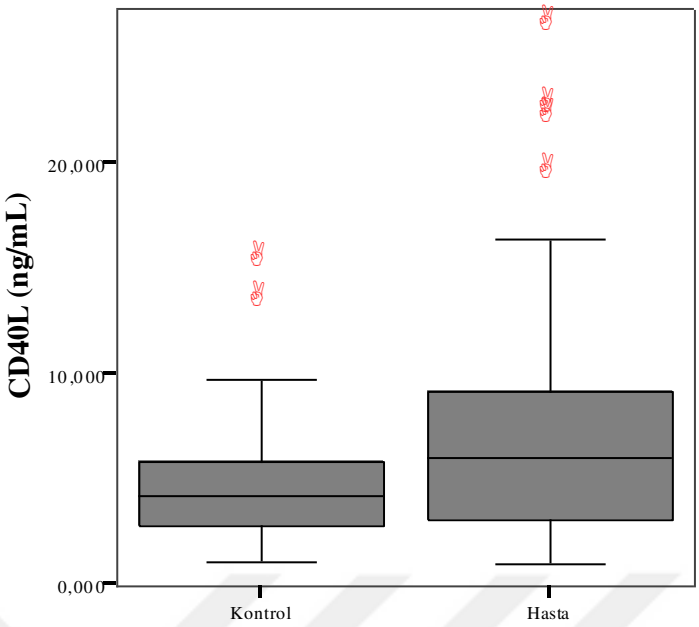
Araştırmaya dahil edilen RA hastaları ve kontrol grubu arasında SCUBE-1, MMP-9, CD40L değerleri açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). İncelenen RA hastalarının SCUBE 1, MMP-9, CD40L değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. SCUBE 3, VEGF, IL-6 değerleri de RA hastalarında yüksekti fakat fark anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$). (Tablo 4, Şekil 1-3).



Şekil 7. RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında SCUBE 1'in Dağılımı



Şekil 8. RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında MMP-9'un Dağılımı



Şekil 9. RA Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında CD40L'nin Dağılımı

Parametrelerin DAS alt gruplarına göre değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Parametrelerin DAS'a Göre Değerleri

DAS	SCUBE 1	SCUBE 3	VEGF	IL-6	CD40L	MMP-9
Remisyon	1.3±1.5	3.0±3.9	215.7±124.5	3.6±2.2	6.3±4.8	78.1±26.1
Düşük	1.3±1.0	3.3±4.4	369.1±469.6	3.9±1.8	7.6±6.2	68.9±13.9
Orta	1.3±1.5	3.2±4.5	263.4±226.9	5.1±3.6	7.0±4.9	69.9v20.4
Yüksek	1.1±1.2	1.8±1.5	421.0±428.5	9.9±12.8	7.0±3.9	72.2±15.3
P değeri	0.468	0.476	0.101	0.011	0.897	0.689

Bakılan parametreler ile DAS alt grupları arasında istatistikel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Sadece IL-6 değerleri arasında 4 grup arasında fark saptanmıştır.

Erken ve geç RA hastalarında parametrelerin kıyaslanması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Erken ve Geç RA Hastalarında Sonuçların Kıyaslanması

	RA (n=106)				
	Erken RA (<2 yil)		Geç RA (>2 yil)		p
	ortalama±standart sapma	median (min-maks)	ortalama±standart sapma	median (min-maks)	
SCUBE 1 ng/mL	0,887±0.334	0.78 (0.53-1.82)	1,41±1.59	0.88 (0.46-10.07)	**0.18**
SCUBE 3 ng/mL	3.554±5.381	1.88 (0.24-22.49)	2.74±3.44	1.89 (0.12-21.09)	
VEGF pg/mL	360.907±436.352	206.99 (61.5-1924,9)	262.50±217.54	216.98 (44.3-1747.3)	
MMP-9 ng/mL	73.34±20,45	74,24 (33.0-117.2)	72.32±21.35	70.28 (33.3-154.5)	**0.83**
CD40L ng/mL	6.84±4.70	6.42 (0.90-19.26)	6.88±4.92	5.92 (0.89-26.31)	**0.96**
IL-6 pg/ml	7.30±10.98	4.12 (1.43-55.67)	4.72±3.28	3.64 (1.41-16.74)	

Hastalar hastalık süresi 2 yıldan az olanlar erken RA, hastalık süresi >2 yıl olanlar geç RA olmak üzere sınıflandırıldı. Araştırmaya dahil edilen erken ve geç RA hastaları arasında SCUBE 1, MMP-9, CD40L, SCUBE 3, VEGF, IL-6 değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 5). Erken ve geç RA hasta grupları arasında fark yoktu.

Hastalık aktivitesine göre klinik özellikler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Hastalık Aktivite Durumlarına Göre Klinik Özellikler

	DAS 28'e göre hastalık aktivitesi			
Hastalık Aktivitesi	remisyon	düşük	orta	Yüksek
	ortalama±standart sapma	ortalama±standart sapma	ortalama±standart sapma	ortalama±standart sapma
Sigara kullanan Sigara kullanmayan	4 (%23.5) 27 (%30.3)	4 (%23.5) 7 (%7.9)	7 (%41.2) 40 (44.9)	2 (%11.8) 15{%6,9)
VAS	1.97^2,24	3.09±2.77	4.64±2,60	7,29±2.73
Erken RA Geç RA	5 (%20) 26 (%32.1)	2 (%8.0) 9 (%11.1)	10 (%40) 37 (%45.7)	8 (%32.0) 9 (%11.1)
Biyolojik İlaç Kullanmıyor Kullanıyor	 15 (%26.3) 16 (%32.7)	 5 (%8.8) 6 (%12.2)	 27 (%47.4) 20 (%40.8)	 I0 (%17.5) 7 (%14.3)
DMARD Kullanmıyor Kullanıyor	 0 (%0.0) 3I (%31.3)	 0 (%0.0) 1I{%1U)	 3 (%42,99) 44 (%44.4)	 4 (%57.1) 13 (%13.I)
MTX Hiç kullanmayan Önceden kullanmış Güncel kullanan	 2 (%18.2) 10 (%28.6) 19{%31.7)	 0 (%0.0) 3 (%8,6) 8{%13.3)	 5 (%45.5) 15 (%42.9) 27 (%45.Ö)	 3 (%36.4) 7 (%20.0) 6 (%10.0)
MTX doz 10 15 20	 11 (%34.4> 7<%30.4) 1 (%20,0)	 6 (%I8.8) 2 (%8,7) 0 (%0.0)	 I0 (%31,3) 13 (%56.5) 4 (%80.Ö)	 5 (%I5,6) 1 (%4.3) 0 (%0.0)
Steroid Hiç kullanmayan Önceden kullanmış Güncel kullanan	 1 (% 14.3) 11(%47.8) 19 (%25.0)	 0 (%0.0) 2 (%8.7) 9 (%11.8)	 2 (%28.6) 7 (%30.4) 38 (%50.0)	 4{%57.I) 3 (%I3.0) 10 (%13.2)
Steroid doz (mg) 2,5 5,0 7,5 10 15	 3 (%50.0) 9 (%21.4) 2 (%33.3) 2 (%lfi.7) 2 (%50.0)	 0 (%0.0) 4 (%9.5) 0 (%0.Ö) 2 (%16.7) 0 (%0.0)	 1 (%16.7) 25 (%59.5) 4 (%66.7) 6 (%50.0) 1 (%25.0)	 2 (%33.3) 4 (%9.5) 0 (%0.0) 2 (%16.7) 1 (%25.0)

Sigara içen hastalarda remisyon oranı %23.5 olup içmeyenlerde %30.3 olarak bulunmuştur. Sigara içmeyenlerde daha çok remisyon oranı saptanmıştır.

Hastalık aktivitesine göre hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 13. Hastalık Aktivite Durumlarına Göre Laboratuvar Özellikleri

	DAS 28'e göre hastalık aktivitesi			
	remisyon	düşük	orta	yüksek
	ortalama±standart sapma	ortalama±standart sapma	ortalama±standart sapma	ortalama±standart sapma
RF				
Negatif	10 (%35.7)	2 (%7.1)	14 (%50.0)	2 (%7.1)
Pozitif	21 (%26.9)	9{%11.5)	33 (%42.3)	15 (%19.2)
Anti-CCP				
Negatif	8 (%28.6)	2 (%7.1)	14 (%50)	4 (%14.3)
Pozitif	23 (%29.5)	99 (%11.5)	33 (%42.3)	13 (%16.7)
WBC (bin/µL)	7587±1974	7236±1902	8138±3576	8658±3402
Hb (mg/dl)	12.77±1.51	12.98±1.49	12.33±1.75	12.09±1.01
Htc	38.14±3.98	38.97±4.06	37.18±4.71	36.5±3.14
MCV	107.5±112.56	85.59±5.19	85.39±8.56	86.11±4.53
RDW	14.55±1.27	14.64±1.47	16.13±2.74	14.87±1.62
Trombosit (bin/µL)	266.6±58.92	272.5±85.71	289.9±91.32	299.7±119
ALT (U/L)	19.03±12.62	27.82±35.61	20.83±14.48	18.35±13.65
AST (U/L)	21.97±5.93	27.0±17.99	20.81±7.02	22.65±9.26
ESH (mm/saat)	9.9±7.11	24.27±14.84	25.5±16.65	46.6±23.42
CRP (mg/L)	0.43±0.33	0.90±0.89	1.07±1.54	3.82±5.13

Parametreler ile DAS ve seroloji ilişkisi Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. Parametreler ile DAS ve Seroloji İlişkisi

		DAS Skor	RF	CCP	SCUBE 1	SCUBE 3	VEGF	MMP-9	CD40L	IL-6
DAS Skor	r p	1.000 .								
RF	r P	0,126 0,199	1.000 .							
Anti-CCP	r p	-0,042 0.66	0,516** **0,000**	1.000 .						
SCUBE 1	r p	-0,110 0,26	0,199* **0,041**	0,107 0,276	1,000 .					
SCUBE 3	r p	-0,093 0,34	0,029 0,767	-0,123 0,208	0,078 0,269	1,000 .				
VEGF	r p	0,223* **0,02**	0,328** **0,001**	0,007 0,945	-0,082 0,250	0,065 0,358	1,000 .			
MMP-9	r p	-0,070 0,47	-0,031 0,754	-0,033 0,734	0,007 0,926	0,053 0,452	0,067 0,347	1,000 .		
CD40L	r p	0,064 0,517	0,300** **0,002**	0,209* **0,031**	0,121 0,091	0,073 0,308	0,219** **0,002**	0,177* 0.012	1,000 .	
IL-6	r p	0,358** **0,000**	-0,007 0,943	-0,074 0,452	0,296** **0,000**	0,062 0,385	0,020 0,779	-0,219** 0.002	0,017 0.817	1.000 .

DAS alt grupları arasında IL-6 yönünde anlamlı fark saptandı (p=0.011) , ancak bu anlamlılık gruplar arasındaki ikili karşılaştırmada grup1 ile grup 4 arasında saptandı (p=0.002).

Akut faz yanıtına ve serolojiye göre parametrelerin değerleri Tablo 15-17'de sunulmuştur.

Tablo 15. ESH normal ve yüksek olan hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

	ESH Normal	ESH Yüksek	P Değeri
SCUBE-1	1.036±0.685	1.57±1.92	0.075
SCUBE-3	3.245±4.566	2.58±3.14	0.701
VEGF	269.67±293.93	304.37±276.53	**0.043**
MMP-9	73.88±22.41	71.04±19.46	0.612
CD40L	6.78±4.82	6.98±4.93	0.852
IL-6	3.98±2.73	6.90±8.22	**0.001**

Tablo 16. CRP Pozitif ve Negatiflerin Karşılaştırılması

	CRP Negatif	**CRP Pozitif**	**p Değeri**
SCUBE-1	1.20±1.33	1.38±1.51	0.137
SCUBE-3	2.94±3.14	2.92±4.80	0.128
VEGF	256.72±245.31	319.44±324.90	0.113
MMP-9	72.17±22.85	73.03±18.97	0.528
CD40L	7.18±4.99	6.53±4.70	0.434
IL-6	3.98±2.92	6.89±8.15	**0.002**

Tablo 17. Seroloji Pozitif ve Negatiflerin Karşılaştırılması

	Seroloji pozitif	Seroloji negatif	P değeri
SCUBE 1	1.34±1.5	1.00±0.51	0.608
SCUBE 3	3.08±4.3	2.2±0.86	0.337
VEGF	299.7±306.5	212.7±101.4	0.411
MMP-9	71.4±19.5	78.8±27.6	0.280
CD40L	7.2±5.0	5.3±3.5	0.152
IL-6	5.4±6.5	5.2±3.3	0.793

Seroloji pozitif ve negatif olanlar değerlendirildiğinde sadece IL-6 da anlamlı fark saptandı

Tablo 18. Parametrelerin Erezyon Mevcudiyetine Göre Değerleri

	SCUBE1	SCUBE3	VEGF	IL-6	CD40L	MMP-9
Erezyon var	1.60± 2.02	1.92±1.80	305.85±347.92	7.65±10.39	6.46±4.48	66.28±16.49
Erezyon yok	1.16± 1.09	3.32±4.48	278.13±259.94	4.45±2.92	7.03±4.99	74.93±22.17
p	0.799	0.088	0.958	0.186	0.598	0.121

Hastalar erozyon olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldığında bakılan SCUBE 1, SCUBE 3, VEGF, IL-6, CD40L ve MMP-9 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış olup erozyon olan grupta daha yüksek değerler saptanmıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda RA hastalarında SCUBE 1, MMP-9 ve CD40L değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Hastalık aktivitesi ile ilişkisi tespit edilememiştir. SCUBE 1'in RA patogenezinde olası bir rolü görülmektedir.

Romatoid artrit immun hücrelerin sinovyal eklemlere infiltre olması sonucu sinovyal kalınlaşma, pannus formasyonu ve akabinde kemik ve kıkırdak yıkımı ile karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır. Anjiyogenez RA'de hastalık progresyonunda önemli bir marker olarak tanımlanmıştır.

RA'de sinovyal dokudaki proanjiyogenik faktörlerin bolluğu ile beraber RA'in karakteristiklerinden birinin neden neovaskülarizasyon olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Anjiyogenez şüphesiz en az inflame sinovyal dokudaki immun hücrelerin devamlı aktivasyonu kadar inflamasyonun kalıcı olmasına katkıda bulunur (83). Anjiyogenez, RA'in sinovyal mikroçevresinde lokal olarak artmıştır ve kalıcı hasar ve kronik zararın ana sebebi olarak düşünülmektedir. Bu yüzden sinovyal anjiyogenezin patomekanizmasını açıklamak RA'in vasküler hedefli tedavilerine katkı sağlayabilir. SCUBE [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein] yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir. SCUBE, EGF süper ailesinin içindedir. SCUBE normal durumlarda eksprese edilmez, ancak inflamasyon ve hipoksi durumlarında eksprese edilir. RA ve kanser gibi inflamasyon ile ilişkili hastalıklarda potansiyel rolü olduğunu düşündürecek şekilde SCUBE miktarı ve fonksiyonu değişebilir (4). Yeni bir trombosit türevli protein ve yapışma molekülü olan SCUBE ,tüp şeklindeki hücre çoğalması ve reepitelizasyonu kolaylaştırma gibi anjiyogenez ile ilişkili bazı etkiler gösterir (5). SCUBE düzeyinin iskemi, hipoksi ve kanser gibi durumlarda anjiyogenez ile ilişkili olarak arttığına dair veriler mevcuttur. Yalnız anjiyogenezin önemli olduğu inflamatuar hastalıklarda SCUBE düzeyi bakılmamıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda RA hastalarında SCUBE 1, MMP-9 ve CD40L değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. Hastalık aktivitesi ile sadece IL- düzeyini ilişkili bulduk. SCUBE 1'in RA'de anjiyogenezde olası bir rolü var gibi görülmektedir.

SCUBE çeşitli hastalıkların patogenezi ile ilişkili bulunmuştur. Bilir ve ark.'ı 90 Hashimato tiroiditli hasta ve 35 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada SCUBE 1 ve CD40L düzeyini ölçmüşlerdir. Hasta grubunda bu iki molekülün düzeyini istatistiksel olarak yüksek bulmuşlardır. Bu sonuç Hashimatoya bağlı Hipotiroidi hastalarında SCUBE 1 ve CD40L'ın trombosit aktivasyonu, endotelyal disfonksiyon artışı ve dolayısı ile kardiyovasküler risk değerlendirmesinde yararlı olabileceğini desteklemektedir (84). Song ve ark.'ı kolorektal kanserlerde SCUBE 2 ekspresyonunu araştırmışlardır. SCUBE 2 ekspresyonunu kolorektal kanserli hastaların klinik parametreleri ile ilişkili bulmuşlardır. SCUBE 2 pozitif tümörleri daha az rekürrens ve daha iyi survey ile ilişkili bulmuşlardır (85). Türkmen ve ark.'ı 24 deneysel hayvan modelinde yaptıkları çalışmada SCUBE kan düzeylerini arter ligasyonunu takiben 0. Saat-1. Saat-2. Saat.- 6. Saatte ölçmüşler ve zaman ilerledikçe SCUBE düzeylerinde artış saptamışlar ve bunu da beyin dokusundaki atrofinin yüzdesi ile karşılaştırmışlardır. İskemi arttıkça SCUBE düzeylerindeki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (r=0.744p=0.000). SCUBE 1'in akut iskemik stroke'lu hastalarda erken tanıda bir biyomarker olabileceğini önermişlerdir (86). Diğer çalışmalarında SCUBE 1 düzeylerinin akut mezenterik iskeminin erken tanısında ve hasar markerı olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (87). Ali ve ark.'ının yapmış olduğu hayvan modeli çalışmasında SCUBE 2'nin aterosklerozda yeni hedef molekül olabileceği ve Hh sinyal transdüksiyonu yoluyla aterosklerotik plak progresyonunda önemli bir rol oynayabileceğini önermişlerdir (88).

Menteşe ve ark.'ının yaptığı klinik çalışmada retrospektif olarak gastrik kanserli hastaların serumlarındaki SCUBE 1 düzeyleri değerlendirilmiş olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (P=0.0001) Metastaz olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır (P>0.05) (89).

Ulusoy ve ark.'ının yapmış olduğu klinik çalışmada 103 hemodializ hastası ve 21 kontrol hastasındaki pre ve post-hemodializ kanlarında SCUBE 1 ve CD40L düzeyleri ölçülmüş olup SCUBE 1 düzeyinin hemodializ sonrası anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (p=0.000). SCUBE 1 ve CD40L arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0.016 r=0.215) (90). SCUBE 1 düzeylerinin cinsiyet, kan basıncı, BUN, Kreatin, Htc, hsCRP, hemodializ membranı yüzey alanı, kan akış hızı, karnitinden anlamlı olarak etkilendiği saptanmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol

grubu arasında SCUBE ekspresyonunu etkileyebilecek olan yaş, cinsiyet, BKİ dağılımı, sigara, ek hastalık varlığı, DM, HT açısından anlamlı fark saptanmadı, bu özellikler açısından gruplar benzer dağılıma sahipti. Bu açıdan bakıldığında parametreleri etkileyebilecek olan başlıca faktörler dışlanmış oldu.

Fanlei Hu. ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hipoksi ve HIF-1 alfa RA'de inflamasyonu çalıştıran TLR-uyarılı doğal immun yanıtla bağlantıda fonksiyonu olabileceğini önermişlerdir (91). Bilir ve ark.'ı Hashimato tiroiditli hastalarda, Song ve ark'ı kolorektal kanserli hastalarda, Menteşe ve ark.'ı gastrik kanserli hastalarda, Ulusoy ve ark.'ı dializ sonrası hastalarda yukarıda belirtildiği gibi SCUBE düzeyini yüksek bulmuşlardır.

Yukarıda tartışıldığı gibi SCUBE'nin kanser patogenezinde, iskemi ve inflamasyonda olası bir rolü olabileceği gösterilmiştir. Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu proteinlerin anjiyogenezle ilişkili olduğu, bu nedenle de RA patogenezinde olası rolü olup romatizmal hastalıklarda hedef marker olabileceği hipotez edilmiştir (92). Bizde çalışmamızın sonucunda RA'li hastalarda özellikle SCUBE 1 düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk ve anjiyogenezde olası bir rolü olabileceğini gösterdik.

Bizim çalışmamızda SCUBE 1 düzeyleri ve CD40L arasında korelasyon saptanmamıştır. SCUBE 1 düzeylerinin RF ve IL-6 ile korelasyonu saptanmış olup anti-CCP, VEGF, CD40L, SCUBE 3, MMP-9, DAS skor, ESH ve CRP ile ilişkisi saptanmamıştır.

MMP-9 RA patogenezinde önemli bir markerdır. Uemura ve ark.'ının 206 RA hastası üzerinde yaptıkları çalışmada MMP düzeyi ile hastalık aktivitesi ve tedavi etkinliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 4 ay boyunca MTX monoterapisi ya da infliksimab+MTX tedavisi ile takip etmişlerdir. CRP ve ESH ile MMP düzeyleri korele bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda ise MMP-9 düzeyi ESH ve CRP ile korele bulunmamıştır. Tchetverikov ve ark.'ının yaptığı çalışmada makrofajlar tarafından üretilen MMP-9 serum seviyelerin RA hastalarında arttığı gösterilmiştir. 109 hasta 2 yıl boyunca median Sharp Skoru ile değerlendrilmiştir. MMP'lerin hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunmuştur, fakat hastalığın başlangıcında pro-MMP-3 seviyelerinin eklem hasarının progresyonunda prediktif olduğunu göstermişlerdir (94). Bizim çalışmamızda MMP-9 düzeyi ile hastalık aktivitesi

korele bulunmamıştır. Sadece RA hastalarında MMP-9 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Reinboldt ve ark.'ı yaptığı çalışmada MMP'ın proteaz olabileceğini ve platelet yüzeyinden CD40L ayrılmasında primer sorumlu olabileceğini hipotez etmişlerdir(95). Bizim çalışmamızda bulunan korelasyon da bu hipotezi desteklemektedir.

Hashizume ve ark.'ı yaptığı çalışmada yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronik asitin insan kondrositlerinde Ekstraselüler Regulated Kinases (ERK) inhibitörü mitojen-aktive protein kinaz fosfataz-1 (MKP-1)'i upregüle ederek IL-6'nın indüklediği MMP üretimini indüklediğini göstermişlerdir (96).

RA patogenezinde CD40L'ın rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Transmembran glikoproteinlerin tümör nekroz ailesinin üyesi olan CD40L, yeni aktive olmuş CD4+ T hücrelerin yüzeyinde hızlıca ve geçici olarak eksprese olur. CD40 RA sinovyal monositlerinden eksprese olur (97). RA sinovyal sıvıdaki mononükleeer hücrelerden TNF-α sekresyonu CD40L stimulasyonu ile arttırılır. CD40L ve CD40, monosit aktivasyonu ve dendritik hücre farklılaşması yanı sıra B hücrelerden Ig G üretimini indükler. MacDonald ve ark.'ının yapmış olduğu çalışmada CD40L'ın proinflamatuar etkilerinin çeşitliliği nedeni ile, bu molekülün romatoid sinovitin devamlılığında merkezi bir rol oynaması muhtemel görünmektedir (98). CD40L blokajının RA hastalığının modifiyesinde yüksek efektif olduğunu kanıtlayabilir. Bizim çalışmamızda da RA hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılmasında RA grubunda CD40L düzeyi yüksek bulunmuştur. Berner ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da CD4+T hücrelerinin üzerindeki, CD40L ekspresyonunun artışının aktif hastalıkla ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (99). Bizim çalışmamızda RA hastalarında CD40L düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilememiştir.

Gotoh ve ark'ının yaptığı çalışmada RA ve OA hastaların eklem kıkırdak örnekleri kullanılmıştır. RA hastalarının kondrositlerinde in vivo olarak CD40 ekspresyonu açığa çıkmıştır, OA hastalarında çıkmamıştır. CD40/CD40L etkileşimi kondrositlerde inflamatuar sitokinleri ve MMP ekspresyonunu arttırır. RA'de kıkırdak yıkım sürecinin içeriğine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (100).

Anjiyogenezde önde gelen markerlardan biri de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dür. Chakrabarti ve ark.'ının yaptığı çalışmada çevresel özelliklere

bağlı olarak VEGF-CD40L etkileşimin anjiyogenik ve inflamatuar süreci düzenleyebileceği ile ilgili yeni yolak açığa çıkarılmıştır (101). Harry ve ark.'ının yaptığı çalışmada VEGF/VEGF reseptör sisteminin anjiyogenez regülasyonunda en iyi tanımlanan sistem olduğunu göstermişlerdir. Soluble mediatörlere (sitokinler ve büyüme faktörleri gibi), hücre bağlanma uyarılarına (CD40L gibi) ve çevresel faktörlere (hipoksi gibi) cevap olarak hücrelerden geniş oranda VEGF eksprese edilir. Sonuç olarak, bu molekül fizyolojik ve patolojik anjiyogenez modulasyonunda vitaldir (102). Cho ve ark.'nın yaptığı çalışmada CD40/CD40L etkileşiminin VEGF üretimini artırarak romatoid sinovitte neovaskülarizasyonu içereceğini göstermiştir (103). Fakat bizim çalışmamızda RA hastalarında ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sadece DAS skor ile korelasyonu saptanmıştır. Tedavi edici birçok ilacın anjiyogenez üzerine de etkisi olduğundan bunun nedeni hastaların hepsinin tedavi altında olması olabilir.

Anjiyogenezde önemli sitokinlerden biri de IL-6'dır. Wei ve ark.'ının yapmış olduğu RA ile IL-6 ve TNF-α ilişkisine bakan metaanalizde 14 çalışmanın derlemesinde toplam 890 hasta ve 441 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. RA'li hastalarda kontrol grubuna göre IL-6 ve TNF-α seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur ve istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0.001$). Çalışmanın sonucunda IL-6 ve TNF-α seviyelerinin RA hastalık aktivitesinde ve ciddiyetinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir (104). Bizim çalışmamızda IL-6 RA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmamıştır ($p>0.05$). IL-6 hastalık aktivitesini gösteren DAS skoru ile ilişkili bulunmuştur ($r= 0.358$ $p=0.000$). Yine aynı şekilde inflamasyonda artan ESH ve CRP ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.001$, $p=0.002$). IL-6 ve SCUBE 1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır ($r=0.296$ $p=0.000$).

DAS'a göre bakılan parametrelerde sadece IL-6 ile korelasyon saptanmıştır. Bu ilişki hastaların aldığı tedaviye bağlı olabilir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri mevcut olmadığından DAS alt grupları ile ilişkileri saptanmamış olabilir.

DAS skor ile bakıldığında VEGF ve IL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri mevcut olmadığından DAS ile diğer parametrelerin ilişkileri saptanmamış olabilir. Daha önce bahsedildiği gibi Uemura ve ark.'ının yaptığı çalışmada CRP ve ESH ile MMP düzeyleri korele bulunmuştur

(93). Bizim çalışmamızda MMP hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunamamıştır. Berner ve ark.'ının yaptığı çalışmada CD40L ekspresyonunun artışının aktif hastalıkla ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (99). Bizim çalışmamızda RA hastalarında CD40L düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilememiştir. Harry ve ark.'ının yaptığı çalışmada VEGF'ün fizyolojik ve patolojik anjiyogenez modulasyonunda vital olduğunu önermişlerdir (102). Bizim çalışmamızda hem RA hasta grubunda yüksek bulunamamış, hem de hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilememiştir. Wei ve ark.'ının yaptıkları çalışmada buldukları gibi bizde IL-6 düzeyini hastalık aktivitesi ile korele bulduk.

Anjiyogenezin inhibisyonunun RA tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. RA tedavisinde kullanılan antiromatizmal ilaçların anjiyogenezi inhibe ettiğine dair veriler vardır. Litinsky ve ark.'ının yaptığı çalışmada leflunomid'in serum MMP-1, MMP-3, IL-10 ve IL-6 seviyelerini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (105). Bizde SCUBE 1'i RA ile ilişkili bulduk. SCUBE'nin RA tedavisinde yeni hedef molekül olabileceğini destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Wei ve ark.'nın yaptığı çalışmada yeni antiromatik ilaç olan T-614 (iguratimod) RA'li hastalarda eklem inflamasyonunu ve kıkırdak hasarını hafifletebilir. T-614'ün RA'li hastaların sinovial sıvılarından eksprese edilen IL-6'nın indüklediği RANKL/OPG, IL-17 ve MMP-3 üzerindeki rolünü test etmişlerdir. T-614 ile MTX karşılaştırılmıştır. T-614, RANKL ekspresyonunu azaltmıştır. Bu etki in vitro olarak MTX ile doğrulanmıştır. Aynı zamanda IL-17 ve MMP-3 mRNA ekspresyonunu da azaltmıştır (106).

Anjiyogenezin şiddetli olduğu dokularda proinflamatuar sitokin artışına bağlı olarak ölçülen radyografik hasarın daha belirgin olması beklenir. Bu amaçla, hastalık aktivitesinin indirekt göstergesi olan erozyon varlığına göre hastalar subgruba ayrıldığında SCUBE 1, SCUBE 3, VEGF, IL-6, CD40L ve MMP-9 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış olup erozyon olan grupta daha yüksek değerler saptanmıştır.

Tobon ve ark.'nın yaptığı çalışmada 500 hasta prospektif olarak izlenmiş olup erozyon ve total Sharp skoru belirleyicisi olması açısından bazal erozyon sharp skorunun, serolojik ACR kriterlerinin ve IL-6 düzeyinin etkili olduğunu bulmuşlardır (107). Bizim çalışmamızda erozyon olan ve olmayan hastalarda IL-6 düzeyi

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır, ama 2 grup karşılaştırıldığında erozyon olan hastalarda IL-6 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Karşılaştırmada fark saptanamamasının nedeni hastaların tedavi altında olmaları ve tedavi öncesi-sonrası değerlerinin olmaması olabilir.

Romatoid artritte hastalığın progresyonunda ve erozyonların gelişiminde bir risk faktörü olan anti-CCP antikorları RA'de kötü prognostik faktörlerden biridir (73). RA'li bireylerde anti-CCP antikorlarıyla ESH, CRP,VAS ve DAS28 skorları arasndaki ilişkiyi inceleyen Serdaroğlu ve ak.'nın yaptığı bir çalışmada anti-CCP antikorlarıyla bu belirteçler arasında korelasyon bulunamadığı tespit edilmiştir (108). Bizim çalışmamızda ise RA'lı hastalarda anti-CCP pozitifliği bakılan parametreler arasında RF ve CD40L ile ilişkili bulunmuş olup DAS skor ile ilişkisi saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda CRP normal ve yüksek olanlar değerlendirildiğinde sadece IL-6'da anlamlı fark saptandı. Hamakawa ve ark.'nın yaptığı 307 kontrol, 54 RA ve 17 OA'li hastada MMP-3 ve CRP seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. MMP-3 ile IL-8 arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada RF negatif olan hastalarda yüksek MMP-3 seviyeleri saptanmış olup, MMP-3'ün erken tanıda ve RA hastalarının tedavisinin takibinde kullanışlı olabileceğini önermişlerdir (109).

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup hastaların erken ve geç aşamada olmaları ve ilaç kullanmış olmalarıdır. Bakılan parametrelerin değeri tedavi almış olmakla birlikte değişebilir. Hastaların hepsi ilaç alırken çalışmaya dahil edilmiştir.

Bizim çalışmamız SCUBE 1'in RA'de anjiyogenezde yeni hedef bir marker olabileceğini gösteren ilk klinik çalışma olup bu konu ile ilgili daha ileri çalışmarın yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Romatoid Artritli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum SCUBE 1, CD40L ve MMP-9 seviyelerinde anlamlı olarak yükseklik olduğu ortaya konmuştur.
2. SCUBE-1'in RA patogenezinde olası bir rolü görülmektedir.
3. RA'li hastalarda bakılan parametreler ile hastalık aktşvştesi arasında ilişki bulunamamıştır.
4. Kötü prognostik faktörlerden biri olan Anti-CCP pozitifliği ile sadece CD40L düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır.
5. RA'li hastalarda RF pozitifliği ile serum SCUBE 1, VEGF ve CD40L düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
6. SCUBE 1 IL-6 ile doğru ilişkili, VEGF CD40L ile doğru ilişkili, MMP-9 CD40L ile doğru ilişkili IL-6 ile ters ilişkili saptanmıştır.
7. ESH pozitif ve negatif olanlar değerlendirildiğinde VEGF ve IL-6 da anlamlı fark saptandı
8. CRP pozitif ve negatif olanlar değerlendirildiğinde sadece IL-6 da anlamlı fark saptandı (p=0.002)
9. DAS alt grupları değerlendirildiğinde sadece IL-6 arasında fark saptandı.
10. Bu çalışma sonucunda; RA'li hastalarda serum SCUBE 1 düzeyinin hastalığın etyopatogenezinde önemli olabilecek yeni bir marker olduğu düşünülmektedir.
11. RA hastalarında SCUBE-1 değerleri ileriki dönemde tanı koymada yardımcı olabilir. Yalnız hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılması uygun görülmemektedir.
12. Ayrıca anjiyogenezi arttırarak eklemlerdeki inflamasyona katkıda bulunan bir molekül olduğunu düşünmekteyiz. Bu yeni molekülün inflamasyondaki rolünü araştırmak ve diğer hastalıklardaki rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sweney SE, Harris ED, Freistein GS,Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, et al. JR, *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2013: Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 1109 - 1136.

2. Korczowska I. Rheumatoid arthritis susceptibility genes: An overview. World J Orthop 2014; 5: 544–9.

3. Semerano L, Clavel G, Assier E, Denys A, Boissier MC. Blood vessels, a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine 2011;78:118–23.

4. Ashraf S, Mapp PI. Angiogenesis and the persistence of inflammation in a rat model of proliferative synovitis. Arthritis Rheum 2010;62:1890–8.

5. Yang RB, Ng CKD, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F , et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. J Biol Chem 2002;277:46364–73.

6. Zhuang J, Deane JA, Yang R-B, Li J, Ricardo SD. SCUBE1, a novel developmental gene involved in renal regeneration and repair. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1421–8.

7. Johnson JL, Hall TE, Dyson JM, Sonntag C, Ayers K, Berger S, et al. Scube activity is necessary for Hedgehog signal transduction in vivo. Dev Biol 2012;368:193–202.

8. Lin YC, Chen CC, Cheng CJ, Yang RB. Domain and functional analysis of a novel breast tumor suppressor protein, SCUBE2. J Biol Chem 2011; 286:27039–47.

9. Wu YY, Peck K, Chang YL, Pan SH, Cheng YF, Lin JC, et al. SCUBE3 is an endogenous TGF-beta receptor ligand and regulates the epithelial mesenchymal transition in lung cancer. Oncogene 2011;30:3682–93.

10. Verschueren PC, Lories RJ, Daans M, Theate I, Durez P, Westhovens R, et al. Detection, identification and in vivo treatment responsiveness of bone morphogenetic protein (BMP)-activated cell populations in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:117–23.

11. Soltanoff CS, Yang S, Chen W, Li YP. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2009;19:1–46.

12. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care 2012; 18: 295–302.

13. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. J Autoimmun 2010; 35: 10-4.

14. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. Semin Arthritis Rheum 2006; 36: 182–8.

15 Capkin E, Cakirbay H, Karkucak M, Topbaş M, Serdaroğlu M, Guler M, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the eastern Black Sea region of Turkey. Int J Rheum Dis 2010; 13: 380-4.

16 Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arikan V, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol 2005; 24: 212–4.

17. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews 2005; 4: 130–6.

18. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum 2011; 63: 633–9.

19. Lipsky PE. Romatoid artrit. (Özdemirel AE, Ataman Ş, Çeviri). Faucy AS, Harrison Romatoloji. 2014: İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 82-100.

20. Ogrendik M. Does periodontopathic bacterial infection contribute to the etiopathogenesis of the autoimmune disease rheumatoid arthritis? Discov Med 2012; 13: 349–55.

21. McCulloch J, Lydyard PM, Rook GA. Rheumatoid arthritis: how well do the theories fit the evidence? Clin Exp Immunol 1993; 92: 1–6.

22. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: Underlying evidence of ethnic differences. J Autoimmun 2009; 32: 158–62.

23. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 141–53.

24. Ergin S. Romatoid Artritte Etyopatogenez ve Patoloji. Ataman Ş, Yalçın P, Romatoloji. 2012: Ankara, MN medikal & Nobel Tıp Kitabevi. p. 457-469.

25. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2011; 365: 2205–19.

26. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 293–8.

27. Costenbader KH, Chang SC, Vivo ID, Plenge R, Karlson EW. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. Arthritis Res Ther 2008; 10: 1-12.

28. Ergin S. Romatoid Artrit. Beyazova M, Kutsal YG, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2011: Ankara: Güneş Kitabevi. p. 2199 - 2221.

29. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1488-92.

30. Boissier MC, Semerano L, Challal S, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction. Journal of Autoimmunity 2012; 39: 222–8.

31. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum 2006; 54: 38–46.

32. Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by a Proteus urinary tract infection. Apmis 2014; 122: 363-8.

33. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. Curr Rheum Rep 2014; 16: 1-7.

34. Berthelot JM, Goff BL. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. Joint Bone Spine 2010; 77: 537–41.

35. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009; 373: 659-72.

36. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogezi. Hamuryudan V, (ed). Romatoid Artrit. Ankara: Fersa Matbaasi, 8-15, 2002.

37. Fraser A, Fearon U, Reece R, Emery P. Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. Arthritis & Rheumatism 2001;44:2024-28.

38. Hoeben A, Landuyt B, Highley M S, Wildiers H. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Review, Pharmacol Rev 2004;56:549-580.

39. Koch AE. The role of angiogenesis in rheumatoid arthritis: recent developments. Review, Ann Rheum Dis 2000; 59: 65-71.

40. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Hertualla S,Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. Curr Rheum Rep 2014; 16: 1-7.

41. Paleolog ME, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. Review, Angiogenesis 1999; 2: 295-307.

42. Bottomley M J, Webb N J A, Watson C J, Holt P J L. Placenta growth factor (PLGF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from mononuclear cells and is co-expressed with VEGF in synovial fluid. Clin Exp Immunol 2000; 119:182-88.

43. Strunk J, Bundke E, Lange U. Anti-TNF-α antibody lnfliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. Rheumatol Int 2006;26: 252-56.

44. Bren E C. VEGF in Biological Control. Journal of Cellular Biochemistry 2007; 102: 1358-67.

45. Paleolog EM, Young S, Stark AC, McCloskey RV. Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor α and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:1258-65.

46. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2003;48:1521-29.

47. Yoo S A, Bae D G, Ryoo J W, Kim H R. Arginine-rich anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF-stimulated productions of TNF-α and IL-6 by human monocytes. The Journal of Immunology 2005; 174: 5846-55.

48. Gordon DA, Hastings DE, Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Sılman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 765-80, 2003.

49. Nagashima M, Yoshino S, Ishıwata T, Asano G. Role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995,22:1624-30.

50. Tu C.F., Yan Y.T., Wu S.Y., Djoko B., Tsai M.T., Cheng C.J., et al. J.Biol.Chem. 2008; 283:12478-88

51. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. Cardiovascular research. 2006;71: 486-95.

52. Dai D.F., Thajeb P., Tu C.F., Chiang F.T., Chen C.H., Yang R.B., et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51:2173-80

53. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. Medicine 2010; 38 (4): 167–71.

54. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. Autoimmun Rev 2011; 11: 123–31.

55. Grassi W, Angelis RD, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol 1998; 27: 18–24.

56. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21: 907-27.

57. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. Rheumatology 1999; 38: 668–74.

58. Sweeney S, Harris E, Firestein G. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J (Eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th edition. Elsevier; 2013,1109–36

59. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. Arthritis Rheum 2000; 43: 2762–70.

60. Sudoł-Szopińska I, Cwikła JB. Current imaging techniques in rheumatology: MRI, scintigraphy and PET. Pol J Radiol 2013; 78: 48–56.

61. Pay S. Erken romatoid artrit tanısında ultrasonografi ve magnetic rezonans görüntülemenin rolü. RAED Dergisi 2009;1: 9–16.

62. Learch T. Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (Eds). Rheumatology. 5th edition. Mosby, Elsevier; 2011: 859–67.

63. Venables PJW. Clinical features of rheumatoid arthritis. [Online]. Available:http://www.uptodate.com [Accessed: 11-Aug-2014].

64. Visser H, Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 357–65.

65. Van der Linden MPM, Knevel R, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. Arthritis Rheum 2011; 63: 37–42.

66. Günaydın R, Karatepe A, Kaya T. The Performance of the Clinical Disease Activity Index in Patients with Rheumatoid Arthritis. Arch Rheumatol 2006; 21: 45–8.

67. Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative 'patient only' indices to assess rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 109-13.

68. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010; 376: 1094–108.

69. Farheen K, Agarwal SK. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. J Manag Care Pharm 2011; 17: 9–13.

70. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayral X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? J Rheumatol 2006; 33: 1243–6.

71. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res 2012; 64: 640–7.

72. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-75.

73. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59: 762-84.

74. Ataman Ş, Borman P, Evcik D, Aydoğ E, Ayhan F, Yildizlar D, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. Archives of Rheumatology, 2011. 26: 273-294.

75. Schur P, Maini R, O'Dell J, Romain P. Nonpharmacologic therapies and preventive measures for patients with rheumatoid arthritis. 2014.

76. McInnes IB, Vieira-Sousa E, Fonseca J, Treatment of Rheumtoid Arthrtitis. EULAR On-line course on Rheumatic Disease, module 4. 2012;1–40.

77. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). Biomed Reports 2013; 1: 177–84.

78. Paula FS, Alves JD. Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: present, future, and insights into pathogenesis. Biologics 2014; 8: 1–12.

79. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014; 73:492-509.

80. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964–75.

81. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. Biologics, 2012. 6: 429-64.

82. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. Rheumatology (Oxford), 2012; 51: 6-20.

83. Maracle CX, Tas SW. Inhibitors of angiogenesis: ready for prime time? Clin Rheumatol. 2014; 28: 637-49.

84. Bilir B, Soysal-Atile N, Ekiz Bilir B, Yilmaz I, Bali I, Altintas N, Baykiz D, et al. Evaluation of SCUBE-1 and sCD40L. Biomarkers in patients with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis: a single-blind, controlled clinical study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 407-13.

85. Song Q, Li C, Feng X, Yu A, Tang H, Peng Z, et al. Decreased expression of SCUBE2 is associated with progression and prognosis in colorectal cancer. Oncol Rep. 2015; 33: 1956-64.

86. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. Am J Emerg Med. 2015; 33: 262-5.

87. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. Acad Emerg Med. 2013; 20: 257-64.

88. Ali H, Emoto N, Yagi K, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Hatakeyama K, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein, SCUBE2, in the development and progression of atherosclerosis. Kobe J Med Sci. 2013; 59: 122-31.

89. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? Cancer Biomark. 2012;11:191-5.

90. Ulusoy S, Ozkan G, Menteşe A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. Clin Biochem. 2012;45:1444-9.

91. Hu F, Mu R, Zhu J, Shi L, Li Y, Liu X, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1α provoke toll-like receptor signalling-induced inflammation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 928-36.

92. Yang M, Guo M, Hu Y, Jiang Y. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. Med Hypotheses. 2013; 81: 948-53.

93. Uemura Y, Hayashi H, Takahashi T, Saitho T, Umeda R, Ichise Y, et al. [MMP-3 as a Biomarker of Disease Activity of Rheumatoid Arthritis]. Rinsho Byori. 2015; 63: 1357-64.

94. Tchetverikov I, Lard LR, DeGroot J, Verzijl N, TeKoppele JM, Breedveld FC, et al. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003 Nov;62:1094-9.

95. Reinboldt S, Wenzel F, Rauch BH, Hohlfeld T, Grandoch M, Fischer JW, et al. Preliminary evidence for a matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)-dependent shedding of soluble CD40 ligand (sCD40L) from activated platelets. Platelets. 2009;20:441-4.

96. Hashizume M, Mihara M. High molecular weight hyaluronic acid inhibits IL-6-induced MMP production from human chondrocytes by up-regulating the ERK inhibitor, MKP-1. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 403: 184-9.

97. Sekine C, Yagita H, Miyasaka N, Okumura K.Expression and function of CD40 in rheumatoid arthritis synovium. J Rheumatol. 1998; 25: 1048-53.

98. MacDonald KP, Nishioka Y, Lipsky PE, Thomas R. Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 1997; 100: 2404-14.

99. Berner B, Wolf G, Hummel KM, Müller GA, Reuss-Borst MA. Increased expression of CD40 ligand (CD154) on CD4+ T cells as a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2000; 59: 190-5.

100. Gotoh H, Kawaguchi Y, Harigai M, Hara M, Saito S, Yamaguchi T, et al. Increased CD40 expression on articular chondrocytes from patients with rheumatoid arthritis: contribution to production of cytokines and matrix metalloproteinases. J Rheumatol. 2004; 31: 1506-12.

101. Chakrabarti S, Rizvi M, Morin K, Garg R, Freedman JE. The role of CD40L and VEGF in the modulation of angiogenesis and inflammation. Vascul Pharmacol. 2010; 53: 130-7.

102. Harry LE, Paleolog EM. From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological, and pathological angiogenesis. Birth Defects Res C Embryo Today. 2003; 69: 363-74.

103. Cho CS, Cho ML, Min SY, Kim WU, Min DJ, Lee SS, et al. CD40 engagement on synovial fibroblast up-regulates production of vascular endothelial growth factor. munol. 2000;164:5055-61

104. Wei ST, Sun YH, Zong SH, Xiang YB. Serum Levels of IL-6 and TNF-α May Correlate with Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis. Med Sci Monit. 2015; 21: 4030-8.

105. Litinsky I, Paran D, Levartovsky D, Wigler I, Kaufman I, Yaron I, et al. The effects of leflunomide on clinical parameters and serum levels of IL-6, IL-10,MMP-1 and MMP-3 in patients with resistant rheumatoid arthritis. Cytokine. 2006;33 106-10.

106. Wei Y, Sun X, Hua M, Tan W, Wang F, Zhang M. Inhibitory Effect of a Novel Antirheumatic Drug T-614 on the IL-6-Induced RANKL/OPG, IL-17, and MMP-3 Expression in Synovial Fibroblasts from Rheumatoid Arthritis Patients. Biomed Res Int. 2015; 2015: 214683.

107. Tobón G, Saraux A, Lukas C, Gandjbakhch F, Gottenberg JE, Mariette X, et al. First-year radiographic progression as a predictor of further progression in early arthritis: results of a large national French cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65:1907-15.

108. Serdaroğlu M, Çakırbay H, Değer O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2008; 28: 965–970.

109. Hamakawa H, Takemura M, Sato M, Shinohe R, Koishi H, Furuta N, et al. [Clinical significance of MMP-3 in patients with rheumatoid arthritis: comparison with other inflammatory markers (IL-6, IL-8)]. Rinsho Byori. 2003;51:13-8.

8. EKLER

EK-1

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL

Sayı: 24237859- 546
Konu:

Tarih:18/09/2014

Sayın; Doç.Dr.Erhan ÇAPKIN
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD.

"Romatoid Artritli Hastalarda SCUBE1 ve SCUBE3 Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi İle İlişkisi" başlıklı etik kurul 2014/72 no.lu tez çalışması raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik Kurul Başkanı

Eki : 1 onay belgesi

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Romatoid Artritli Hastalarda SCUBE1 ve SCUBE3 Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi İle İlişkisi"			
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2014/72			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Erhan ÇAPKIN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon			
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, ÜNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Melek GARİPOĞLU ASLAN, Prof.Dr.Asım ÖREM, Doç.Dr.Murat KARKUCAK, Doç.Dr.Ahmet MENTEŞE, Arş.Gör.Dr.Hüseyin YAMAN, Arş.Gör.Dr.Nurçe ÇİLESİZOĞLU, Arş.Gör.Dr.Diler US ALTAY			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:06**	**Tarih: 08/09/2014**
	Doç.Dr.Erhan ÇAPKIN'ın sorumluluğunda yürütülen Arş.Gör.Dr.Melek GARİPOĞLU ASLAN'a ait "Romatoid Artritli Hastalarda SCUBE1 ve SCUBE3 Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi İle İlişkisi" başlıklı 2014/72 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Faruk AYDIN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr .Hafız AYDIN Üye:	Ortopedi ve Travmatoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Prof.Dr.Yüksel ALİYAZICIOĞLU Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gülay KARAGÜZEL Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Y.Doç.Dr. Evrim ÖZKORUMAK Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	RTE Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Doç.Dr.Bahanur ÇEKİÇ Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Dilek MALKOÇ Üye:	Aile Hekimi	Sürmene Aile Sağlığı Merkezi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Miraç ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Tufan SAĞLAM Üye:	Tekstil	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki / ** :Toplantıda Bulunma

EK-2

Hasta Bilgi Formu

Tarih:

Adı-Soyadı:

Protokol no:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim:

Sigara durumu:

Boy/kilo:

Hastalık tanı tarihi:

Kullandığı ilaçlar:

Diğer hastalıklar:

Eklem dışı tutulum varlığı:

Sabah tutukluğu süresi:

Otoantikor varlığı:

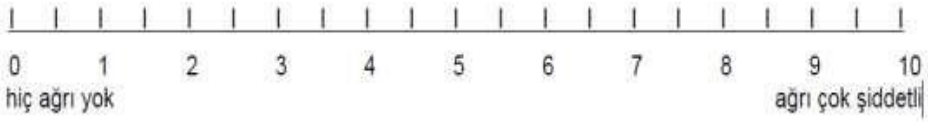
VAS:

Ek hastalık:

Hassas eklem sayısı:

Şiş eklem sayısı:

ESH/CRP/Hb/Htc/Platelet/MCV/RDW/Lökosit/AST/ALT:

EK-3

Görsel Analog Skala (VAS)