

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SİGNAL PEPTİDE-
CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEİN (SCUBE) VE
DİĞER ANJİOGENEZ BELİRTEÇLERİNİN HASTALIK
AKTİVİTE SÜRESİNCEKİ DEĞİŞİMİ VE BUNUN EKLEM
ULTRASON BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurçe ÇİLESİZOĞLU YAVUZ

TRABZON-2016

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SİGNAL PEPTİDE-
CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEİN (SCUBE) VE
DİĞER ANJİOGENEZ BELİRTEÇLERİNİN HASTALIK
AKTİVİTE SÜRESİNCEKİ DEĞİŞİMİ VE BUNUN EKLEM
ULTRASON BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurçe ÇİLESİZOĞLU YAVUZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erhan ÇAPKIN

TRABZON-2016

ÖNSÖZ

Bu tezin tüm aşamasında desteğini hiç esirgemeyen, asistanlığım süresince kendisiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum tez hocam Doç. Dr. Erhan ÇAPKIN'a,

Asistanlığım süresince mesleki tecrübelerini örnek aldığım Doç. Dr. Murat KARKUCAK'a,

Asistanlık sürecimde hepsini tanımış olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma,

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

Bana önce iyi bir insan olmanın ne demek olduğunu öğreten temel eğitimimi veren, aldığım kararlarımda her zaman yanımda olan canım aileme,

Başarılı bir meslek hayatının, önce mutlu bir aileye sahip olmayla başladığı gerçeğini bana bir kez daha öğreten ve her daim yanımda olan eşim Mahmut Can YAVUZ'a

Uzmanlığıma yaklaştığım şu günlerde bana varlığıyla büyük bir güç veren henüz dünyaya gelmemiş olan içimdeki sonsuz umut ışığı minik yavruma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Nurçe ÇİLESİZOĞLU YAVUZ

ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda Signal Peptide- Cub-Egf Domain-Containing Protein (SCUBE) ve Diğer Anjiogenez Belirteçlerinin Hastalık Aktivite Süresinceki Değişimi ve Bunun Eklem Ultrason Bulguları ile İlişkisi

Amaç: Romatoid artritli(RA) hastalarda, yeni tanımlanmış bir markır olan plazma signal peptide- Cub-Egf domain-containing protein (SCUBE) 1 ve 3'ün ve diğer anjiogenez belirteçlerinin tedavi yanıtı ile ilişkisinin incelenmesi. Tedavi sonrası anjiogenez proteinlerindeki bu değişimin, klinik parametreler ve eklem ultrason bulguları ile korelasyonunun araştırılmasıdır.

Metod: American Collage of Rheumatology(ACR) 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Hastaların ayrıntılı öykü ve muayeneleri yapıldı, ultrasonografik değerlendirme ile US7 skorları hesaplandı. Serum örneklerinde SCUBE 1-3, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9), İnterlökin -6 (IL-6), CD40L seviyeleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile ölçüldü. Klinik ve laboratuvar ölçümleri tedavinin 3. ayında tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada toplam 56 birey incelendi. Katılımcıların 28'i RA'lı hastalar,28'i tamamen sağlıklı bireylerdi. RA hastaları ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi MMP-9 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$), SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, İL-6 ve CD-40 değerleri ise benzerdi ($p>0,05$). RA hastalarının tedavi sonrası VEGF değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu($p<0,05$), SCUBE-1, SCUBE-3, İL-6, CD-40 ve MMP-9 değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastaların tedavi sonrası ultrason skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu($p<0,05$).

Sonuç: RA hastalarında anjiogenez markırlarının tedaviye yanıtının değerlendirildiği çalışmamızda tedavi sonrası klinik, laboratuvar ve ultrason bulgularında anlamlı düzelmeler tespit edilmiştir. Anjiogenez markırlarından MMP-9 ve VEGF hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. SCUBE proteinlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilememiştir.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, Anjiogenezis,SCUBE1 ve 3,US7 skor

SUMMARY

The Changes of Signal Peptide- Cub-Egf Domain-Containing Protein (SCUBE) and Other Angiogenesis Proteins During Disease Activity and Relationship with the Joint Ultrasound Findings in Rheumatoid Arthritis Patients.

Objective: The purpose is to study levels of newly identified plasma signal peptide-Cub-Egf domain containing protein (SCUBE) 1 and 3 and other angiogenesis markers and analysis of changes after treatment in rheumatoid arthritis (RA) patients. Moreover, to determine whether a correlation with this change in SCUBE proteins after treatment, clinical parameters and with joint ultrasound findings.

Method: This study covers 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. Detailed background information and examination of the patients were recorded and disease activity scores (DAS28) were figured out and US7 scores were calculated. The levels of SCUBE 1-3, Vascular Endotelial Groving Factor (VEGF), Matrix metaloproteinaz-9 (MM-9), Interlökin-6 (IL-6), CD40L were evaluated with the method of Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). Clinical and laboratory measurements were re-evaluated at the third month after treatment.

Symptoms: This study covers 56 individuals; 28 of whom were diagnosed with RA and 28 of them were healthy controllers. Significant differences were observed between RA patients and healthy controller groups in terms of MMP-9 levels ($p < 0,05$). Levels of SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, İL-6 ve CD-40 were similar ($p > 0,05$). After treatment VEGF levels were significantly lower compared to pre-treatment ($p < 0,05$), the changes in SCUBE-1, SCUBE-3, İL-6, CD-40 ve MMP-9 levels were not statistically significant ($p > 0.05$). After treatment ultrasound scores were significantly lower than before treatment ($p < 0.05$).

Result: In our study, significant improvements were observed in clinical, laboratory and ultrasound findings after treatment. MMP-9 and VEGF were associated with disease activity. SCUBE proteins which have been newly identified markers of angiogenesis were shown no relationship with disease activity.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, Angiogenesis, SCUBE 1-3, US7 score

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
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	3
2.4. Patogenez.....	6
2.5. Klinik	14
2.6. Tanı.....	17
2.7. Laboratuvar Bulguları	18
2.8. Radyoloji	18
2.9. Tedavi	19
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1. Hasta Seçimi	24
3.2. Kullanılan Ölçekler	25
3.3. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER.....	66

KISALTMALAR DİZİNİ

ACPA	: Anti-sitrülinlenmiş peptid antikoru
ACR	: Amerikan Romatizma Cemiyeti (American College of Rheumatology)
CCP	: Siklik strüline peptid antikoru
CDAI	: Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index)
CRP	: C-reaktif Protein
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4
DIF	: Distal interfalangeal
DMARD	: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
EBV	: Epstein-Barr virüs
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR	: Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (European League Against Rheumatism)
GSUS	: Gri skala ultrasonografi
HAQ	: Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire)
HLA	: Human Lökosit Antijeni
IFN- γ	: İnterferon gama
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
MHC	: Major histokompabilite kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal
MMP	: Matriks Metallopeptidaz
MTF	: Metatarsofalangeal
MTX	: Metotreksat
PD-ECGF	: Platelet kökenli endotelial hücre büyüme faktörü
PDGF	: Platelet kökenli büyüme faktörü
PDUS	: Power doppler ultrasonografi
PIF	: Proksimal interfalangeal
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PTPN22	: Protein tirozin fosfataz-22

RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SCUBE	: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein
SDAI	: Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (Simplified Disease Activity Index)
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Analog Skala
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	RA'daki İnflame Eklemın Majör Anatomik Özellikleri	6
Şekil 2.	RA Patogeneğinde Sitokinlerin Rolü	10
Şekil 3.	2.MCP Eklemde Sinovit	27
Şekil 4.	El Bilekte Palmar Sinovit.....	27
Şekil 5.	El Bilekte Palmar Sinovit.....	28
Şekil 6.	El Bilekte Palmar Tenosinovit	28
Şekil 7.	2. MCP Eklem Palmar Tenosinovit	28
Şekil 8.	2. MCP Eklemde Sinovit	29
Şekil 9.	2. MCP Eklemde Erozyon.....	29
Şekil 10.	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sabah Tutukluğu Süresi ile Gece Ağrısı Durumunun Dağılımı	35
Şekil 11.	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hassas ve Şiş Eklem Sayılarının Dağılımı	35
Şekil 12.	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası SDAİ ve CDAİ Skorlarının Dağılımı..	36
Şekil 13.	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası VAS, Hasta ve Hekim Global Değerlendirme Skorlarının Dağılımı.....	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Amerikan Romatoloji Derneği/Avrupa Romatoloji Birliği Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri, 2010	17
Tablo 2.	Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	32
Tablo 3.	Romatoid Artrit Hastalarının Bazı Klinik Özellikleri.....	33
Tablo 4.	Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi SCUBE, VEGF, İL-6, CD-40 ve MMP-9 Değerlerinin Dağılımı	33
Tablo 5.	Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Bulgularının Dağılımı	34
Tablo 6.	Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	37
Tablo 7.	Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ultrasonografi Bulgularının Dağılımı	38
Tablo 8.	Romatoid Artrit Hastalarından Sigara Kullanan ve Kullanmayanlar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Bulguların Dağılımı.....	39
Tablo 9.	Romatoid Artrit Hastalarından Sigara Kullanan ve Kullanmayanlar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Hastalık Aktivite Bulgularının Dağılımı	40
Tablo 10.	Romatoid Artrit Hastalarından Sigara Kullanan ve Kullanmayanlar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları.....	41
Tablo 11.	Romatoid Artrit Hastalarından DMARD ve Biyolojik İlaç Tedavisi Alanlar Arasında Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Klinik ve Bazı Laboratuvar Bulgularındaki Değişim Miktarının Dağılımı	43
Tablo 12.	Romatoid Artrit Hastalarından DMARD ve Biyolojik İlaç Tedavisi Alanlar Arasında Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Laboratuvar ve Ultrasonografi Bulgularındaki Değişim Miktarının Dağılımı.....	44
Tablo 13.	Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Değerlerindeki Değişim Miktarları Arasındaki İlişki	45

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA), etyolojisi tam olarak bilinmeyen birçok faktörün (çevresel, genetik) suçlandığı, sinovite bağlı olarak kıkırdak ve kemik yıkımı ile karakterize sistemik progresif inflamatuvar bir hastalıktır. Sakatlığa, artmış mortalite ve morbitideye neden olması ve sık görülmesi bu hastalığı önemli kılmaktadır (1).

Etyopatogeneizde sinovyal anjiyogenez oldukça önemlidir. Angiogenez sonucu ince bir katman olan sinovyal membran hipertrofik, hipervasküler bir yapı haline dönüşür. Bu yapı pannus olarak isimlendirilir ve ortama salınan birçok proinflamatuvar sitokininin kaynağıdır. Sinovyal pannus dokusundan ortama salınan sitokinler ile eklemlerde ve çevre yapılarda kalıcı hasarlar oluşur. Pannus oluşumunda anjiogenez oldukça önemlidir (2, 3).

SCUBE protein ailesi anjiyogenez ile ilişkili sinyal sistemiyle etkileşimi doğrulanmış, küçük bir peptid grubu ihtiva eden yeni bir protein ailesidir. SCUBE (signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein) salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen oldukça yeni bir hücre yüzey proteinidir. SCUBE üyelerinin RA'da sinovyal mikroçevrede up-regüle olabileceği ve sinovyal anjiyogenezin desteklenmesinde önemli rol oynayabileceği hipotez edilmiştir (4).

RA'da, kas iskelet sistemi ultrasonu diagnostik görüntülemeye olduğu kadar tedavi etkinliğinin takibinde ve hastalığın sonuçlarının tahmininde de klinik pratikte oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ultrason kullanılarak inflamatuvar yumuşak doku ve eroziv kemik lezyonlarının tespit edilmesi mümkündür. Gri skala ve power doppler ultrason muayenesi klinik muayeneden daha duyarlı ve daha güvenilirdir.

Çalışmamız ile RA hastalığının patogenezinde önemli olan anjiogenezen sorumlu proteinlerden VEGF, MMP-9, CD-40, IL-6 gibi proteinlerin yanı sıra daha önce benzer bir çalışmada RA patogenezinde olası rolü olabileceği gösterilmiş olan SCUBE protein ailesinin, RA hastalarında ve sağlıklı bireylerde düzeyleri ölçülerek bir karşılaştırma yapılacak ve aynı zamanda bu proteinlerin RA hastalarında tedavi sonrası değişimi incelenecektir. Tedavi sonrası serum proteinlerindeki bu değişimin, klinik parametreler ve anjiogenezin indirekt bir göstergesi olan eklem ultrason bulguları ile korelasyonuna da bakılacaktır. Bu sonuçlara göre SCUBE1 ve SCUBE3

proteinlerinin RA hastalarındaki yeri ve hastalığın aktivitesi ile arasındaki ilişki hakkında literatüre yeni bilgiler kazandırmayı hedefliyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Romatoid Artrit (RA), etyolojisi tam bilinmeyen birçok faktörün (çevresel, genetik) suçlandığı, sinovite bağlı olarak kıkırdak ve kemik yıkımı ile karakterize sistemik progresif inflamatuvar bir hastalıktır. Sakatlığa, artmış mortalite ve morbiditeye neden olması ve sık görülmesi bu hastalığı önemli kılmaktadır (1).

2.2. Epidemiyoloji

RA tüm dünyada genel nüfusun % 0,5 ile 1'ini etkileyen en sık rastlanan inflamatuvar artrit. En sık 30-50 yaşları arasında görülür. Kadın/erkek oranı 2:1 ile 4:1 arasındadır (5). Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır (6).

2.3. Etiyoloji

Süregelen yoğun araştırmalara rağmen RA etyolojisi henüz bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etkileşim söz konusudur (7).

Genetik Faktörler

Aile çalışmaları ve ikiz çalışmaları RA 'ya genetik bir yatkınlığın olduğunu göstermiştir. Klasik Mendelyen geçişli hastalıkların aksine, RA poligenik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Major histokompabilite kompleksi (MHC), yakın zamana kadar RA ile ilişkilendirilen tek genetik bölgedir. MHC, 6.kromozomun kısa kolunda bulunan büyük bir genetik bölgedir. MHC' nin büyük bir kısmı insan lökosit antijeni (HLA) genlerinden oluşur. Kişinin doku tipini kodlayan bu genler, sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ve sınıf II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) genleri kapsar. RA ile en kuvvetli genetik bağlantısı olan bölge sınıf II HLA bölgesidir, özellikle de HLA-DRB1'dir. Belirli HLA-DRB1 molekülleri RA'lı kişilerde daha sık

bulunmaktadır ve bunlar molekülün bir parçasında, peptidlerin bağlanmasını ve dolayısıyla bağışıklık sistemi tarafından fark edilmesini sağlayan bir dizilimi paylaşırlar. Bu çekirdek aminoasit dizilimine ‘ortak epitop’adı verilir. Ortak epitop, RA’nın hem insidansını hem de şiddetini etkiler ve iki ortak epitop kodlayıcı HLA-DRB1 aleli alan kişilerde hastalık daha kötü seyredir. Ortak epitopun özellikle otoantijen kaynaklı bir peptide yüksek afiniteyle bağlandığı, bundan dolayı da otoimmün artrit yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (8).

RA ile bağlantılı olduğu doğrulanmış HLA dışı genler arasında lenfosit aktivasyonunun önemli bir düzenleyicisi olan protein tirozin fosfataz-22 (PTPN22), T hücre aktivasyonunu azaltan sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4) ve IL-12/IL-23 reseptörünün sinyal protein yolağı aracısı STAT4 gibi proteinleri kodlayan genler bulunmaktadır (8).

HLA-DR4, RA’lı hastaların %70’inde bulunurken bu oran kontrollerde %30 oranındadır. Böylece HLA-DR4 bulunan kişilerde RA gelişme riski 4 ila 5 kat artmaktadır (9). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR5, HLA-DR7’nin ise hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (10).

Hormonal Disregülasyon

RA prevalansının kadınlarda yüksek olması, gebelikte gözlenen belirgin iyileşme ya da postpartum süreçte alevlenme patogenezi hormonal disregülasyonun katkısı olabileceğini düşündürmektedir (11). Ayrıca RA’lı hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal siklusunda bir disfonksiyon olduğu ve inflamasyon derecesi ile ilgili olarak diünl kortizol düzeyinin düşük olabileceği önesürölmüştür (7).

Sigara

Yapılan bir ön çalışma, yatkınlaştırıcı bir genotip taşıyan kişilerde sigara ile RA etiyolojisini çürütülemez bir şekilde ilişkilendirmiştir. Ortak epitopun iki kopyasını taşıyan sağlıklı bir kişide, ortak epitopu negatif olan bir kişiye göre anti-sitrölinlenmiş peptid antikoru (ACPA) pozitif RA geliştirme açısından olasılık oranı beş kat fazladır. Kişi sigara içiyorsa oran yaklaşık 23 kata çıkar. Bu modelde PTPN22 de RA riskine katkıda bulunur, bu da sigaranın RA gelişimindeki etkisini

açık olarak göstermektedir. Sigara ortak epitopla etkileşmekte ve böylelikle muhtemelen akciğerdeki proteinlerin sitrülünlenmesi (argininin posttranslasyonel modifikasyon ile sitrülün oluşturması) yoluyla ACPA üretimine yol açarak onların immunojenisitesini artırmaktadır (12). Sigara içiciliğinin RA yatkınlığını arttırdığı ve klinik seyri olumsuz yönde etkilediği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (13).

Enfeksiyonlar

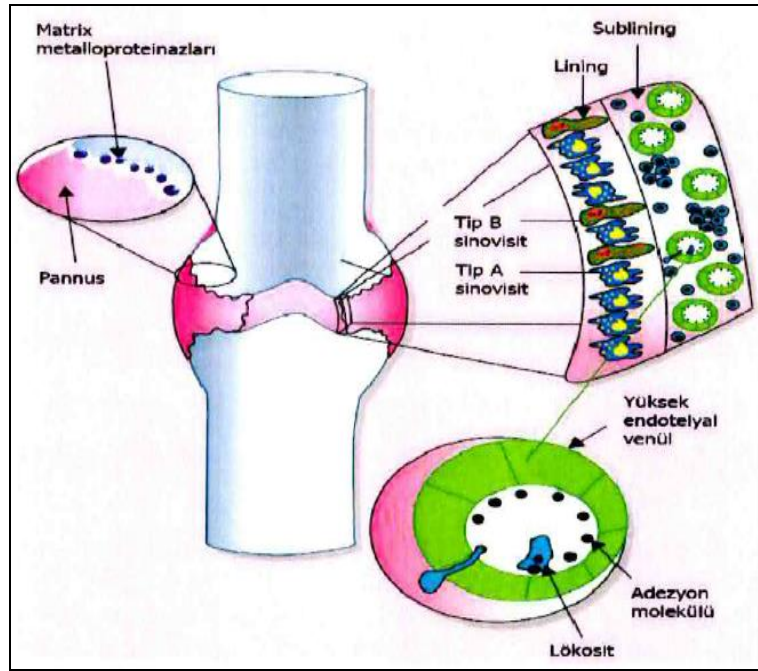
RA için enfeksiyöz etyolojinin klasik epidemiyolojik kanıtları yoktur. RA olguları zamansal ve mekansal olarak özellik göstermezler (14). Ayrıca, yeni başlangıçlı RA olgularında hastalık başlangıcından önce enfeksiyon sayılarında bir artış bildirilmemiştir (15).

Fakat bu gözlemler enfeksiyonları potansiyel bir neden olarak dışlayamazlar. Genetik olarak yatkın bir konakçıda bir enfeksiyon ajanının hastalık için sorumlu olabileceği düşünülebilir. Çeşitli spesifik enfeksiyon ajanlarının RA'yı indüklemesindeki rolleri için mantıklı biyolojik mekanizmalar, hayvan modellerinin sonuçlarından, insan sinoviyumundan spesifik ajanların izolasyonundan ve enfektif ajanların antijenik komponentleri ile sinoviyum ve kıkırdak arasındaki benzerliğin varlığından yola çıkılarak ileri sürülmüştür (16).

RA'da Epstein-Barr virüsüne (EBV) karşı artmış titrede antikorlar gösterilmiştir; bir longitudinal çalışmada küçük bir grup hastada hastalık başlangıcından önce titrelerin arttığı gösterilmiştir (17). Bir olgu-kontrol çalışmasında RA'lı kadınlarda insan parvovirüs-B19'a karşı antikorların da arttığı bulunmuştur (18). Fakat EBV ile olan ilişki, çalışmalarda sabit bir şekilde bildirilmemiştir ve artmış antikor konsantrasyonlarının hastalık sürecinin kendisinin bir yansıması olabileceği düşünülebilir. Benzer şekilde parvovirüs ile olan ilişki de sabit bir şekilde bildirilmemiştir ve bu ajanın RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda hastalığa neden olması olası değildir. Serolojik veriler proteus, sitomegalovirüs, retrovirüsler, mikoplazma ve mikobakteriyi içeren birçok diğer enfeksiyon tetikleyicileri ile olan ilişkinin kesin kanıtlarını ortaya koymamıştır (19).

2.4. Patogenez

Mikrovasküler hasar ve sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artış, romatoid sinovitteki en erken lezyonlar gibi gözükmemektedir. Daha sonra sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artış ile beraber, mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu görülmektedir. Klinik bulgular başlamadan önce, perivasküler infiltrat baskın olarak miyeloid hücrelerden oluşur. Semptomatik artritte ise sayıları bulgular ile korele görünmese bile T hücreleri de ayrıca bulunabilmektedir. Süreç devam ettikçe sinoviyum ödematöz hale gelmekte ve eklem boşluğuna villöz uzantılar şeklinde genişlemektedir (20).



Şekil 1. RA'daki İnflame Eklemın Majör Anatomik Özellikleri

Romatoid sinoviyumun endotelial hücreleri lenfoid organların yüksek endotelial venüllerinin görünümüne sahiptir ve dokuya hücrelerin girişini kolaylaştırmak için sitokinle karşılaşmaları sonucunda değişmişlerdir. Romatoid sinoviyumun endotelial hücreleri bu süreçle ilgili çok miktarda değişik adhezyon molekülleri eksprese eder. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositlerdir. Romatoid sinoviyumdaki esas T hücre topluluğu, postkapiller venüller etrafında toplanan hücrelerin çoğunluğunu oluşturan CD4+ bellek T hücrelerinden oluşmaktadır. CD8+

T hücreleri dokunun her yanına dağılmıştır. T hücrelerinin toplanmasının yanı sıra, romatoid sinovit aynı zamanda değişken sayıda B hücrelerinin ve antikor oluşturan plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (20). Sinovial doku içinde immün komplekslerin lokal olarak oluşmasına yol açan, hem poliklonal immunoglobulin hem de romatoid faktör otoantikoru üretilir. Sinovial doku komponentlerine karşı gelişen antikorlar da inflamasyona katkıda bulunurlar. Son zamanlardaki kanıtlar, sinovyumda üretilen CCP ye karşı gelişen antikorların RA sinovitine katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir (20). Romatoid sinovyumda aktive mast hücrelerinin sayısı da artmış olarak bulunur. Bunların granüllerinin içeriğinin lokal olarak serbest kalması da inflamasyona katkıda bulunabilir. Sonuçta RA'daki sinovial fibroblastlar, kollajenaz ve katepsinler gibi eklem matriks yapılarını bozabilen bir dizi enzim üreterek aktivasyon gösterirler (20).

Romatoid sinovyum, aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salınan bir dizi ürünün bulunması ile karakterizedir. RA'nın pek çok patolojik ve klinik bulgusu, bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimi ile izah edilmektedir. Bu kemokin ve sitokinlerin aktivitesi RA'nın sistemik bulgularının yanı sıra sinovial doku inflamasyonu, sinovial sıvı inflamasyonu, sinovial proliferasyon ile kıkırdak ve kemik hasarı gibi romatoid sinovitin çok sayıda belirtisine de neden oluyor gibi görünmektedir (20).

Bu bulgular, orijinal başlatıcı bir uyarı belirlenmemiş olsa da, RA oluşumunun immünolojik bir olay olduğunu telkin etmektedir. Romatoid sinovyumda CD4+ hücreler, baskın olarak proinflamatuvar sitokin olan interferon- γ (IFN- γ)'yı üreten TH1 benzeri efektör hücrelere farklılaşmaktadırlar ve antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-4'ü üretebilme yeteneğine sahip olan TH2 benzeri efektör hücrelere farklılaşma yetersiz gibi görünmektedir. Sonuçta IL-4'ün düzenleyici etkileri olmadan IFN- γ 'nın devamlı salınması sonucu makrofajlar, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 ve TNF- α 'yı üretmek için aktive olmakta ve aynı zamanda HLA moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadırlar. Aktif T hücreleri ve miyeloid hücreler arasındaki doğrudan temas da proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açabilir. Bunun yanı sıra, T lenfositleri CD154 (CD40 ligandı) gibi yüzey molekülleri eksprese etmekte ve aynı zamanda B hücre proliferasyonu ile B hücrelerinin antikor oluşturan hücrelere farklılaşmalarını başlatan çeşitli sitokinler

üretmektedirler ve böylece lokal B hücre uyarılmasını da başlatabilmektedirler. İmmunoglobulin ve romatoid faktör üretimi immunkompleks oluşumuna yol açabilmekte takiben komplemanın aktivasyonu ve C3a ve C5a gibi anafilatoksinler ile kemotaktik faktör C5a'nın üretimi sonucunda inflamatuvar süreç alevlenmektedir. Ayrıca CCP gibi hastalığın patogenezeine katkıda bulunabilen diğer self-antijenlere karşı da antikorlar üretilir (20).

Sürekli T hücre aktivitesinin; sürekli dış kaynaklı bir antijene olan yanıtı mı; yoksa kollajen, immünglobulin, ısı şok proteinlerinden herhangi birisi veya CCP gibi değişmiş otoantijenlere karşı oluşan yanıtı mı temsil ettiği tam olarak bilinmemektedir. Alternatif olarak, EBV enfeksiyonu sonucunda olabildiği gibi, aktive otolog hücrelere karşı sürekli bir yanıtı veya sinovial dokudaki yabancı bir antijene ya da süperantijene karşı sürekli bir yanıtı temsil ediyor olabilir. Sonuçta romatoid inflamasyon; T hücrelerinin, enfeksiyon yapıcı mikroorganizmalar ya da önceden maruz kalınan yabancı antijenlerle çapraz reaksiyon gösteren sinoviyum kaynaklı antijenlerle, sürekli uyarılmasını yansıtmaktadır. Kronik inflamatuvar süreç B lenfositlerinin önemli katkısı, B hücre belirteci CD20'ye karşı monoklonal antikor (rituksimab) ile tedavinin gözlemlenmesi ile vurgulanmıştır (20).

Eksudatif sinovial sıvı, mononükleer hücrelerden daha çok polimorfonükleer lökositleri (PMNLs) içermektedir. Sinovial sıvının eksüdasyonunu uyarmada birçok mekanizma rol oynamaktadır. Doku komponentlerine karşı lokal olarak üretilen antikorlar ve immunkompleksler komplemanı aktive edebilmekte ve anafilatoksinler ile kemotaktik faktörleri oluşturabilmektedirler. Kemotaktik aktivitesi olan kemokin ve sitokinlerin lokal olarak üretimi, lökotrien B₄ gibi inflamatuvar mediatörler ve kompleman aktivasyonu ürünlerinde olduğu gibi, nötrofilleri çekebilmektedir. Ayrıca, bu ajanların pek çoğu postkapiller venüllerin endotelial hücrelerini, dolaşan hücreleri daha etkin bir şekilde bağlamaları için uyarabilmektedir. Net sonuç, polimorfonükleer lökositlerin sinovial bölgeye göçünde artıştır. Ek olarak, mast hücreleri tarafından üretilen ve romatoid sinoviyumu infiltre eden histamin gibi vazoaaktif mediatörler de, sinovial sıvıya inflamatuvar hücrelerin eksüdasyonunu kolaylaştırabilmektedir. PMNL'lerin sinovial sıvıda immünkomplesleri sindirebilmesi, reaktif oksijen metabolitlerinin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin üretimi ile sonuçlanır ve bu durum inflamasyonlu ortama daha da katkıda

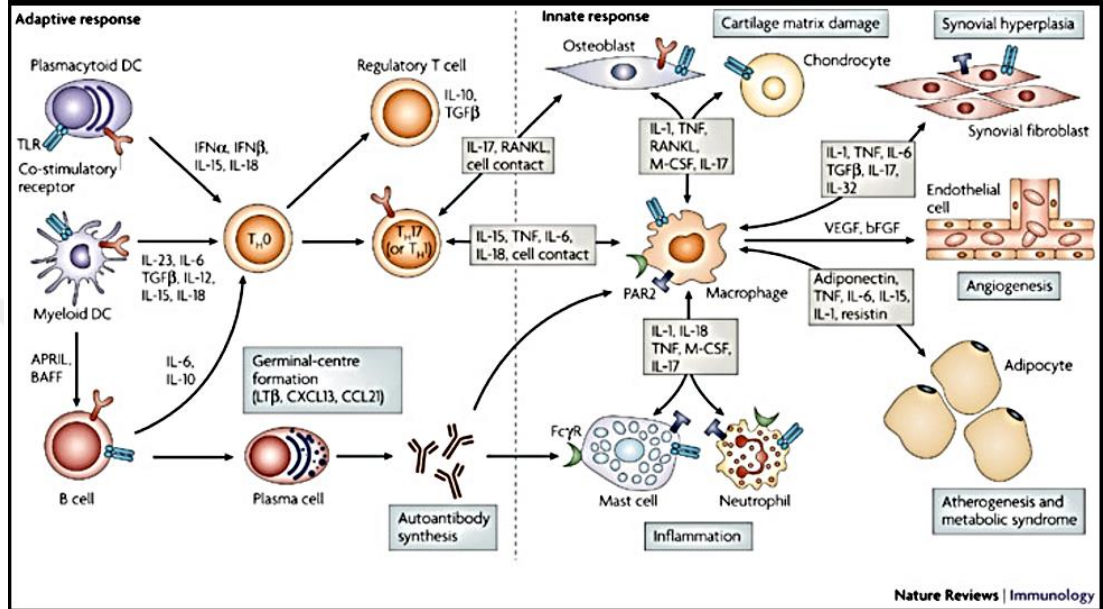
bulunabilmektedir. Ayrıca lokal olarak üretilen kemokinler ve sitokinler de PMNL'yi uyatabilmektedirler. Sinovial sıvı ve dokudaki hücreler de, araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarına ait ürünlerinin büyük miktarlardaki üretimi ile inflamasyonun belirti ve bulgularını artırmaktadır (20).

Kemik ve kıkırdak yıkımının kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Sinovial sıvı potansiyel olarak kıkırdağı yıkabilecek birçok enzim içerdiği halde, yıkımın çoğu inflame sinovyumun ya da pannusun komşuluğunda olur ve eklem kıkırdağını kapsayacak şekilde yayılır. IL-1 ve TNF, pannus hücrelerini uyarak kollajenaz ve diğer nötral proteazların üretilmesinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Bu iki sitokin ayrıca kondrositleri insitu olarak aktive etmekte, lokal olarak kıkırdağı yıkabilecek proteolitik enzimlerin üretimini uyarmakta ve yeni matriks moleküllerinin sentezini de inhibe etmektedir. Sonuç olarak bu iki sitokin, IL-6 ile birlikte, osteoklastların lokal kemik rezorbsiyonu bölgesinde toplanmalarını aktive ederek, kemiğin lokal demineralizasyonuna katkıda bulunurlar. Fibroblastlar ve makrofajlar tarafından üretilen prostoglandin E2 de kemik demineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır (20).

RA 'nın sistemik bulgularına sinovyumdan inflamatuvar efektör moleküllerin salınımı yol açabilmektedir. Bunlar; halsizlik, yorgunluk ve yüksek serum akut faz reaktanları gibi aktif RA bulgularının çoğuna neden olan IL-1,TNF ve IL-6'yı içermektedir. Ek olarak,sinovyumun içinde üretilen ve dolaşıma katılan immün kompleksler, sistemik vaskülit gibi hastalığın diğer özelliklerine neden olabilmektedir (20).

RA'nın patolojisi bu kronik hastalığın seyri esnasında gelişir. En erken olay, bilinmeyen bir uyarı tarafından başlatılan, sinovyumun döşeyici tabakasının altında makrofajların ve diğer mononükleer hücrelerin birikmesi ile karakterize olan, spesifik olmayan inflamatuvar bir yanıttır. Bu hücrelerin aktivitesi TNF, IL-1 β ve IL-6 gibi makrofaj kaynaklı sitokinlerin görülmesinin artışı ile gösterilmektedir. Bunu takiben, bellek CD4+T hücrelerin aktivasyonu ve farklılaşması, tahminen sinovial dokudaki antijen sunan çeşitli hücreler tarafından sunulan antijenik peptidlere yanıt olarak uyarılır. Aktive bellek T hücreleri, inflamasyonu artıran ve devam ettiren özellikle IFN- γ gibi sitokinleri üretebilme yeteneğindedir.CD154 (CD40 ligand) eksprese eden aktif T hücrelerinin varlığı; poliklonal B hücre uyarılmasını, bellek B

hücrelerinin ve lokal otoantikor üreten plazma hücrelerinin farklılaşmasını indükleyebilir. Sinoviyumda üretilen sitokin kaskadı sinoviyum, kemik ve kıkırdaktaki çeşitli hücreleri kronik inflamasyonun özelliği olan doku hasarına neden olabilecek efektör molekülleri üretmek üzere aktive etmektedir (20).



Şekil 2. RA Patogenezinde Sitokinlerin Rolü

Romatoid Artritte Anjiyogenez

İnflamatuvar lökositler damarların fenestre endoteli boyunca romatoid sinoviyuma doğru göç ederler. Osteoartritlik veya normal sinoviyal dokuların aksine, inflame sinoviyumda yoğun neovaskülerizasyon söz konusudur. Çözünebilir ve hücre yüzeyine bağlı anjiyogenetik faktörler, damar oluşumunu kolaylaştırır ve böylece indirekt olarak lökosit ekstrasvasyonu ve sinovit gelişimine neden olurlar (21-25). Bu hücreler tarafından üretilen anjiyogenetik faktörler ve sinoviyal makrofajlar bu süreçte anahtar rol oynarlar (26).

Neovaskülerizasyon birçok ardışık adımda gerçekleşen kompleks bir süreçtir. Mevcut kan damarlarından yeni kapillerler gelişir. Bununla birlikte, dolaşımdaki CD34+ hücreleri arasında VEGF reseptörlerini taşıyan endotelial öncü kök hücreler bulunur (27). Anjiyogenetik mediatörler endotelial hücreleri aktive ederler. Bu matriks yıkımı yapan metalloproteaz (MMP) enzimlerin üretimi ile ilişkilidir. Bu enzimler, endotelin ve interstisyumun bazal membranının bozarak endotelin

büyümesini sağlarlar. Membran tipi MMP'lere ek olarak, 20'den fazla bilinen MMP enzimi vardır. Bu enzimler arasında angiogeneze ilişkisi en fazla gösterilmiş olanlar, kollajenaz (MMP-1) ve jelatinazlardır (MMP-2 ve MMP-9). Gevşek endotelial hücrelerin göçü, kapiller tomurcuklanmaların oluşumu ile sonuçlanır. Tomurcuğun orta kısmındaki endotelial hücreler mitozu uğrarken, kenarlardakiler sadece göç ederler, ancak proliferasyon olmazlar. Bunu tomurcuk içinde lümen oluşumu takip eder. İki tomurcuğun birbiri ile anastomozu sonucu kapiller halkalar oluşur. Daha sonra yeni bazal membran sentezlenir. Endotelial hücrelerin devamlı migrasyonu sonucunda ikinci ve daha ileri jenerasyon yeni damarlar gelişir (22).

VEGF, RA ve diğer kronik inflamasyon tipleri ile ilişkili en iyi bilinen angiogenetik faktördür (28). Neovaskülarizasyon sırasında büyüme faktörleri heparinaz ve plazmin tarafından mobilize edilirler (21-25). Hipoksi RA 'lı eklemin bir özelliğidir. Hipoksi tek başına VEGF yapımını uyarır. Buna ek olarak, VEGF gen transkripsiyonunu düzenleyen hipoksi ile indüklenen faktörler angiogeneze rol alırlar (29).

Heparine bağlanmayan bazı büyüme faktörleri de neovaskülarizasyonu stimüle ederler. Bunlar arasında platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), platelet kökenli endotelial hücre büyüme faktörü (PD-ECGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) vardır. Bu büyüme faktörleri arasında TGF- β 'nin doza bağımlı olarak angiogeneze ve aynı zamanda artritle ilişkili inflamasyon üzerine hem stimüle edici hem de inhibe edici etkileri vardır (30).

ELR (glutamyl-leucyl-arginyl) aminoasit motifi içeren C-X-C kemokinler, sinoviyal angiogenezi stimüle ederler. Bu kemokinlerin arasında, IL-8 (CXCL8), CXCL5, CXCL1, CXCL6 vardır. Aksine ELR sekansı içermeyen diğer C-X-C kemokinler neovaskülarizasyonu daha çok baskırlar. CXCL12, ELR motifi içermeyen ancak hala angiogenetik özelliği olan tek C-X-C kemokindir (23,31,32).

Proinflamatuvar sitokinler arasında TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18 angiogeneze rol alır. Bu sitokinler RA'lı hastaların serumlarında ve sinoviyumlarında bol miktarda üretilir (21, 25).

Tip 1 kollajen, fibronektin, laminin, vitronektin, tenaskin, trombospondin, proteoglikanlar ve diğer birçok matriks komponentleri neovaskülarizasyon sırasında endotelial hücre adezyonu ve migrasyonunda rol oynarlar (22, 33).

Anjiogenezin son durumu yeni oluşan damarlardan sinoviyuma inflamatuvar lökosit geçişi, anjiogenetik mediatörler ve neovaskülarizasyon inhibitörleri arasındaki dengesizliğe bağlıdır. RA'lı sinoviyumda çok sayıda etkileşim mekanizmaları ve geribildirim halkaları içeren düzenleyici bir şebeke vardır. Örneğin çözünür ve hücre yüzeyine bağlı anjiogenik faktörler birbirleri ile etkileşim halinde olabilirler: VEGF, kısmen, integrin bağımlı yollarla etki gösterir. Diğer düzenleyici mekanizmalar arasında, MMP ve MMP'nin doku inhibitörleri; anjiogenik mediyatörler tarafından anjiyostatik faktörlerin stimülasyonu (negatif geribildirim); anjiogenik mediyatör üretiminin antagonistler tarafından supresyonu ve anjiyostatik moleküller arasındaki etkileşimler gibi spesifik antagonistik çiftler arasındaki denge vardır.

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

SCUBE proteinleri anjiogenez ile ilişkili sinyal sistemiyle etkileşimi doğrulanmış yeni bir protein ailesidir. SCUBE, EGF süper ailesinin içinde bulunan yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir. SCUBE 1, SCUBE gen ailesinin kurucu üyesi olup, 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 (34).

SCUBE 1, SCUBE 2, SCUBE 3 memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış bugüne kadar tanımlanan 3 farklı izoformudur. SCUBE genlerinin, gonadlar, santarl sinir sistemi, dermomiyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında ekstremiteler tomurcukları gibi çeşitli dokulardan ekspresyonu gösterilmiştir. SCUBE 1'in endotel ve plateletlerde eksprese olduğu bulunmuştur (35).

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 subendotelial matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1

birikimi saptanmıştır. EGF benzeri tekrarlar yapışkan etkileşime aracılık eder. SCUBE 1'in yeni platelet endotelial adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir (36). SCUBE proteinleri Hashimotoya bağlı hipotiroidili hastalarda, kolorektal kanserli hastalarda, gastrik kanserli hastalarda, hemodializ hastalarında bakılmıştır. Hipotiroidili hastalarda SCUBE 1'in trombosit aktivasyonu, endotelial disfonksiyon artışı, kardiovasküler risk değerlendirmesinde etkili olabileceğini bulunmuştur. Kolorektal kanserli hastalarda SCUBE 2'nin daha az rekürrens ve daha iyi survey ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Gastrik kanserli hastalarda SCUBE 1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Hemodializ hastalarında SCUBE 1 düzeyinin anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır.

SCUBE inflamasyon ve hipoksi gibi anjiyogenez ile ilişkili mikroçevre altında up-regüle edilebilir (37, 38). SCUBE üyelerinin RA'da 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'nın anti-anjiyogenez tedavisi için ideal vasküler hedef olabileceği hipotez edilmiştir. SCUBE 1 ve SCUBE 2 inflamatuvar uyarılara dinamik cevap verirler. In vitro, kültüre göbek damarı endotelial hücrelerin IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar 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 başlangıçta en düşük seviyeye azalması ve daha sonra normal seviyenin kazanılması gibi dinamik bir yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar SCUBE 1 ve SCUBE 2 genlerinin inflamatuvar aktiviteler ile çok yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Enflamatuvar koşullar altında, SCUBE 1 ve SCUBE 2 ekspresyonu endotel hücrelerde inhibe olmakta ancak serumda büyük ölçüde artmaktadır (37) . Yeni bir trombosit türevli protein ve yapışma molekülü olan SCUBE, tüp şeklindeki hücre çoğalması ve reepitelizasyonu kolaylaştırma gibi anjiyogenez için gerekli olan birtakım etkiler gösterir (38). Bu bulgular, SCUBE proteinlerin RA'nın antiromatizmal tedavisinde ideal vasküler hedef olabileceğini desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, RA hastalarında SCUBE-1 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik

saptanmıştır ve RA patogenezinde önemli bir süreç olan anjiogenez mekanizmaları içinde yeni bir potansiyel markır olabileceği gösterilmiştir (39).

2.5. Klinik

Romatoid artrit başlangıçta sıklıkla el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik poliartiküler bir hastalıktır. RA hastaların çoğunda sinsi başlangıçlıdır. Halsizlik, yorgunluk ve hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte başlangıçta asimetrik de olabilir ve genellikle gezici tarzda değil, eklenici tarzdadır. Nadir olmakla birlikte RA akut bir başlangıç da gösterebilir. Klinik bulguların şiddeti hastalar arasında farklılık gösterir. Erkeklerde, genç hastalarda, romatoid faktör pozitif olanlarda ve HLA DR4 pozitif kişilerde genellikle daha ağır seyretmektedir. Hastalığın başlangıcında ağrı, şişlik, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı gibi inflamasyon bulguları tabloya hakimken ileri dönemlerde eğer hastalık kontrol altına alınamaz ise eklem deformiteleri ve instabiliteye bağlı olarak fonksiyon kayıpları söz konusu olur (40).

Kas-İskelet Sistemi Semptom ve Bulguları

Sinovitin klinik bulguları silik veya sübjektif olabilir. İnflamatuvar sinovitin en aktif fazında ağrılı, şiş ve sıcak eklemler görülebilir. Hastalığın geç dönemlerinde inflamasyon bulguları silik olabilir. Bunun nedeni kronik inflamasyona bağlı olarak sinovyumun damarlanmasının azalması ve yerini granülasyon dokusu ve fibröz dokunun almasıdır. Sabah tutukluluğu, halsizlik, yorgunluk, anemi, yüksek sedimentasyon, radyolojik eklem harabiyetinin progresyonu dikkat çekicidir. Kıkırdak kaybı ve periartiküler kemikte erozyon, yapısal hasarın karakteristik bulgularıdır (41-43).

Eklemlerde tutukluk RA'nın en temel semptomlarından birisidir. Günün erken saatlerinde belirir ve iş gücünü etkiler. 1-2 saatten önce düzelmez. Sabah tutukluğuna sinovyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesi ile ilgilidir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyipkaybolmaktadır (43).

RA'da eklem deformitesi çeşitli mekanizmalarla oluşur. Ancak hepsinde ortakmekanizma, sinovitle olan ilişki ve hastanın eklemine ağrıyı en az hissettiği pozisyon datutmaya çalışmasıdır. Diğerleri ise kıkırdak ve kemik harabiyeti ile tendon, bağ vekaşlarda ortaya çıkan değişikliklerdir. Eklemdeki inflamasyon tendon kılıflarında inflamasyona ve bunun sonucunda tendon kılıfında kalınlaşmaya, tendon nodüllerinin oluşmasına ve tendon rüptürlerine neden olur.

Eklem dışı Tutulumlar

RA, çeşitli eklem dışı bulguları olan sistemik bir hastalıktır. %40 kadar hastanın eklem dışı bulgulara sahip olabileceği ve bunların yaklaşık %15'inin de ciddi olabileceği tahmin edilmektedir. Kural olarak eklem dışı bulgular romatoid faktör (RF) veya CCP'ye karşı daha yüksek titrede otoantikorları olan bireylerde meydana gelmektedir (20).

Romatoid nodüller, RA'lı bireylerin %20 ile 30'unda meydana gelir. Genellikle eklem çevresi yapılarında, ekstansör yüzeylerde ya da mekanik basınca maruz kalan diğer bölgelerde bulunurlar. Ancak plevra ve meninksler gibi başka herhangi bir bölgede de gelişebilirler. Yaygın görüldüğü yerler ; olekranon bursası, proksimal ulna, aşıl tendonu ve oksiputtur. Hemen her zaman serumda RF pozitif olan bireylerde bulunurlar. Bazı hastalarda metotreksat ile tedavi nodül sayısını dramatik olarak artırabilmektedir (20).

Klinik olarak güçsüzlük ve iskelet kasında atrofi sık görülür. Kas atrofisi RA başlangıcından sonra haftalar içinde ortaya çıkabilir ve çoğunlukla tutulan eklemlerin çevresindeki kas yapılarında belirgindir (20).

Romatoid vaskülit RA düzeyi şiddetli ve RF titreleri yüksek olan hastalarda görülür ve hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilir. En agresif formunda polinöropati ve mononöritis multiplekse, deri ülserasyonu ve dermal nekroza, parmak uçlarında gangrene ve visseral enfarktüse neden olabilir (20).

Plevral hastalık, interstisyel fibrozis, plöropulmoner nodüller, pnömoni ve arterit gibi plöropulmoner bulgular sıklıkla erkeklerde görülür. Pnömokonyozu olan hastalarda pulmoner nodüller ortaya çıktığında diffüz nodüler fibrotik bir süreç (Caplan Sendromu) gelişebilir. Nadiren pulmoner damarların obliterasyonuna sekonder olarak pulmoner hipertansiyon oluşur (20).

RA'lı olguların %50'sinde otopside asemptomatik perikarditin kanıtları bulunmuştur. Perikard sıvısında düşük glukoz düzeyi vardır ve sıklıkla plevral efüzyon oluşumu ile ilişkilidir. Perikardit genellikle asemptomatik olsa da, nadir durumlarda perikardiyal tamponattan ölüm meydana gelebilir. Ayrıca kronik konstriktif perikardit de oluşabilir (20).

Vaskülit periferik nöropatiye neden olabilse de, santral sinir sistemi RA'dan doğrudan etkilenmez. Nörolojik bulgular, atlantoaksiyel ya da orta servikal omurga subluksasyonlarından da kaynaklanabilir. Proliferatif sinovite ya da eklem deformitelerine sekonder gelişen sinir sıkışmaları median, ulnar, radial veya anterior tibial sinirde nöropatlilere neden olabilir (20).

Romatoid süreç hastaların %1'inden daha azında gözü tutar. İki temel bulgu; genellikle hafif ve geçici olan episklerit ve gözün daha derin tabakalarını tutan, daha ciddi inflamatuvar bir durum olan sklerittir. RA'lı hastaların %15-20'sinde keratokonjonktivitis sikka ile beraber Sjögren sendromu gelişebilir.

Felty Sendromu, kronik RA, splenomegali, nötropeni ve daha nadir olarak anemi ve trombositopeniden oluşur. Eklem inflamasyonu geriledikten sonra da gelişebilir. Dolaşan immün kompleksler sıklıkla bulunur ve kompleman tüketimine ait bulgular görülebilir. Felty sendromu olan hastalarda, genellikle nötropeni ile ilişkili olarak enfeksiyonların sıklığı artmıştır. Enfeksiyona artmış sıklığın sebebi, azalmış nötrofil sayısının yanı sıra polimorfonükleer lökositlerdeki işlev bozukluğudur (20).

Romatoid tutulumu ikincil olarak osteoporoz sık görülür ve glukokortikoid tedavisi ile şiddetlenebilir. RA'daki osteopeni hem etkilenen jukstaartiküler kemiklerde hem de etkilenen eklemlerden uzakta olan uzun kemiklerde görülür. RA ortalama kemik kütlelerinde ılımlı düzeyde azalma ve kırık riskinde orta derecede artış ile ilişkilidir. Kemik kütlesi, özellikle hastalığın seyrinin erken dönemlerinde, fonksiyonel kısıtlılık ve aktif inflamasyondan olumsuz biçimde etkileniyor gibi görünmektedir (20).

RA, özellikle büyük B hücreli lenfoma başta olmak üzere, lenfoma sıklığında artış ile ilişkilidir. Bu durumun özellikle süregen inflamatuvar hastalığı olan hastalarda gözlenmesi dikkat çekicidir (20).

2.6. Tanı

RA'nın tanısı, klinisyeni uyaracak ve bilgilendirecek geçmişe ait bilgilerin ve fiziksel özelliklerin birlikteliğini gerektirir. Artraljilerin öyküsü önemli olmakla birlikte, RA tanısı muayenede eklem inflamasyonunun objektif kanıtını gerektirir.

Amerikan Romatizma Derneği ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş, 1987 yılında bunları yenilemiştir (44). 2010 yılında ACR/EULAR RA için yeni sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır (45). 2010 sınıflandırma kriterleri en az bir eklemden sinovit varlığını ve daha mantıklı alternatif bir tanının yokluğunu gerektirmektedir ve dört alana dayalı bileşik skorlama sistemini kullanır:

1. Tutulan eklemlerin yeri ve sayısı
2. Anti-CCP antikorlarının ve RF varlığı ve düzeyi
3. Akut faz reaktanları (ESH ve CRP)
4. 6 haftadan uzun devam eden semptomların varlığı.

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Derneği/Avrupa Romatoloji Birliği Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri,2010

Değerlendirmeye alınacak hastalar;	
1. En az bir ekleminde klinik olarak sinovitin(şişlik) tespit edilmiş olması	
2. Sinoviti açıklayacak herhangi bir hastalığının olmaması	
RA sınıflandırma kriterleri	Puan
A. Eklem Tutulumu	
Bir büyük eklem tutulumu	0
2-10 büyük eklem tutulumu	1
1-3 küçük eklem tutulumu(büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	2
4-10 küçük eklem tutulumu(büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem tutulumu(en az bir tanesi küçük eklem olacak)	5
B. Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekir)	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük titrede RF veya ACPA pozitifliği	2
Yüksek titrede RF veya ACPA pozitifliği	3
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekir)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
D. Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
> 6 hafta	1
RA tanısı için toplam skorun >6/10 olması gereklidir.	

2.7. Laboratuvar Bulguları

RA'da genellikle normositer normokrom bir anemi vardır. Bu bulgu özellikle hastalığın aktivitesi ile ilgilidir. RA'nın tedavi ile düzelmesiyle korele olarak anemi düzelir (46). Aktif dönemde anemiye eşlik eden en önemli bulgu trombositozdur. Tedavide kullanılan metotreksat (MTX) ya da NSAİİ gibi ilaçlardan dolayı karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanabilir (47, 48).

RF hastalığa spesifik değildir, duyarlılığı %70-75'tir. Aktif RA'lı hastaların çoğunda ESH ve CRP seviyeleri artmıştır. RA hastalarının çoğunda anti-CCP saptanabilir. Anti-CCP'nin RA için özgüllüğü yaklaşık %93, duyarlılığı ise %50-90 arasındadır (49).

2.8. Radyoloji

Direkt Grafi

Ön- arka el ve ayak grafilerini değerlendirmek gerekir. Erken dönemde periartiküler yumuşak doku şişliği ve eklem aralığında genişleme görülür. Bu sinoviyal inflamasyon ve sıvı üretimine bağlıdır. Periostit, kırık dokusunun pannus ile destrüksiyonuna bağlı eklem aralığında daralma, subkondral psödokistler gibi eroziv değişimler görülebilir. Geç dönemde eklem yüzeyinde aşırı düzensizlikler, subluksasyonlar, osteoporoz, eklem deformiteleri, destrüktif değişimler ve kemik ankilozu görülebilir. Direkt grafi ile değerlendirmenin standart olması amacıyla önce Larsen daha sonra Sharp tarafından indeksler geliştirilmiştir. Sharp metodunda başlangıçta ayak eklemleri skorlamaya dahil edilmemiştir fakat ayak eklemleri hastalığın progresyonunda sıklıkla el eklemlerinden daha önce etkilenebilmektedir. Bu nedenle 1985 yılında ortaya konan Sharp metodu ayaklar da skorlanacak şekilde modifiye edilmiştir (50, 51).

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), RA'da inflamatuvar ve destrüktif değişiklikleri gösterir. Eklem, bursa ve tendon kılıflarındaki sıvılar USG ile saptanabilir ve entesopati değerlendirilebilir (52). USG'nin erken RA tanısında direkt radyografiye göre en

büyük avantajı büyük erozyonlar yanında küçük erozyonları da tespit edebilmesidir. USG 'ye doppler ilave edilmesi yumuşak doku vaskülaritesinin değerlendirilmesini de sağlamaktadır (53).

RA'da, kas iskelet sistemi ultrasonu diagnostik görüntülemeye olduğu kadar tedavi etkinliğinin takibinde ve hastalığın sonuçlarının tahmininde de klinik pratikte oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ultrason kullanılarak inflamatuvar yumuşak doku ve eroziv kemik lezyonlarının tespit edilmesi mümkündür. Gri skala ve power doppler ultrason muayenesi klinik muayeneden daha duyarlı ve daha güvenilirdir (54).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme erken RA tanısı koymak için konvansiyonel radyografilere göre daha yararlıdır. Bu yöntem el bileğindeki küçük kemik erozyonları, sinovyal hipertrofi, sinovit/pannus ve tenosinovit gibi değişiklikleri göstermede oldukça duyarlıdır (55).

2.9. Tedavi

RA tedavisi için eğitim en önemli başlangıç basamağıdır. Hastalara hastalığın seyri, kullanılan ilaçlar, ilaçların etkinliği ve olası yan etkileri, fizik tedavinin gerekliliği, hastalığın sık aralıklarla takibi gibi konularda bilgi verilmelidir. Eklemlerde oluşan ağrı ve tutukluk nedeniyle hastalar sıklıkla egzersizden kaçındığı için eklem hareketlerinde kısıtlılık, kontraktürler, kas gücü kaybı ve kas atrofisi gelişebilir. Bu sebeple her hastaya özgü düzenli egzersiz programı önerilmelidir. Ağrının kontrolü, eklem fonksiyonelliğinin korunması ve artırılması için gerektiğinde fizik tedavi modalitelerinden yararlanılabilir. Hastalar özellikle üst ekstremitelerde aktiviteleri, yardımcı cihaz ve splintlerin kullanımı için iş uğraşı terapistine yönlendirilebilir. Hastalar hem hastalığın kendisi hem de tedavide kullanılan glukokortikoidlere bağlı olarak osteoporoz riskiyle karşı karşıya kalabilmektedir, bu konuda hastalar bilgilendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Kardiyovasküler hastalık riski arttığı için sigara kullanımı, hiperlipidemi,

hipertansiyon, sedanter yaşam gibi olumsuz etkenlerin ortadan kaldırılmasına yönelik önlemler alınmalıdır (56).

Çoğu hasta için RA, yaşam boyu tedavi gerektiren bir hastalıktır. Erken RA'da hastalık modifiye edici ilaçlarla (DMARD'lar) tedaviye erken başlanması bir fırsat penceresidir ve daha iyi uzun süreli sonuçlara yol açar. Erken RA'lı ve kötü prognoz özellikleri olan hastalar için tedavi yaklaşımı daha agresif olmalıdır (örn., fonksiyonel limitasyon, RF veya anti-CCP antikoru için seropozitiflik, radyografilerde eroziv hastalık varlığı, eklem dışı hastalık varlığı).

RA'nın tedavisinde etkili olan üç büyük ilaç kategorisi vardır: sentetik DMARD'lar, biyolojik DMARD'lar ve glukokortikoidler. Hastalık aktivitesinin erken kontrolü, çoğu zaman farklı sentetik DMARD'ların kombinasyonunu veya sentetik DMARD'ların biyolojik bir DMARD ile kombinasyonunu gerektirir.

Sentetik DMARD'lar

Metotreksat: Folik asit antagonistidir. Folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. RA tedavisinde MTX herhangi bir kontrendikasyon olmadığı sürece ilk tercih edilecek ilaçtır (57). MTX barsaklardan emildikten sonra %50 oranında proteinlere bağlanır ve %10 oranında OH-metotreksat olarak dolaşımda yer alır. Hücre içerisine folat tarafından aktif olarak alınır. Hücre içerisinde poliglutamafili formuna dönüşür ki bu form MTX'in hücre içindeki kalma süresini oldukça uzatır ve asıl anti-inflamatuvar etkiden sorumlu formdur (58). RA'da düşük dozlarda (10-30mg/hafta) kullanılmaktadır. Folik asit metabolizmasının inhibisyonu, apoptosis indüksiyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun inhibisyonu, sitokin düzenlenmesi, immünglobülin üretiminin azalması, siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu yaparak etki gösterir.

Sulfasalazin: Sulfasalasin, sulfopiridin ve salisilik asitin bir azo bağıyla birleşmesinden oluşur. Nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde çeşitli etkileri vardır. Etkin doz 1-2 mg/ gün'dür. RA'da klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlar. Sulfasalasin diğer DMARD'lar ile birlikte kullanılabilir (59).

Hidroksiklorokin: Hidroksiklorokin RA tedavisinde 1950'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Oral alımlarında %75'i emilir ve dokuya bağlandıktan sonra yarı

ömrü 40 güne kadar uzar. Vücutta melanin içeren deri, retinal pigment gibi yerlerde özellikle birikme eğilimindedirler (60). RA'da etki mekanizması net olmamakla birlikte fosfolipaz A2'yı baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir.

Leflunomid: Leflunomid isoxazole türevi bir immünmodülatördür. Asıl olarak pro-drug'dır ve karaciğerden ilk geçişinde aktif metaboliti olan A 77 1726'ya dönüştürülür. Bu aktif metabolit %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. A 77 1726, de-novo primidin sentezinde önemli olan dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini inhibe eder (61). İnsan lenfositlerinin (özellikle T lenfositler) çoğalmasını bloke eder.

Glukokortikoidler

Anti-inflamatuvar ve immün supresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Düşük doz (< 7.5 mg/gün prednizolon eşdeğeri), pulse (250-1000 mg/gün İV/oral metil prednizolon) ve lokal intra-artikular steroid enjeksiyonları, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidir (62). Klinik pratikte düşük doz steroid tedavisi, metotreksat veya hastalığın seyrini değiştiren diğer ilaçların etkileri ortaya çıkana kadar, hastaların semptomlarının rahatlatılması için kullanılır. Ayrıca düşük doz steroidin, eklem hasarını önleyici etkileri de mevcuttur (63). Yüksek doz steroid ise vaskülit, mononöritis multipleks, akut perikardit ve plörezi varlığında kullanılır. Bu ciddi tablonun varlığında yüksek doz intravenöz/oral metil prednizolon tedavisi 1000 mg/gün dozunda olmak üzere, 3 gün üst üste kullanılır. Triamsinolon hexacetonid gibi uzun etkili steroidler eklemdaki inflamasyonu baskılamak için intraartiküler enjeksiyon şeklinde de kullanılmaktadır (64).

Biyolojik DMARD'lar

Sentetik DMARD'larla tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda biyolojik DMARD'lara geçilmesi önerilmektedir. Biyolojik DMARD'lardan TNF- α antagonistleri olan infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab ve sertolizumab günümüzde RA tedavisinde tüm dünyada geniş ölçüde kullanılmaktadır (65).

RA tedavisinde kullanılan diğer anti-TNF dışı biyolojik ajanlar; B hücrelerini hedef alan ritüksimab, T hücre-hedefli tedavi abatacept ve IL-6'yı bloke ederek etki gösteren tosilizumabtır (66).

Biyolojik ilaçların etkinliği iyi belirlenmiştir. Hepsi metotreksat ile tedaviye rağmen aktif hastalığı olanlarda bile sinovitin bulgu ve belirtilerini azaltırlar ve RA'nın radyografik ilerlemesini oldukça azaltırlar. Biyolojik DMARD'ların etkisinin başlangıcı hızlıdır, günler ile haftalar sürer. MTX ile kombine kullanıldıklarında, hepsinin daha büyük etkinlikleri olur.

RA Tedavisinde 2013 EULAR Önerileri

2013'te güncellenmiş EULAR önerileri doğrultusunda RA tanısı konulur konulmaz sentetik DMARD'lar ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavide hedef remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde etmektir. Aktif hastalıkta her 1-3 ayda bir olmak üzere sık izlem yapılmalıdır, eğer tedavinin başlangıcından sonraki 3. ayda düzelme olmamışsa veya 6 ayda tedavi hedefine ulaşılammışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir. MTX aktif RA'lı hastalarda tedavi stratejisinin birinci parçası olmalıdır. MTX'in kontrendike olduğu durumlarda veya MTX'a erken intolerans gelişirse sulfasalazin veya leflunomid ilk tedavi stratejisinin bir parçası olabilir. Glukokortikoidlerin eklenmesine bakılmaksızın, sentetik DMARD'larla monoterapi veya kombine tedavi kullanılmalıdır. Düşük doz glukokortikoidler bir veya daha fazla sentetik DMARD ile kombinasyon halinde 6 aya kadar başlangıç tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmeli fakat mümkün olan en kısa sürede hızla azaltılmalıdır. İlk DMARD tedavisi ile tedavi hedefine ulaşılammışsa kötü prognostik faktörlerin yokluğunda, başka sentetik DMARD'a geçiş düşünülmeli, kötü prognostik faktörlerin varlığında ise biyolojik DMARD eklenmesi düşünülmelidir. Sentetik DMARD'lara yetersiz yanıt söz konusu ise biyolojik DMARD'lar (TNF inhibitörleri, abatacept, tosilizumab ve belirli koşullarda ritüksimab) MTX ile beraber başlanmalıdır. Eğer ilk biyolojik DMARD başarısız olursa başka bir biyolojik DMARD'a geçiş düşünülmelidir. Biyolojik ajanlar başarısız olduğu takdirde tofasitinib düşünülebilir. Glukokortikoid tedavi kesildiğinde remisyon devam ediyorsa ve özellikle sentetik DMARD'lar kombine kullanılıyorsa biyolojik DMARD'ların kesilmesi düşünülebilir. Kalıcı remisyon söz

konusu ise hasta ve hekimin ortak kararı ile sentetik DMARD'ların dozunda azaltma düşünülebilir. Tedavinin düzenlenmesinde hastalık aktivitesinin yanı sıra yapısal hasarda ilerleme, komorbit durumlar ve güvenlik sorunları da göz önünde bulundurulmalıdır (67).

Tedaviye Yanıt ve Remisyon Kriterleri

ACR ve ACR/EULAR remisyon kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır. ACR tarafından kullanılması önerilen tedaviye yanıt kriterleri; şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hasta global değerlendirmesi, hekim global değerlendirmesi, VAS skoru, fiziksel fonkiyon (HAQ), akut faz reaktanlarıdır. Bu kriterlerden ilk ikisinde mutlaka ve kalan 5 parametrenin en az üçünde %20 azalma olması ACR20 yanıtı olarak tanımlanırken; ACR50 ve ACR70 yanıtları da benzer şekilde %50 ve %70'lik iyileşmeyi kapsamaktadır (68).

ACR/EULAR tarafından 2011 yılında düzenlenmiş remisyon kriterleri; hassas eklem sayısının ve şiş eklem sayısının 1'in altında olması, CRP değerinin 1mg/dl 'nin altında olması, hasta global değerlendirmenin 1'in altında olması ve SDAI değerinin 3.3'ün altında olmasını içerir. Hastaların ilk 4 kriteri ya da 5. kriteri karşılıyor olması remisyonunda olduklarını göstermektedir (69).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu 3 ay takipli prospektif çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine Kasım 2015 ile Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran Amerikan Romatizma Cemiyeti (ACR) 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı alan, antiromatizmal tedavi başlanması uygun görülmüş 28 hasta ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 28 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (2015 Tarihli etik kurul onayı protokol no:70) (Ek-1). Çalışmaya alınan hastalar dışlama kriterlerine sahip olup olmadıkları değerlendirilerek oluşturuldu. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı onamları 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 miyokard infarktüsü öyküsü (< 3 ay), kanser, kronik böbrek yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon olması kabul edilmiştir.

Klinik ve Demografik Değerlendirme

Tüm hastalara yaş, boy, ağırlık ve eğitim durumunu içeren demografik verilerinin olduğu bir form dolduruldu (Ek-2). Boy ölçümleri santimetre cinsinden ve kilo ölçümleri kilogram olarak kayıt edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilo (kilogram)/boy (metre)² formülü ile hesaplandı. Hasta grubunun DAS28, VAS, hekim global değerlendirme, hasta global değerlendirme, SDAI, CDAI skorları hesaplanıp kaydedildi. Hastaların ESH, CRP, hemoglobin (Hb), hemotokrit (Htc), trombosit, lökosit (WBC) düzeyleri çalışıldı, hastaların hastalık tanı süresi, hastalık başlangıç süresi, eşlik eden kronik hastalıklar, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, sabah tutukluğu süresi ve gece ağrısı sorgulandı. Hastaların sigara alışkanlıkları sorgulandı, hangi tedavileri aldıkları kayıt edildi. Hastalara USG ile eklem

değerlendirilmesi yapıldı. Eklem USG bulguları US7 Skoru ile değerlendirildi. Çalışmaya kabul edilen hastalar, tedaviden sonraki rutin 3. ay kontrollerinde yukarıda tanımlanan aynı parametreler ile tekrar değerlendirildi. Tüm hastaların başlangıçta ve 3. Ayda US7 skoru hesaplandı ve aynı hekim tarafından sistemik ve romatolojik muayeneleri yapıldı.

Laboratuvar Parametreleri

Hastaların 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 0C'de saklandı. Elde edilen serumlarda, SCUBE 1, SCUBE 3, VEGF, MMP-9 CD40 ligandı ve IL -6 seviyeleri ticari ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırma laboratuvarlarımızın imkanları kullanılarak ölçüldü. Ölçümlerde örneklerle ait renk şiddeti spektrofotometrik temele dayalı olarak belirli bir dalga boyunda verdikleri absorbanslar VERSA max tunable mikroyet okuyucuda (Designed by molecular Divices in California, USA) belirlendi. Standart grafiğine göre örneklerle ait konsantrasyonlar hesaplandı. Sonuçlar standartların konsantrasyon birimi ile ifade edildi.

3.2. Kullanılan Ölçekler

Hastalık Aktivite Skoru (DAS28)

DAS 28 hastalık aktivitesi ölçüm testi, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) değeri kullanılarak hesaplanmaktadır. Değerlendirilen eklemler 28 tanedir. Bunlar 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, sağ-sol metakarpofalangeal eklemler, proximal interfalangeal eklemler, her iki interfalangeal eklem, diz eklemleridir. DAS28 (ESH), $0.56 \times \sqrt{(\text{HES28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{ŞES28})} + 0.014 \times \text{HGD} + 0.70 \times \ln(\text{ESH})$ formülü ile hesaplanır. DAS28 değeri EULAR yanıt kriterlerine göre <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 olacak şekilde belirlendi (70).

Visual Analog Skala (VAS)

Bunun için 10 cm'lik cetvel kullanıldı. Hastalara 10 cm'lik bir çizgi üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen rakamların ne anlama geldiği anlatıldı. Hiç ağrı olmamasının 0, karşılaşılan en şiddetli ağrının 10 ve orta derecedeki ağrısında 5'e uyduğu anlatılarak hastaların buna göre ağrı şiddetlerini işaretleme yaparak tanımlamaları istendi. İşaretli kısım santimetre cinsinden ölçüldü (0-10 cm) (Ek-3).

Hekim Global Değerlendirme

10 cm.lik bir çizgi boyunca hastayı muayene eden hekimin hastaların genel durumunu değerlendirmesi istendi. Bu çizginin 0 ucunun en iyi, 10 ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu göz önünde bulundurularak hastanın genel durumu çizgi üzerinde hekime işaretlettirildi. İşaretli kısım santimetre cinsinden ölçüldü (0-10 cm).

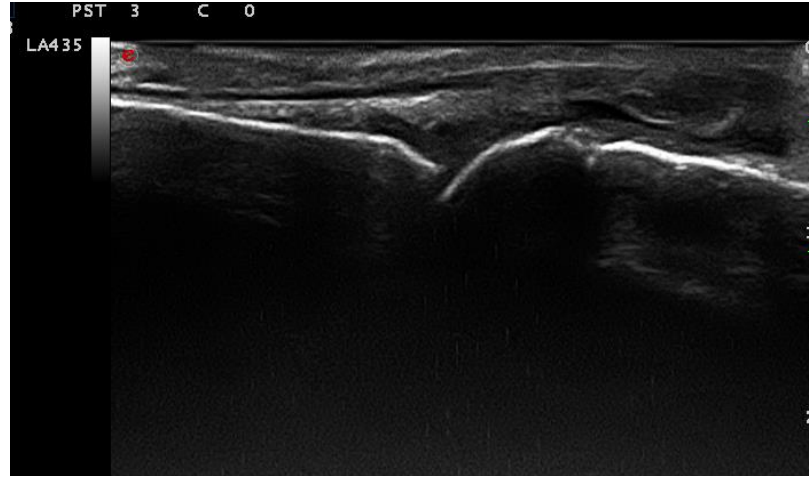
Hasta global değerlendirme

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

US7 Skoru

US7 Skoru, semikantitatif olarak puanlanan, yumuşak doku değişimleri (sinovit ve tenosinovit) ve eroziv kemik lezyonlarının daha önceden seçilmiş olan 7 eklemden (el bilek, 2.ve 3. metakarpafalangeal eklemler, 2. ve 3. proksimal interfalangeal eklemler, 2. ve 5. metatarsafalangeal eklemler)gösterildiği bir skorlama sistemidir. Sinovit ve tenosinovit düzeyi gri skala ultrasonografi (GSUS) ve power doppler ultrasonografi (PDUS)ile ayrı ayrı değerlendirilir. Sinovit-GSUS 0:sinovit yok, 1 – hafif düzeyde (eklem kapsülünün altında küçük bir hipoekoik alan veya bir ekoik çizgi), 2 - orta (eklem alanına paralel olacak şekilde eklem kapsülü yükselmiş), 3 - ciddi (eklem kapsülünün güçlü bir şekilde gerilmesiyle karakterize),

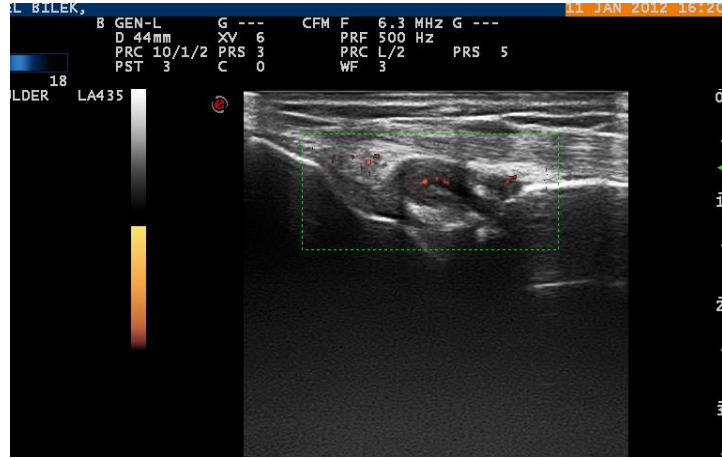
tenosinovit-GSUS 0-tenosinovit yok,1-tenosinovit var, Sinovit-PDUS ve tenosinovit-PDUS, 0- sinyal yok, 1- tek bir damarsal yapıya ait sinyal aktivitesi mevcut, 2- eklem aralığının %50'sinde sinyal aktivitesi, 3- eklem aralığının %50'si ya da daha fazlasında sinyal aktivitesi olarak değerlendirilir. Erozyon 0:erozyon yok, 1:erozyon var şeklinde kayıt edilir (71) (Ek-4).



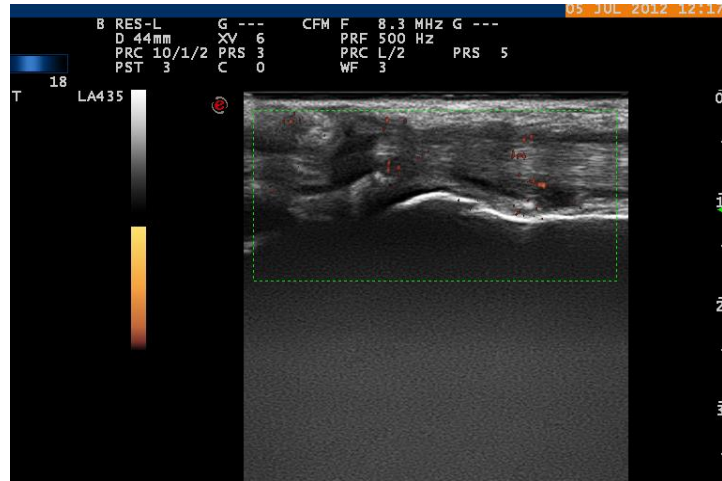
Şekil 3. 2.MCP Eklemde Sinovit. Sinovit-G: Grade 1



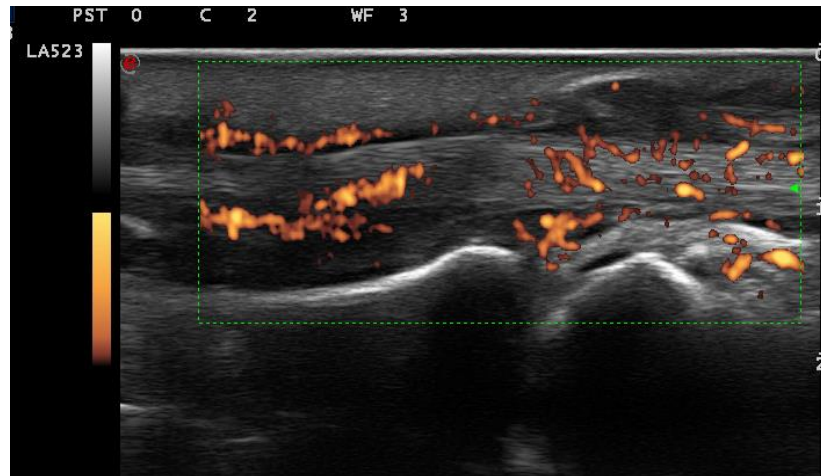
Şekil 4. El Bilekte Palmar Sinovit. Sinovit-G: Grade 2, Sinovit-P: Grade 1



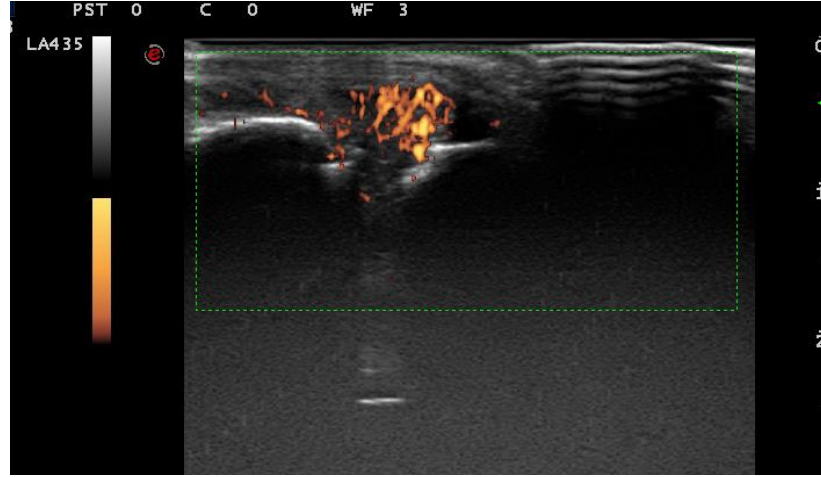
Şekil 5. El Bilekte Palmar Sinovit. Sinovit-G:Grade 3,Sinovit-P:Grade 1



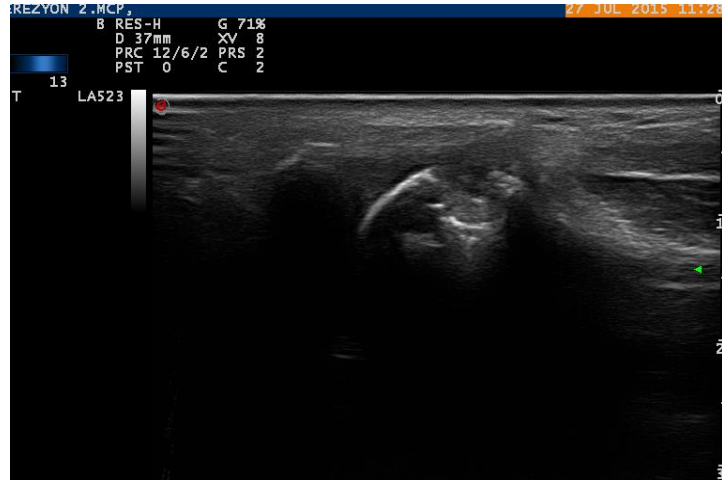
Şekil 6. El bilekte palmar tenosinovit. Tenosinovit-P: Grade 1



Şekil 7. 2. MCP Eklem Palmar Tenosinovit. Tenosinovit-P: Grade 3



Şekil 8. 2. MCP Eklemde Sinovit. Sinovit-P: Grade 3



Şekil 9. 2. MCP Eklemde Erozyon

3.3. İstatistiksel Analizler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’in Kesin Testi ve McNemar Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki

bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için ise, iki bağımsız grup arasında Student's T Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 56 birey incelendi. İncelenenlerin yaş ortalaması $52,27 \pm 12,53$ (min:25-maks:84) yıl olup %67,9'u kadın, %32,1'i erkekti ve kadın:erkek oranı 2,1'di.

İncelenenlerin boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülerek beden kütle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Buna göre araştırmaya dahil edilenlerin BKİ ortalaması $28,29 \pm 4,89$ (min:19,14-maks:37,78) kg/m^2 'ydi.

İncelenenlerin %37,5'i sigara kullanırken, %39,3'ünün herhangi bir kronik hastalığı mevcuttu. Kronik hastalıkların neler olduğuna bakılacak olursa; incelenenlerin %35,7'sinde hipertansiyon, %12,5'inde ise diyabetes mellitus mevcuttu.

Araştırma kapsamında incelenenlerin 28'ini romatoid artrit (RA) tanısı almış hastalar oluşturuyorken geriye kalan 28'i tamamen sağlıklı bireylerdi. RA tanılı hastalar "hasta" grubu olarak, sağlıklı bireyler ise "kontrol" grubu olarak adlandırıldı ve bunlar çalışma grubu olarak kabul edildi.

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen RA hastalarının ve kontrol grubunun yaşları, cinsiyetleri, boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, BKİ değerleri, sigara kullanma durumları ve herhangi bir kronik hastalık bulunma durumu ile hipertansiyon ve diyabetes mellitus bulunma durumları benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	RA Hastası (n=28)	Kontrol (n=28)	p
Yaş (yıl), $\bar{X} \pm S$	54,46 $\pm$ 14,74	50,07 $\pm$ 9,62	0,193 ^a
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	9 (32,1)	9 (32,1)	1,000
Kadın	19 (67,9)	19 (67,9)	
Boy Uzunluğu (cm), $\bar{X} \pm S$	161,46 $\pm$ 8,68	165,39 $\pm$ 9,04	0,103 ^a
Vücut Ağırlığı (kg), $\bar{X} \pm S$	72,93 $\pm$ 14,83	78,14 $\pm$ 13,18	0,170 ^a
BKİ (kg/m²), $\bar{X} \pm S$	27,96 $\pm$ 5,21	28,62 $\pm$ 4,62	0,619 ^a
Sigara Kullanma Durumu, n (%)			
Kullanmıyor	19 (67,9)	16 (57,1)	0,408
Kullanıyor	9 (32,1)	12 (42,9)	
Kronik Hastalık Durumu, n (%)			
Yok	14 (50,0)	20 (71,4)	0,101
Var	14 (50,0)	8 (28,6)	
Kronik Hastalıklar (n=22)#, n (%)			
Hipertansiyon	13 (92,9)	7 (87,5)	1,000 ^b
Diyabetes Mellitus	6 (42,9)	1 (12,5)	0,193 ^b
%: Sütun yüzdesi; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma aStudent's T Testi; bFisher'in Kesin Testi; #Bir hastada birden fazla kronik hastalık vardı, yüzde hasta sayısı üzerinden hesaplandı			

Araştırmaya dahil edilen RA hastalarının bazı klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur. RA hastalarının medyan tanı süresi 1 (0-40) yıl olup %35,7'si şu anda DMARD tedavisi alırken %64,3'ü biyolojik ilaç tedavisi alıyordu. Hastaların %64,3'ü daha önce de RA tedavisinde DMARD kullanmıştı. İncelenen RA hastalarının %78,6'sında romatoid faktör, %64,3'ünde ise CCP pozitifliği (Tablo 3).

Tablo 3. Romatoid Artrit Hastalarının Bazı Klinik Özellikleri

	(n=28)
Tanı Süresi (yıl), medyan (min-maks)	1 (0-40)
Şu Anda Aldığı Tedavi, n (%)	
DMARD	10 (35,7)
Biyolojik	18 (64,3)
Daha Önce Tedavi Alma Durumu, n (%)	
Almamış	10 (35,7)
Almış	18 (64,3)
Daha Önce Aldığı Tedavi (n=18), n (%)	
DMARD	18 (100)
Romatoid Faktör, n (%)	
Negatif	6 (21,4)
Pozitif	22 (78,6)
CCP, n (%)	
Negatif	10 (35,7)
Pozitif	18 (64,3)
%: Yüzde; DMARD: Disease-modifying antirheumatic drugs; CCP: Anti-cyclic citrullinated peptide	

Çalışma grupları arasında tedavi öncesi SCUBE, VEGF, İL-6, CD-40 ve MMP-9 değerlerinin dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur. RA hastaları ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi MMP-9 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RA hastalarının tedavi öncesi MMP-9 değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan çalışma gruplarının tedavi öncesi SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, İL-6 ve CD-40 değerleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4).

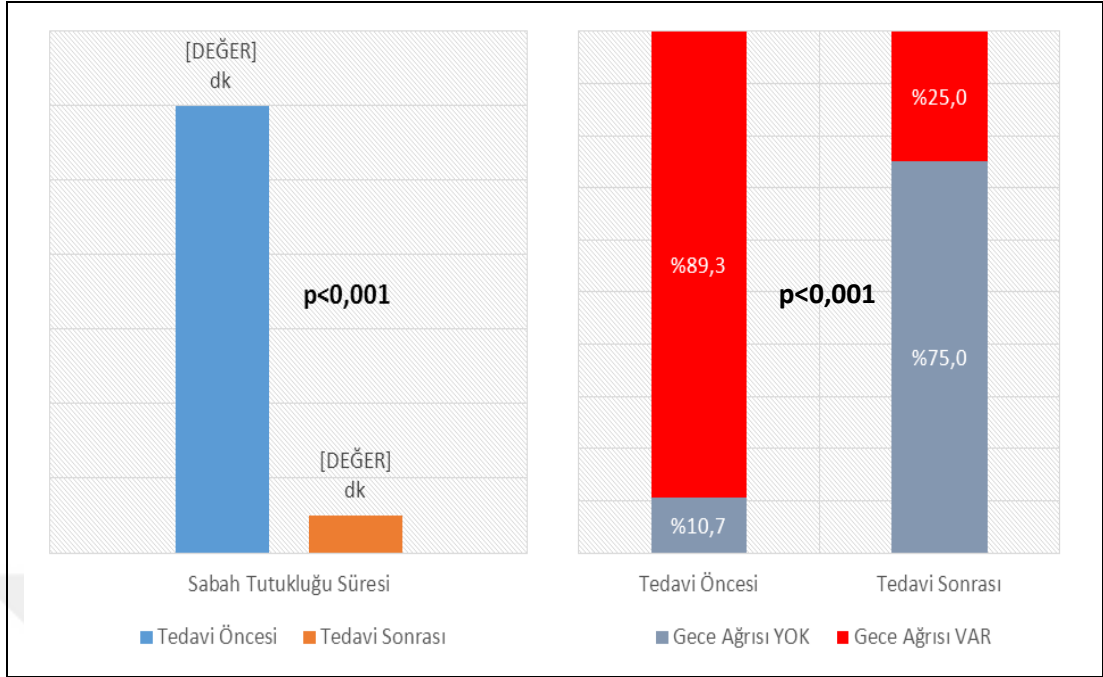
Tablo 4. Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi SCUBE, VEGF, İL-6, CD-40 ve MMP-9 Değerlerinin Dağılımı

Tedavi Öncesi	RA Hastası (n=28)	Kontrol (n=28)	p*
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
SCUBE-1	0,83 (0,55-7,94)	0,85 (0,57-1,87)	0,756
SCUBE-3	3,84 (0,23-13,22)	2,95 (0,16-15,06)	0,422
VEGF	720,6 (228,3-3156,2)	585,2 (173,8-1973,6)	0,112
İL-6	5,50 (1,30-47,45)	3,98 (0,97-25,32)	0,136
CD-40	4,64 (1,45-11,56)	4,04 (1,23-10,16)	0,725
MMP-9	88,46 (33,41-125,51)	32,52 (19,24-100,18)	<0,001
*Mann-Whitney U Testi			

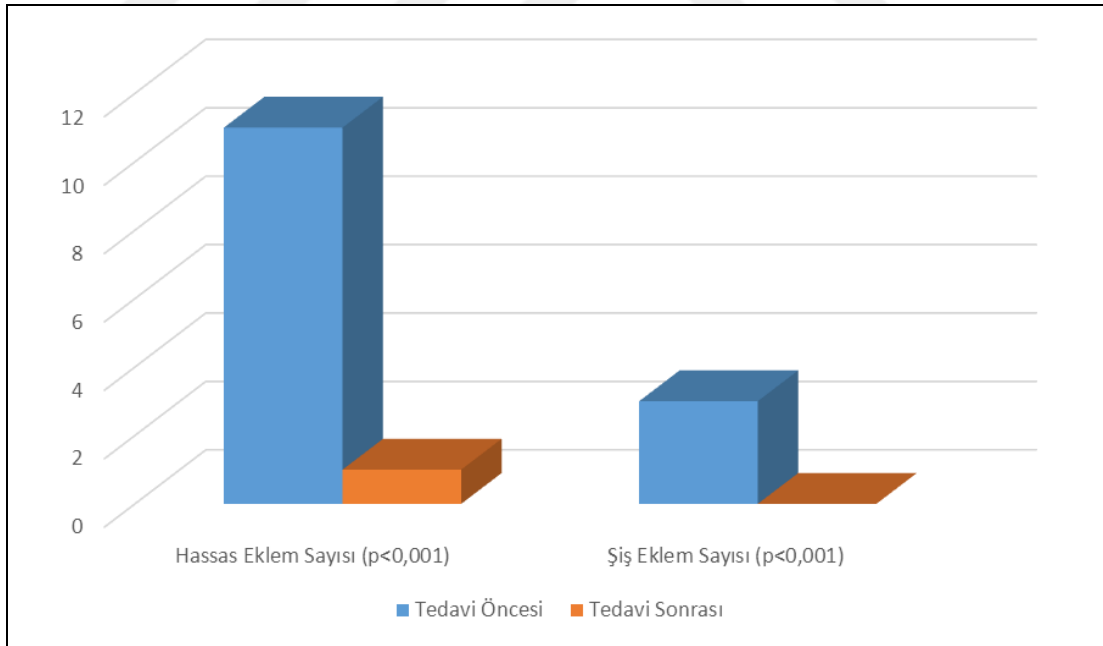
RA hastalarının tedavi öncesi ve sonrası klinik bulgularının dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen RA hastaların tedavi öncesi ile sonrası arasında sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş eklem sayıları, DAS28, SDAİ, CDAİ, VAS, hasta ve hekim global değerlendirme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RA hastalarının tedavi sonrası sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş eklem sayıları, DAS28, SDAİ, CDAİ, VAS, hasta ve hekim global değerlendirme skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü. Ayrıca RA hastalarının tedavi öncesinde %89,3'ünde gece ağrısı mevcutken tedavi sonrası %25,0'ında mevcuttu ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5, Şekil 10-13).

Tablo 5. Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Bulgularının Dağılımı

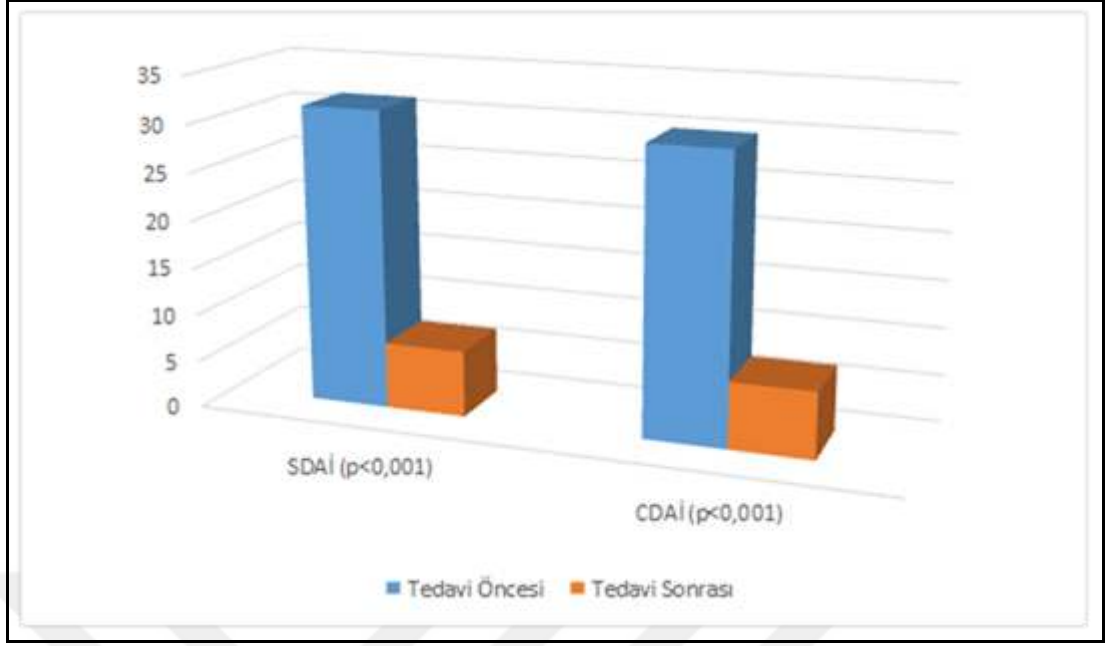
(n=28)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Sabah Tutukluğu Süresi (dk)	60 (0-180)	5 (0-120)	<0,001
Gece Ağrısı, n (%)			
Yok	3 (10,7)	21 (75,0)	<0,001
Var	25 (89,3)	7 (25,0)	
Hassas Eklem Sayısı	11 (0-28)	1 (0-14)	<0,001
Şiş Eklem Sayısı	3 (0-9)	0 (0-6)	<0,001
DAS28	4,84 (2,16-7,07)	2,62 (0,68-4,24)	<0,001
SDAİ	31,5 (4-50)	7 (0-37)	<0,001
CDAİ	30 (4-49)	7 (0-37)	<0,001
VAS	10 (2-10)	2 (0-10)	<0,001
Hasta Global Değerlendirme	10 (1-10)	2 (0-10)	<0,001
Hekim Global Değerlendirme	7 (2-10)	2 (0-7)	<0,001
*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi			



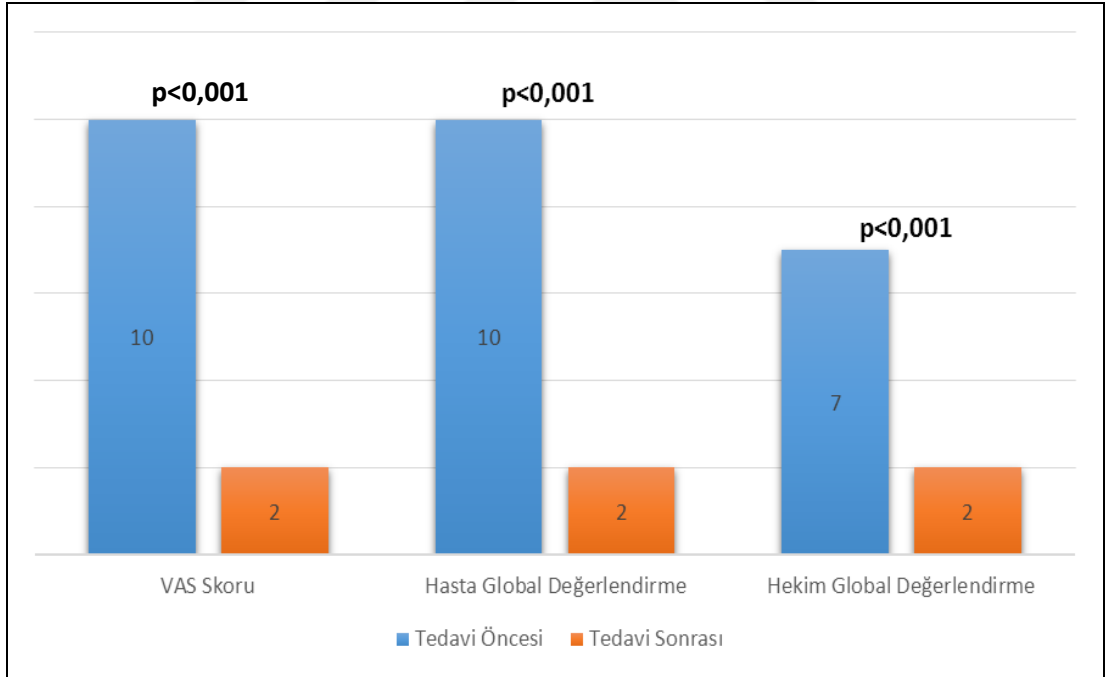
Şekil 10. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sabah Tutukluğu Süresi ile Gece Ağrısı Durumunun Dağılımı



Şekil 11. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hassas ve Şiş Eklem Sayılarının Dağılımı



Şekil 12. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası SDAİ ve CDAİ Skorlarının Dağılımı



Şekil 13. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası VAS, Hasta ve Hekim Global Değerlendirme Skorlarının Dağılımı

RA hastalarının tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen RA hastaların tedavi

öncesi ile sonrası arasında ESH ve CRP değerleri ile trombosit sayısı ve VEGF değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RA hastalarının tedavi sonrası ESH ve CRP değerleri ile trombosit sayısı ve VEGF değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştür. Diğer taraftan RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası beyaz küre sayısı ve hemoglobin değeri ile SCUBE-1, SCUBE-3, İL-6, CD-40 ve MMP-9 değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

(n=28)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
ESH	23 (3-98)	10 (2-55)	<0,001
CRP	1,28 (0-12,40)	0,30 (0-2,98)	<0,001
Beyaz Küre	8,46 (4,7-13,8)	7,74 (4,76-15,70)	0,088
Hemoglobin	12,4 (9,2-15,3)	12,8 (8,7-15,3)	0,107
Trombosit	287 (181-484)	257 (183-417)	0,001
SCUBE-1	0,83 (0,55-7,94)	0,77 (0,54-13,10)	0,847
SCUBE-3	3,84 (0,23-13,22)	3,35 (0,47-18,58)	0,246
VEGF	720,6 (228,3-3156,2)	646,9 (145,6-2969,0)	<0,001
İL-6	5,50 (1,30-47,45)	2,86 (0,75-95,25)	0,246
CD-40	4,64 (1,45-11,56)	3,22 (1,16-10,77)	0,412
MMP-9	88,46 (33,41-125,51)	88,82 (41,59-120,12)	0,339
*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi			

RA hastalarının tedavi öncesi ve sonrası ultrasonografi bulgularının dağılımı Tablo 7’de sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen RA hastaların tedavi öncesi ile sonrası arasında sinovit-G, sinovit-P, tenosinovit-G ve tenosinovit-P değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RA hastalarının tedavi sonrası sinovit-G, sinovit-P, tenosinovit-G ve tenosinovit-P değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştür. Diğer taraftan RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası erozyon skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ultrasonografi Bulgularının Dağılımı

(n=28)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Sinovit-G	7 (3-17)	4,5 (1-11)	<0,001
Sinovit-P	4 (0-17)	1 (0-16)	0,001
Tenosinovit-G	2 (0-5)	0 (0-3)	<0,001
Tenosinovit-P	1 (0-6)	0 (0-5)	0,003
Erozyon	1 (0-5)	1 (0-5)	0,317
*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi			

RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında tedavi öncesi ve sonrası klinik bulguların dağılımı Tablo 8’de sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında tedavi öncesi hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$) tedavi sonrası değerleri benzerdi ($p>0,05$). Sigara kullanan RA hastalarının tedavi öncesi hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı sigara kullanmayan RA hastalarından anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası sabah tutukluğu süresi, gece ağrısı, VAS skoru, hasta ve hekim global değerlendirme skorları benzerdi ($p>0,05$). Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değişime bakılacak olursa; hem sigara kullanmayan hastaların kendi içinde hem de sigara kullanan hastaların kendi içinde, tedavi sonrası sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş eklem sayısı ve VAS skorları ile hasta ve hekim global değerlendirme skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü ($p<0,05$). Ayrıca hem sigara kullanmayan hastaların kendi içinde hem de sigara kullanan hastaların kendi içinde, tedavi sonrası gece ağrısı olanların yüzdesi tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Romatoid Artrit Hastalarından Sigara Kullanan ve Kullanmayanlar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Bulguların Dağılımı

(n=28)		Sigara Kullanmıyor (n=19)	Sigara Kullanıyor (n=9)	p**
		Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Sabah Tutukluğu Süresi (dk)	Tedavi Öncesi	60 (10-120)	30 (0-180)	0,205
	Tedavi Sonrası	10 (0-120)	0 (0-120)	0,172
p*		0,002	0,018	
Gece Ağrısı, n (%)	Tedavi Öncesi	18 (94,7)	7 (77,8)	0,234 ^a
	Tedavi Sonrası	6 (31,6)	1 (11,1)	0,371 ^a
p*		<0,001	0,031	
Hassas Eklem Sayısı	Tedavi Öncesi	13 (4-28)	5 (0-16)	0,002
	Tedavi Sonrası	2 (0-14)	0 (0-5)	0,095
p*		<0,001	0,018	
Şiş Eklem Sayısı	Tedavi Öncesi	4 (0-9)	1 (0-3)	0,002
	Tedavi Sonrası	1 (0-6)	0 (0-1)	0,117
p*		<0,001	0,041	
VAS	Tedavi Öncesi	10 (5-10)	10 (2-10)	0,410
	Tedavi Sonrası	5 (0-10)	2 (0,5)	0,061
p*		0,001	0,008	
Hasta Global Değerlendirme	Tedavi Öncesi	10 (5-10)	8 (1-10)	0,105
	Tedavi Sonrası	4 (0-10)	2 (0-5)	0,156
p*		0,001	0,011	
Hekim Global Değerlendirme	Tedavi Öncesi	7 (5-10)	7 (2-10)	0,735
	Tedavi Sonrası	2 (0-7)	2 (0-2)	0,188
p*		<0,001	0,007	
*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; **Mann-Whitney U Testi				

RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında tedavi öncesi ve sonrası klinik ve bazı laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında tedavi öncesi DAS28 skoru ile SDAİ ve CDAİ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0,05$) tedavi sonrası değerleri benzerdi ($p > 0,05$). Sigara kullanan RA hastalarının tedavi öncesi DAS28 skoru ile SDAİ ve CDAİ skorları sigara kullanmayan RA hastalarından anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının hem tedavi öncesi hem de tedavi

sonrası ESH ve CRP değerleri benzerdi ($p>0,05$). Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değişime bakılacak olursa; hem sigara kullanmayan hastaların kendi içinde hem de sigara kullanan hastaların kendi içinde, tedavi sonrası DAS28 skoru, ESH ve CRP değerleri ile SDAİ ve CDAİ skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Romatoid Artrit Hastalarından Sigara Kullanan ve Kullanmayanlar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Hastalık Aktivite Bulgularının Dağılımı

(n=28)		Sigara Kullanmıyor (n=19)	Sigara Kullanıyor (n=9)	p**
		Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
DAS28	Tedavi Öncesi	5,33 (3,86-7,07)	4,55 (2,16-5,50)	0,012
	Tedavi Sonrası	3,02 (0,68-4,24)	1,73 (0,68-3,56)	0,054
p*		<0,001	0,008	
ESH	Tedavi Öncesi	24 (3-77)	19 (14-98)	0,885
	Tedavi Sonrası	11 (2-54)	6 (2-55)	0,308
p*		<0,001	0,013	
CRP	Tedavi Öncesi	1,42 (0-5,67)	1,13 (0-12,40)	0,923
	Tedavi Sonrası	0,46 (0-2,51)	0,10 (0-2,98)	0,117
p*		0,001	0,018	
SDAİ	Tedavi Öncesi	34 (23-50)	22 (4-37)	0,004
	Tedavi Sonrası	9 (0-37)	4 (0-15)	0,061
p*		<0,001	0,008	
CDAİ	Tedavi Öncesi	33 (23-49)	20 (4-34)	0,001
	Tedavi Sonrası	9 (0-37)	4 (0-15)	0,054
p*		<0,001	0,008	
*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; **Mann-Whitney U Testi				

RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Tablo 10'da sunulmuştur. İncelenen RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayanların hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası SCUBE-1 ve SCUBE-3 değerleri, VEGF, İL-6, CD40 ve MMP-9 değerleri benzerdi ($p>0,05$). Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değişimine bakılacak olursa; sigara kullanmayan hastaların tedavi sonrası

VEGF değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmışken ($p<0,05$), sigara kullanan hastalarda anlamlı bir değişim olmadı ($p>0,05$). Ayrıca hem sigara kullanan RA hastalarının kendi içinde hem de sigara kullanan RA hastalarının kendi içinde tedavi sonrası SCUBE-1 ve SCUBE-3 değerleri, İL-6, CD40 ve MMP-9 değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Romatoid Artrit Hastalarından Sigara Kullanan ve Kullanmayanlar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları

(n=28)		Sigara Kullanmıyor (n=19)	Sigara Kullanmıyor (n=9)	p**
		Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
SCUBE-1	Tedavi Öncesi	0,84 (0,55-7,94)	0,74 (0,59-1,22)	0,205
	Tedavi Sonrası	0,74 (0,54-13,10)	0,95 (0,70-2,58)	0,205
<i>p*</i>		<i>0,469</i>	<i>0,066</i>	
SCUBE-3	Tedavi Öncesi	3,92 (0,23-11,44)	2,40 (0,38-13,22)	0,809
	Tedavi Sonrası	3,21 (0,47-15,59)	4,33 (0,48-18,58)	0,595
<i>p*</i>		<i>0,147</i>	<i>0,859</i>	
VEGF	Tedavi Öncesi	798,1 (228,3-3156,2)	700,5 (279,8-1118,7)	0,308
	Tedavi Sonrası	704,5 (250,4-2969,0)	501,8 (145,6-1130,1)	0,308
<i>p*</i>		<i>0,002</i>	<i>0,086</i>	
İL-6	Tedavi Öncesi	5,41 (1,30-47,45)	6,01 (1,33-22,63)	0,885
	Tedavi Sonrası	3,47 (0,77-95,25)	1,83 (0,75-14,69)	0,156
<i>p*</i>		<i>0,601</i>	<i>0,173</i>	
CD-40	Tedavi Öncesi	2,65 (1,45-11,56)	6,64 (1,63-10,53)	0,156
	Tedavi Sonrası	2,68 (1,55-10,77)	3,92 (1,16-9,43)	0,410
<i>p*</i>		<i>0,601</i>	<i>0,515</i>	
MMP-9	Tedavi Öncesi	93,46 (33,41-125,51)	68,29 (50,48-103,56)	0,105
	Tedavi Sonrası	92,42 (66,49-120,12)	87,17 (41,59-110,63)	0,735
<i>p*</i>		<i>0,904</i>	<i>0,086</i>	
*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; **Mann-Whitney U Testi				

RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında tedavi öncesi ve sonrası USG skorlarının dağılımı da bakılmıştır.

Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastaları arasında tedavi sonrası Sinovit-P skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$) tedavi öncesi

skorları benzerdi ($p>0,05$). Sigara kullanan RA hastalarının tedavi sonrası Sinovit-P skoru sigara kullanmayan RA hastalarından anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Sinovit-G, Tenosinovit-G, Tenosinovit-P ve erozyon skorları benzerdi ($p>0,05$).

Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değişimine bakılacak olursa; sigara kullanmayan hastaların tedavi sonrası Sinovit-G, Sinovit-P, Tenosinovit-G ve Tenosinovit-P skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), erozyon skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sigara kullanan RA hastalarının ise; tedavi sonrası Sinovit-G, Sinovit-P ve Tenosinovit-G skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), Tenosinovit-P ve erozyon skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Araştırma kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesi değerlerinden tedavi sonrası değerleri çıkarılarak değişim miktarı hesaplandı. Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastaları arasında hassas eklem sayısındaki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Sigara kullanmayan RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası hassas eklem sayısı sigara kullanan RA hastalarından anlamlı olarak daha fazla azalmıştı.

Diğer taraftan sigara kullanan ve kullanmayan RA hastaların sabah tutukluğu, şiş eklem sayısı, DAS28, ESH, CRP, SDAİ, CDAİ, VAS, hasta ve hekim global değerlendirme skorları, beyaz küre sayısı, hemoglobin, trombosit, SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, İL6, CD40, MMP9, Sinovit-G, Sinovit-P, Tenosinovit-G, Tenosinovit-P ve erozyon skorlarındaki azalış miktarları benzerdi ($p>0,05$).

RA hastalarından DMARD ve biyolojik ilaç tedavisi alanlar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası klinik ve bazı laboratuvar bulgularındaki değişim miktarının dağılımı Tablo 11’de sunulmuştur. DMARD tedavisi alan RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası SDAİ ve CDAİ skorları biyolojik ilaç alan RA hastalarından anlamlı olarak daha fazla azalmıştı ($p<0,05$). Diğer taraftan DMARD ve biyolojik ilaç tedavisi uygulanan RA hastalarının sabah tutukluğu, hassas ve şiş

eklem sayısı, DAS28, ESH, CRP, VAS, hasta ve hekim global değerlendirme skorlarındaki azalış miktarları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Romatoid Artrit Hastalarından DMARD ve Biyolojik İlaç Tedavisi Alanlar Arasında Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Klinik ve Bazı Laboratuvar Bulgularındaki Değişim Miktarının Dağılımı

<i>Değişim Miktarı (TÖ-TS)</i>	DMARD (n=10)	Biyolojik İlaç (n=18)	p*
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
Sabah Tutukluğu Süresi (dk)	30 (0;120)	52,5 (-90;110)	0,906
Hassas Eklem Sayısı	12,5 (0;26)	7 (0;21)	0,160
Şiş Eklem Sayısı	2,5 (0;9)	2 (0,4)	0,286
DAS28	3,28 (1,36;4,13)	1,90 (0,84;4,06)	0,133
ESH	11,5 (-8;25)	14,5 (1;83)	0,226
CRP	1,23 (0;3,33)	0,61 (-1,5;11,65)	0,724
SDAİ	31,5 (4;46)	19 (0;34)	0,049
CDAİ	30,5 (4;43)	18 (1;31)	0,035
VAS	6,5 (2;10)	5 (-5;10)	0,191
Hasta Global Değerlendirme	8 (1;10)	5 (-5;10)	0,099
Hekim Global Değerlendirme	5 (2;9)	5 (-2;8)	0,408
*Mann-Whitney U Testi			

RA hastalarından DMARD ve biyolojik ilaç tedavisi alanlar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası laboratuvar ve ultrasonografi bulgularındaki değişim miktarının dağılımı Tablo 12’te sunulmuştur. DMARD ve biyolojik ilaç tedavisi uygulanan RA hastalarının SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, İL6, CD40, MMP9, Sinovit-G, Sinovit-P, Tenosinovit-G, Tenosinovit-P ve erozyon skorlarındaki azalış miktarları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Romatoid Artrit Hastalarından DMARD ve Biyolojik İlaç Tedavisi Alanlar Arasında Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Laboratuvar ve Ultrasonografi Bulgularındaki Değişim Miktarının Dağılımı

<i>Değişim Miktarı (TÖ-TS)</i>	DMARD (n=10)	Biyolojik İlaç (n=18)	p*
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
SCUBE-1	-0,06 (-1,34;1,84)	0,02 (-5,16;2,04)	1,000
SCUBE-3	-0,11 (-11,17;5,82)	1,40 (-2,45;7,59)	0,133
VEGF	197,0 (15,2;649,3)	127,8 (-276,4;331,2)	0,208
İL-6	1,44 (-44,68;16,6)	0,82 (-90,78;27,27)	0,869
CD-40	0,26 (-2,75;5,28)	-0,26 (-5,82;6,35)	0,759
MMP-9	-3,06 (-37,10;45,54)	-1,40 (-86,71;42,00)	0,832
Sinovit-G	3,5 (-1,0;9,0)	2,5 (-3,0;7,0)	0,191
Sinovit-P	2,5 (1;13)	2,5 (-12;8)	0,494
Tenosinovit-G	2 (0;4)	1 (-1;4)	0,408
Tenosinovit-P	0,5 (-1;2)	0,5 (-1;4)	0,796
Erozyon	0 (0;2)	0 (0;0)	0,689
*Mann-Whitney U Testi			

RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerlerindeki değişim miktarları arasındaki ilişki Tablo 13'te sunulmuştur. Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası CDAİ değerindeki azalış miktarıyla SDAİ değerindeki azalış miktarı arasında pozitif yönde, mükemmel düzeyde ($r=0,98$), SDAİ değerindeki azalış miktarı ile Tenosinovit-P skorundaki azalış miktarı arasında negatif yönde, orta düzeyde ($r= -0,38$), CDAİ değerindeki azalış miktarı ile Tenosinovit-P skorundaki azalış miktarı arasında negatif yönde, orta düzeyde ($r= -0,43$) ve Sinovit-G skorundaki azalış miktarı ile Tenosinovit-G skorundaki azalış miktarı arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0,45$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0,05$), diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Romatoid Artrit Hastalarının Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Değerlerindeki Değişim Miktarları Arasındaki İlişki

	SDAİ	CDAİ	SCUBE-1	SCUBE-3	VEGF	İL6	CD40	MMP9	Sinovit-G	Sinovit-P	Tenosinovit-G	Tenosinovit-P	Erozyon
SDAİ	1,000	0,983**	0,032	-0,166	0,041	0,045	-0,193	0,291	0,121	0,062	0,322	-0,385*	0,286
CDAİ	0,983**	1,000	0,067	-0,162	0,063	0,019	-0,169	0,321	0,077	0,064	0,262	-0,430*	0,286
SCUBE-1	0,032	0,067	1,000	0,216	0,023	-0,141	0,156	0,106	0,016	0,106	0,172	0,358	0,107
SCUBE-3	-0,166	-0,162	0,216	1,000	0,013	0,268	-0,096	-0,010	-0,287	0,008	0,116	-0,013	-0,322
VEGF	0,041	0,063	0,023	0,013	1,000	0,368	0,230	-0,028	-0,237	0,034	-0,041	-0,124	-0,203
İL6	0,045	0,019	-0,141	0,268	0,368	1,000	-0,246	-0,027	0,198	0,103	0,306	-0,089	-0,298
CD40	-0,193	-0,169	0,156	-0,096	0,230	-0,246	1,000	0,314	-0,285	0,018	-0,004	0,338	0,155
MMP9	0,291	0,321	0,106	-0,010	-0,028	-0,027	0,314	1,000	-0,196	-0,156	0,084	0,088	0,322
Sinovit-G	0,121	0,077	0,016	-0,287	-0,237	0,198	-0,285	-0,196	1,000	0,325	0,447*	-0,090	0,229
Sinovit-P	0,062	0,064	0,106	0,008	0,034	0,103	0,018	-0,156	0,325	1,000	0,094	0,161	-0,205
Tenosinovit-G	0,322	0,262	0,172	0,116	-0,041	0,306	-0,004	0,084	0,447*	0,094	1,000	0,071	0,099
Tenosinovit-P	-0,385*	-0,430*	0,358	-0,013	-0,124	-0,089	0,338	0,088	-0,090	0,161	0,071	1,000	-0,153
Erozyon	0,286	0,286	0,107	-0,322	-0,203	-0,298	0,155	0,322	0,229	-0,205	0,099	-0,153	1,000
*p<0,05; **p<0,01													

5. TARTIŞMA

RA hastalarında anjiogenez markırlarının tedaviye yanıtının değeriendirildiğı çalışmamızda tedavi sonrası klinik, laboratuvar ve ultrason bulgularında anlamlı düzelmeler tespit edilmiştir. Anjiogenez markırlarından MMP-9 ve VEGF hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Yeni tanımlanmış bir anjiogenez markırı olan SCUBE proteinlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilememiştir.

Romatoid Artrit persistan sinovyal inflamasyonla karakterize kıkırdak yıkımı ve subkondral kemikte erozyonlarla seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. Romatoid artrit immun hücrelerin sinovyal eklemlere infiltre olması sonucu sinovyal kalınlaşma, pannus formasyonu ve akabinde kemik ve kıkırdak yıkımı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Anjiyogenez RA'da hastalık progresyonunda önemli bir marker olarak tanımlanmıştır. RA'da sinovyal dokudaki proanjiyogenik faktörlerin bolluğı ile beraber RA'nın karakteristiklerinden birinin neden neovaskülarizasyon olduğı daha iyi anlaşılmaktadır. Anjiyogenez şüphesiz en az inflame sinovyal dokudaki immun hücrelerin devamlı aktivasyonu kadar inflamasyonun kalıcı olmasına katkıda bulunur (72). Anjiyogenez, RA'in sinovyal mikroçevresinde lokal olarak artmıştır ve kalıcı hasar ve kronik zararın ana sebebi olarak düşünölmektedir. Bu yüzden sinovyal anjiyogenezin patomekanizmasını açıklamak RA'in vasküler hedefli tedavilerine katkı sağlayabilir.

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 (73). Strunk ve ark.'ının yaptığı çalışmada bir anti-TNF ajan olan infliksimab tedavisinin aktif RA'lı hastalarda serum VEGF düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (74). Bizim çalışmamızda RA hastalarının tedavi sonrası VEGF değerieleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü ($p<0,05$) diğeri taraftan DMARD ve biyolojik ilaç tedavisi uygulanan RA hastalarının VEGF değerielerindeki azalış miktarları benzerdi ($p>0,05$).

MMP enzimleri RA patogenezinde önemli bir markırdır. 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. Çalışmanın sonucunda RA hastalarında hastalık aktivite markeri olarak MMP-3'ün kullanışlı olduğu gösterilmiştir ve seri MMP-3 lmlerinin MTX ve infliksimab tedavisinin etkinliğini değerlendirmede yararlı olabileceği gösterilmiştir (75). Zhau ve ark.'ının yaptığı çalışmanın sonucunda, RA'da anjiogenez süresince sinovitler tarafından eksprese edilen MMP-9'un önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (76).Bizim alışmamızda RA hastaları ile kontrol grubu arasında tedavi ncesi MMP-9 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. RA hastalarının tedavi ncesi MMP-9 değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti fakat tedavi öncesi ve tedavi sonrası MMP-9 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu sonuçlara göre, MMP-9 tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anlamlı bir markır olarak bulunmamıştır.

RA patogenezinde CD40L'in rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Transmembran glikoproteinlerin tümör nekroz ailesinin yesi olan CD40L, yeni aktive olmuş CD4+ T hücrelerin yüzeyinde hızlıca ve geçici olarak eksprese olur. CD40 RA sinovyal monositlerinden eksprese olur (77). Orozco ve ark.'ının yaptığı geniş bir kohort çalışmasının sonucunda RA hastalığı gelişiminde CD40 geninin güçlü bir ilişkisi tespit edilmiştir (78). CD40 geni ile MacDonald ve ark.'ının yapmış olduğu çalışmada CD40L'in proinflamatuvar etkilerinin çeşitliliği nedeni ile bu molekülün romatoid sinovitin devamlılığında merkezi bir rol oynaması muhtemel görünmektedir (79). Bizim alışmamızda da RA hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası CD-40 düzeylerindeki değerışim istatistiksel olarak anlamlı değerildi.

Anjiyogenezde önde gelen markerlardan biri de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dr. Chakrabarti ve ark.'ının yaptığı çalışmada çevresel özelliklere bağlı olarak VEGF-CD40L etkileşimin anjiyogenik ve inflamatuvar süreci düzenleyebileceği ile ilgili yeni yolak açığa çıkarılmıştır (80). 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 modülasyonunda temel moleküldür (81). Cho ve ark.'nın yaptığı çalışmada CD40/CD40L etkileşiminin VEGF üretimini artırarak romatoid sinovitte neovaskülarizasyonu içereceğini göstermiştir (82). Bizim çalışmamızda da RA hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılmasında VEGF düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır fakat RA hastalarının tedavi sonrası VEGF düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu da VEGF'in tedavi yanıtının takibinde bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anjiyogenezde önemli sitokinlerden biri de IL-6'dır. Wei ve ark.'nın 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 (83). Bizim çalışmamızda RA hastaları ile kontrol grubu arasında IL-6 değerleri benzerdi ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası IL-6 düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

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 (2). Yeni bir trombosit türevli protein ve yapışma molekülü olan SCUBE, tüp şeklindeki hücre çoğalması ve reepitelizasyonu kolaylaştırma gibi anjiyogenez ile ilişkili bazı etkiler gösterir (84). SCUBE düzeyinin iskemi, hipoksi ve kanser gibi durumlarda anjiyogenez ile ilişkili olarak arttığına dair veriler mevcuttur.

SCUBE çeşitli hastalıkların patogenezi ile ilişkili bulunmuştur. Bilir ve ark.'ı 90 Hashimoto tiroititli 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'in trombosit aktivasyonu, endotelial disfonksiyon artışı ve dolayısı ile kardiyovasküler risk değerlendirmesinde yararlı olabileceğini desteklemektedir (85). 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 (86). 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 ($r=0.744$ $p=0.000$). SCUBE 1'in akut iskemik stroke'lu hastalarda erken tanıda bir biyomarker olabileceğini önermişlerdir (87). Diğer çalışmalarında SCUBE 1 düzeylerinin akut mezenterik iskeminin erken tanısında ve hasar markeri olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (88). 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 (89).

Menteşe ve ark.'ının yaptığı 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 ($P>0.05$) (90).

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 ($p=0.016$ $r=0.215$) (91). 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 (92). Bilir ve ark.'ı Hashimoto 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 (4). Garipoğlu M. ve ark.'nı yapmış olduğu bir çalışmada RA'lı hastalarda SCUBE-1, SCUBE-3 ve diğer anjiyogenez ile ilişkili proteinlerden VEGF, MMP-9, CD-40L, IL-6 düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiş ve RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre serum SCUBE-1, CD40L ve MMP-9 seviyelerinde anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır (39). Fakat anjiyogenezin önemli olduğu inflamatuvar eklem hastalıklarında SCUBE düzeyinin hastalığın tedavisi sonrası değişimi ve bunun eklem ultrason bulguları ile ilişkisine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda RA hastaları ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi MMP-9 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. RA hastalarının tedavi öncesi MMP-9 değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan çalışma gruplarının tedavi öncesi SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, IL-6 ve CD-40 değerleri benzer bulunmuştur ve tedavi sonrası sadece VEGF değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiş; SCUBE-1, SCUBE-3, IL-6 ve CD-40 değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

RA'nın seyrinin ve tedaviye yanıtın hastadan hastaya değişken olması nedeniyle hekimler tarafından uzun dönem sonuçların erken dönemde tahmini büyük önem taşır. Pratikte tedaviye yanıt inflamasyonun klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilir. Dirençli sinovitin ve inflamasyonun hastalık seyrinde radyolojik hasara neden olduğuna inanılır. Fakat eklemdaki inflamasyonla, yapısal hasarın kısmen birbirinden bağımsız olabileceğini gösteren kanıtlar da vardır. Bazı

hastalarda inflamasyonun etkin bir şekilde baskılanmasına rağmen eklem hasarının ilerleyişinin devam etmesi buna iyi bir örnektir (93, 94). Akut faz reaktanları, kıkırdak ve kemik hasarı ile direkt ilişkili olmayabilir (95, 96). İnflamasyonun yanı sıra hastalığa neden olan patolojik sürecin kendisi de eklem hasarında rol oynayabilir (97). RA tedavisinde tedavi etkinliğini değerlendirmek için elimizdeki geleneksel laboratuvar belirteçlerden daha duyarlı, hızlı ve güvenilir belirteçlere ihtiyacımız olduğu açıktır. Bu durum anjiogenez belirteçleri üzerine dikkatlerin çekilmesine neden olmuştur. Anjiogenez markırları olarak üzerinde en çok durulan belirteçler, VEGF, MMP-9, CD-40L, IL-6'dır. Biz bu çalışmamızda, RA'lı hastalarda bu anjiogenez markırlarına ilave olarak son yıllarda anjiogenez ile ilişkili bulunmuş SCUBE-1 ve SCUBE-3 proteinlerinin, hastalık aktivitesi ilişkisini ve verilen antiromatizmal tedavinin serum SCUBE-1 ve SCUBE-3 seviyelerine etkisini araştırdık.

RA eklem kıkırdağının yıkımıyla karakterize bir hastalık olmasına rağmen pratikte eklem kıkırdağının yıkımını değerlendirmek oldukça zordur. Radyolojik değerlendirme, kemikteki erozyonları ve yıkımı semi kantitatif olarak ölçmeye olanak sağlar ancak kıkırdak kaybını direkt olarak yansıtmaz. Genellikle radyolojik hasarın seviyesi uzun dönemdeki fonksiyonel disabilitayla yakın ilişkilidir (98). Buna karşın tedavinin etkinliğini ve hastalığın ilerlemesini radyografik olarak tespit etmek için bir veya iki yıl gibi uzun sayılabilecek bir izlem süresi gereklidir (99). RA'nın radyolojik değerlendirilmesinde USG ve MRG da sıklıkla kullanılmaktadır. Her ikisi de RA'nın benzer özelliklerini inceleyen kesitselyöntemlerdir. Her iki yöntem de sinovyal doku proliferasyonunu, sinovyal efüzyonu, tenosinoviti, sinovyal hiperemiyi ve kemik erozyonlarını değerlendirebilir. MRG'nin USG'ye göre avantajı kemik iliği ödemi tanımlayabilmesidir. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda MRG'nin kemik erozyonu, eklem efüzyonu, sinovyal kılıf efüzyonu ve kartilaj düzensizliklerini tespit etmede radyografiye göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (100, 101). İki yöntemin kıyaslandığı başka çalışmalarda, RA'lı hastalardaki küçük eklemlerdeki efüzyon ve tenosinovit USG ile MRG'ye göre daha kolay şekilde saptanmaktadır (102, 103). Sonuç olarak USG RA'nın erken döneminde tanınım, kronik dönemde ise hastalığın takibi ve tedavinin etkinliğinin saptanmasında

önemli katkıları olan ucuz, zararsız, kolay ulaşılabilir, birçok eklemin aynı anda değerlendirilmesine izin veren bir görüntüleme yöntemidir.

US7 Skoru, semikantitatif olarak puanlanan, yumuşak doku değişimleri (sinovit ve tenosinovit) ve eroziv kemik lezyonlarının daha önceden seçilmiş olan 7 eklemden (el bilek, 2. ve 3. metakarpofalangeal eklemler, 2. ve 3. proksimal interfalangeal eklemler, 2. ve 5. metatarsafalangeal eklemler) gösterildiği bir skorlama sistemidir. US7 skoru, terapötik cevabı önemli ölçüde yansıttığı için günlük romatoloji pratiğinde artritli hastaların değerlendirilmesinde geçerli bir yöntemdir (104). Biz bu çalışmamızda RA'lı hastaların klinik değerlendirmelerinin yanı sıra ultrasonografik değerlendirmelerini de US7 skorunu kullanarak yaptık.

Çalışmamız ile RA hastalığının patogenezinde önemli olan anjiogenezden sorumlu proteinlerden VEGF, MMP-9, CD-40, IL-6 gibi proteinlerin yanı sıra daha önce benzer bir çalışmada RA patogenezinde olası rolü olabileceği gösterilmiş olan SCUBE protein ailesinin, RA hastalarında ve sağlıklı bireylerde düzeyleri ölçülerek bir karşılaştırma yapıldı ve aynı zamanda bu proteinlerin RA hastalarında tedavi sonrası değişimini incelendi. Tedavi sonrası serum proteinlerindeki bu değişimin, klinik parametreler ve anjiogenezin indirekt bir göstergesi olan eklem ultrason bulguları ile korelasyonuna da bakıldı. Bu sonuçlara göre SCUBE1 ve SCUBE3 proteinlerinin RA hastalarındaki yeri ve hastalığın aktivitesi ile arasındaki ilişki hakkında literatüre yeni bilgiler kazandırmayı amaçladık.

Çalışmamızın sonucunda RA hastaları ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi MMP-9 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). RA hastalarının tedavi öncesi MMP-9 değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer taraftan çalışma gruplarının tedavi öncesi SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, IL-6 ve CD-40 değerleri benzerdi ($p > 0,05$). Araştırma kapsamında incelenen RA hastaların tedavi öncesi ile sonrası arasında sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş elem sayıları, DAS28, SDAİ, CDAİ, VAS, hasta ve hekim global değerlendirme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). RA hastalarının tedavi sonrası sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş elem sayıları, DAS28, SDAİ, CDAİ, VAS, hasta ve hekim global değerlendirme skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü. Ayrıca RA hastalarının tedavi öncesinde %89,3'ünde gece ağrısı mevcutken tedavi sonrası %25,0'ında mevcuttu ve bu düşüş istatistiksel olarak

anlamlıydı ($p<0,05$). Araştırma kapsamında incelenen RA hastaların tedavi öncesi ile sonrası arasında ESH ve CRP değerleri ile trombosit sayısı ve VEGF değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RA hastalarının tedavi sonrası ESH ve CRP değerleri ile trombosit sayısı ve VEGF değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü. Diğer taraftan RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası beyaz küre sayısı ve hemoglobin değeri ile SCUBE-1, SCUBE-3, İL-6, CD-40 ve MMP-9 değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

RA hastalarının tedavi sonrası sinovit-G, sinovit-P, tenosinovit-G ve tenosinovit-P değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer taraftan RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası erozyon skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sigara içiciliğinin RA yatkınlığını arttırdığı ve klinik seyri olumsuz yönde etkilediği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (13).Bizim çalışmamızda sigara kullanan RA hastalarının tedavi öncesi hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı, DAS28 skoru ile SDAİ ve CDAİ skorları sigara kullanmayan RA hastalarından anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). İncelenen RA hastalarından sigara kullanan ve kullanmayanların hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası SCUBE-1 ve SCUBE-3 değerleri, VEGF, İL-6, CD40 ve MMP-9 değerleri benzerdi ($p>0,05$) Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değişimine bakıldığında; sigara kullanmayan hastaların tedavi sonrası VEGF değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmışken ($p<0,05$), sigara kullanan hastalarda anlamlı bir değişim olmadı ($p>0,05$). Ayrıca hem sigara kullanmayan RA hastalarının kendi içinde hem de sigara kullanan RA hastalarının kendi içinde tedavi sonrası SCUBE-1 ve SCUBE-3 değerleri, İL-6, CD40 ve MMP-9 değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).Sigara kullanan ve kullanmayan RA hastaları arasında tedavi sonrası Sinovit-P skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$) tedavi öncesi skorları benzerdi ($p>0,05$). Sigara kullanan RA hastalarının tedavi sonrası Sinovit-P skoru sigara kullanmayan RA hastalarından anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer taraftan sigara kullanan ve kullanmayan RA hastalarının hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Sinovit-G, Tenosinovit-G, Tenosinovit-P ve erozyon skorları benzer bulundu ($p>0,05$). Sigara

kullanan ve kullanmayan RA hastalarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değişimine bakıldığında; sigara kullanmayan hastaların tedavi sonrası Sinovit-G, Sinovit-P, Tenosinovit-G ve Tenosinovit-P skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), erozyon skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Sigara kullanan RA hastalarının ise; tedavi sonrası Sinovit-G, Sinovit-P ve Tenosinovit-G skorları tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), Tenosinovit-P ve erozyon skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Sigara ile ilgili bu sonuçlar, sigara içiciliğinin RA'nın klinik seyrini olumsuz yönde etkilediğinin gösterildiği diğer çalışmalarla uyumsuzdur, bu sonuçların çıkmasının sebebi hasta sayının az olması olabilir.

DMARD tedavisi alan RA hastalarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası SDAİ ve CDAİ skorları biyolojik ilaç alan RA hastalarından anlamlı olarak daha fazla azalmıştı ($p<0,05$). Diğer taraftan DMARD ve biyolojik ilaç tedavisi uygulanan RA hastalarının sabah tutukluğu, hassas ve şiş eklem sayısı, DAS28, ESH, CRP, VAS, hasta ve hekim global değerlendirme skorlarındaki azalış miktarları benzerdi ($p>0,05$). DMARD ve biyolojik ilaç tedavisi uygulanan RA hastalarının SCUBE-1, SCUBE-3, VEGF, İL6, CD40, MMP9, Sinovit-G, Sinovit-P, Tenosinovit-G, Tenosinovit-P ve erozyon skorlarındaki azalış miktarları benzerdi ($p>0,05$).

Çalışmamızda, RA hastaları ve kontrol grubu arasında ve RA hastalarının kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmesinde SCUBE-1 ve SCUBE-3 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulamadık. Ultrasonografik değerlendirmede hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası US7 skorlamasındaki erozyon hariç tüm parametrelerinde anlamlı düşüş saptadık.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Hasta sayısı 28 hasta ile sınırlı kaldığı için bakılan SCUBE-1 ve SCUBE-3 proteinlerinin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanamamış olabilir. Takip süresinin 3 ay gibi kısa bir süre olması tedavi sonrası SCUBE-1 ve SCUBE-3 proteinlerinin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmamasına sebep olmuş olabilir.

Bizim çalışmamız MMP-9 ve VEGF'nin RA'da anjiyogenezde önemli birer markır olduğunu destekler nitelikte bir çalışmadır. Bununla birlikte yeni tanımlanmış anjiyogenez proteinleri olan SCUBE proteinlerinin hastalık aktivitesi ve tedavi ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu konu ile ilgili daha fazla hasta sayılarına ulaşan ileri

alışmalara ihtiyaç vardır. USG, RA'da hastalığın takibi ve tedavinin etkinliğinin saptanmasında önemli katkıları olan bir görüntüleme yöntemidir. US7 skoru, terapatik cevabı önemli ölçüde yansıttığı için günlük romatoloji pratiğinde artritli hastaların değerlendirilmesinde geçerli bir yöntemdir. Bizim alışmamızda da RA hastalarının tedavi sonrası US7 skorlarında tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşüş gözlenmiştir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. RA' da anjiogenez önemli bir süreçtir ve yeni tedavi yaklaşımları anjiogenez markırlarını hedef alacak şekilde planlanabilir.
2. VEGF ve MMP-9'un RA patogenezi, hastalık aktivitesi ve takibinde kullanılabilecek markırlar olduğu gösterilmiştir.
3. Yeni tanımlanmış bir anjiogenez markırı olan SCUBE protein düzeylerinin hastalık aktivitesi ve tedavi ile ilişkisi gösterilememiştir.
4. Kas iskelet sistemi ultrasonu RA takibinde kullanılan güvenilir bir yöntemdir, klinik ve laboratuvar bulguları ile korelasyon göstermektedir.
5. Sigara anjiogenezi VEGF üzerinden etkiliyor olabilir, çalışmamızda sigara kullanmayan hastalarda VEGF değerlerinde tedavi sonrası anlamlı düşüş gözlenmiştir.
6. US7 skoru, RA takibinde romatoloji kliniklerinde kullanılabilecek güvenilir bir skarlama yöntemidir.
7. SCUBE proteinlerinin RA patogenezi ve tedavi ile ilişkisini araştırmak üzere daha fazla hasta sayısının içerildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Watts R, Conaghan P, Denton C, Foster H, Isaac J, Ladner UM. Rheumatoid Arthritis Oxford Textbook of Rheumatology (4th Edition). Editör: Wilconsin, D. New York: Pergamon.2014. pp 849-58.
2. Ashraf S, Mapp PI. Angiogenesis and the persistence of inflammation in a rat model of proliferative synovitis. Arthritis Rheum 2010;62:1890–8.
3. Taylor PC, Sivakumar B.Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology 2005;17:293-8.
4. Yanga M, Mingyang G, Yonghe H, Jiang Y. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. Medical Hypotheses 2013;81: 948–53.
5. Harris Ed. Jr, Romatoid Artrit Klinik Özellikleri Harris Ed. Jr. Çeviri: Yalçın P. Kelley Romatoloji. Yedinci baskı. Güneş Kitabevi Ankara; 2006. 1043-78.
6. Ergin S: Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gokce- Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2000; 1549-76.
7. Ergin S: Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Gökçekutsal Y (eds), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2011;2: 2199-220.
8. Isaacs J, Larry W. Moreland. Fast Facts: Romatoid Artrit (Alpagut Ş, Çeviri). İstanbul 121 Medikal Yayıncılık.2014:11-20.
9. Gary S Firestein, Edward D Harris JR. Rheumatoid Arthritis. In:Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds.Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:996-1073.
10. Lipsky P. Rheumatoid arthritis.In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald E, Fauci A, Isslebacher K, Kasper D, Hauser S, Longo D; 16th ed., McGraw- Hill, 2004:1968-77.
11. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. Rheumatology (Oxford) 2008; 47:399-402.
12. Kallberg H,Padyukov L,Plenge RM, Ronnelid J,Gregersen PK,van der Helm-van Mil AH, et al. Gene-gene and geneenvironment interactions involving HLA-DRB1,PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis.Am J Hum Genet 2007;80:867-75.
13. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. J Autoimmun 2010; 35: 10-4.

14. Silman A, Bankhead C, Rowlingson B, Brennan P, Symmons D, Gatrell A. Do new cases of rheumatoid arthritis cluster in time or in space? *Int J Epidemiol* 1997; 26:628-34.
15. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1955-61.
16. Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol* 2000;27:564-6.
17. Kouri T, Peterson J, Rhodes G, Aho K, Palosuo T, Heliövaara M, et al. Antibodies to synthetic peptides from Epstein –Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. *J Rheumatol* 1990; 17: 1442-9.
18. Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, Ollier WE, Carthy D, Silman AJ. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. *Ann Rheum Dis* 1994;53:137-9.
19. Walker DJ, Griffiths ID, Madeley R. Autoantibodies and antibodies to microorganisms in rheumatoid arthritis: comparison of histocompatible siblings. *J Rheumatol* 1987; 14: 426-8.
20. Lipsky PE. Romatoid Artrit. (Özdemirel AE, Ataman Ş, Çeviri). Faucy AS, Harrison Romatoloji. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri.2014:82-100.
21. Koch AE. Angiogenesis:implications for rheumatoid arthritis.*Arthritis Rheum* 1998;41:951-62.
22. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular endothelium and immune responses implications for inflammation and angiogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30:97-114.
23. Szekanecz Z, Koch AE. Chemokines and angiogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:202-8.
24. Auerbach W, Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. *Pharmacol Ther* 1994;63:265-311.
25. Szekanecz Z, Gaspar L, Koch AE. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci* 2005;10:1739-53.
26. Koch AE, Polverini PJ, Leibovich SJ. Stimulation of neovascularization by human rheumatoid synovial tissue macrophages. *Arthritis Rheum* 1986; 29:471-9.

27. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, et al. Expression of VEGF-2 and AC133 by circulating human CD34+ cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000;95:952-8.
28. Fava RA, Olsen NJ, Spencer-Green GL. Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 1994;180:341-6.
29. Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E, Athanassou N, Papazoglou D, Gatter KC, et al. Upregulated hypoxia inducible factor-1 α and -2 α pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:193-8.
30. Wiseman DM, Polverini PJ, Kamp DW et al. Transforming growth factor-beta is chemotactic for human monocytes and induces their expression of angiogenic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:793-800.
31. Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM. Chemokines in arthritis. In: Koch AE, Strieter RM, eds. *Chemokines in disease*. Austin, TX:RG Landes Company; 1996:103-16.
32. Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL, Arenberg DA, Burdick MD, Kasper J, et al. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem* 1995;270:27348-57.
33. Madri JA, Williams KS. Capillary endothelial cell cultures: phenotypic modulation by matrix components. *J Cell Biol* 1983; 97: 153-65.
34. 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.
35. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. *J Biol Chem* 2008; 283:12478-88.
36. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2173-80.
37. 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.
38. 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.
39. Garipoğlu M. Romatoid artritli hastalarda Signal Peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) 1 ve 3 düzeyi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi[tez]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2016.

40. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:12-7.
41. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Epidemiyoloji, Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a. ş. İstanbul, 2002; 422-49.
42. Ragan C, Farrington E: The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. JAMA 1999;2:16.
43. Yavuz KŞ. Romatoid Artritin eklem bulguları. Hamuryudan V (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, Ankara 2002;16-9.
44. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31: 315-24.
45. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62: 2569-81.
46. Swaak A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: aspects of prevalence, outcome, diagnosis, and the effect of treatment on disease activity. J Rheumatol 2006;33:1467-8.
47. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatotoxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. ClinGastroenterol Hepatol 2005;3:489-98.
48. Yazıcı Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring methotrexate hepatic toxicity in rheumatoid arthritis: is it time to update the guidelines? J Rheumatol 2002;29:1586-9.
49. Martinus AM van Boekel, Erik R Vossenaar, Frank HJ van den Hoogen, Walther J van Venrooij. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res 2002;4: 87-93.
50. Van Der Heijde DM, van Riel PL, Nuver Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989;1:1036-8.
51. Van Der Heijde DM. Joint erosions and patient with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995;34:74-8.
52. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;9:91-116.

53. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:699-714.
54. Ohrndorf S, Backhaus M. Pro musculoskeletal ultrasonography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:50-3.
55. Lindegaard H, Valla J, Horslev-Petersen K. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 2001;60:770-6.
56. Schur P, Maini R, O'Dell J, Romain P. Nonpharmacologic therapies and preventive measures for patients with rheumatoid arthritis. 2014.
57. Bijlsma JW. Optimal treatment of rheumatoid arthritis: EULAR recommendations for clinical practice- a review. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:347-53.
58. Battistone M.J, Williams H.J. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. Mosby. Fourth Edition; 2008;4: 449-59.
59. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005;65:1825-49.
60. Sturrock RD. Disease-modifying antirheumatic drugs 1: antimalarials and gold. Mosby. Fourth Edition; 2008;4: 433-6.
61. Keystone E, Haraoui B. Disease-modifying antirheumatic drugs 4: leflunomide. Mosby. Fourth Edition; 2008;4: 461-9.
62. Sivrioğlu K. Rheumatoid arthritis treatment. Genovese MC, Harris ED çeviri editörü: Arasıl T. *Kelley Rheumatology 7. baskı Güneş Kitabevi* 2006;67: 1079-100.
63. Kirvan J. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. *NEngl J Med* 1995;333:142-6.
64. Hochberg MC, Silman AC, Smolen JS. *Rheumatology. Management of rheumatoid arthritis*; Brasnihan B. Third edition 2003;1:907-13.
65. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). *Biomed Reports* 2013; 1: 177-84.
66. 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.
67. Smolen JS, Landewe 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.

68. 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.
69. Bykerk VP, Massarotti EM, The New ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:6-20.
70. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1845-50.
71. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, et al. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1238-43.
72. Maracle CX, Tas SW. Inhibitors of angiogenesis: ready for prime time? *Clin Rheumatol* 2014; 28: 637-49.
73. 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.
74. Strunk J, Bundke E, Lange U. Anti-TNF-alpha antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2006;26:252-6.
75. 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.
76. Zhou M, Qin S, Chu Y, Wang F, Chen L, Lu Y. Immunolocalization of MMP-2 and MMP-9 in human rheumatoid synovium. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:3048-56.
77. Sekine C, Yagita H, Miyasaka N, Okumura K. Expression and function of CD40 in rheumatoid arthritis synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1048-53.
78. Wilson AG, Bax DE, Morgan AW, Emery P, Steer S, Hocking L, et al. Association of CD40 with rheumatoid arthritis confirmed in a large UK case-control study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:813-6.
79. 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.

80. 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.
81. 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.
82. 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
83. 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.
84. 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.
85. Bilir B, Soysal-Atile N, Ekiz Bilir B, Yilmaz I, Bali I, Altintas N, 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.

91. 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.
92. Hu F, Mu R, Zhu J, Shi L, Li Y, Liu X, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α provoke toll-like receptor signalling-induced inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 928-36.
93. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ. Progression of radiologic damage inpatients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50: 36-42.
94. Cohen G, Gossec L, Dougados M.. Radiological damage in patients withrheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 358-63.
95. Christgau S, Gamero P, Fledelius C. Collagen type II C-telopeptide fragmentsas an index ofcartilage degradation. *Bone* 2001;29: 209-15.
96. Wollheim FA. Predictors of joint damage in rheumatoid arthritis. *APMIS* 1996;104:81-93.
97. Lindqvist E, Eberhardt K, Heinegard D, Same T. Prognostic laboratory markers ofjoint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 196-201.
98. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JIV1. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoidarthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1854-60.
99. Dinçel AS, Sepici V. Romatizmal Hastalıklarda Tanı Testleri ve Yöntemleri, Biyolojik Belirteçler. Degroot J, Tekoppele JM çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. Baskı Güneş Kitabevi 2006;1:728-38.
100. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M. Magnetic resonance imaging in theassessment of rheumatoid arthritis-a comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol* 1991; 30:101-6.
101. Beltran J. Rheumatoid Arthritis: MR imaging manifestations. *Radiology* 1987; 165:153.
102. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S. A comparison of magnetic resonanceimaging, sonography, and radiography of the hand in patients with earlyrheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:663–75.
103. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M. Ultrasonography of the metatarso-phalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magneticresonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2103–12.

104. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a Novel 7-Joint Ultrasound Score in Daily Rheumatologic Practice: A Pilot Project. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2009;61:1194–1201.



8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

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



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL

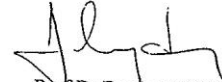
Sayı: 24237859-710
Konu: Onay Belgesi

Tarih:15/09/2015

Sayın; Doç.Dr.Erhan ÇAPKIN
Fiziksel Tıp ve Reabilitasyon ABD.

“Romatoid Artritli Hastalarda, SCUBE Proteinleri ve Diğer Anjiogenez Belirteçlerinin Hastalık Aktivite Süresinceki Değişimi ve Bunun Eklem Ultrason Bulguları ile ilişkisi” başlıklı etik kurul 2015/70 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

EK-2

Hasta Bilgi Formu

İsim:

Cinsiyet:

Yaş:

Sigara:

Romatooid Artrit Tanı Süresi:

Boy:

Kilo:

Sistemik Hastalık: yo

RF:

CCP:

Aldığı Tedavi:

TEDAVİ ÖNCESİ

TEDAVİ SONRASI (3.AY)

Sabah Tutukluluğu Süresi:

Gece Ağrısı:

Hassas Eklem Sayısı:

Şiş eklem sayısı:

DAS28:

Sedim:

CRP:

SDAI:

CDAI :

VAS.

Hasta global değerlendirme (0-10)

Hekim global değerlendirme (0-10)

WBC

Hb

PLT

SCUBE 1

SCUBE 3

VEGF

IL-6

CD-40

MMP-9

Sinovit-G Skoru

Sinovit-P Skoru

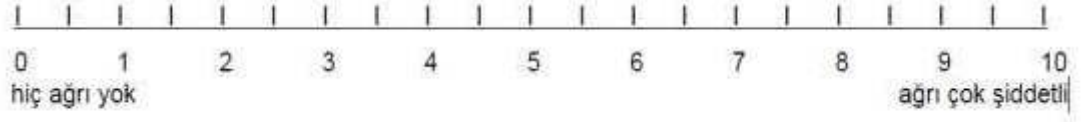
Tenosinovit-G

Tenosinovit-P

Erozyon

EK-3

Görsel Analog Skala (VAS)



EK-4**US7 Skoru**

	SİNOVİT (0-3)G	SİNOVİT (0-3)P	TENOSİNOVİT (0-1)G	TENOSİNOVİT (0-3)P	
El bileği dorsal					
El bileği palmar					
El bileği ulnar					
	SİNOVİT (0-3)G	SİNOVİT (0-3)P	TENOSİNOVİT (0-1)G	TENOSİNOVİT (0-3)P	
MCP 2 palmar					
MCP 3 palmar					
	SİNOVİT (0-3)G	SİNOVİT (0-3)P			
PIP2 palmar					
PIP3 palmar					
	SİNOVİT (0-3)P	TENOSİNOVİT (0-1)G	TENOSİNOVİT (0-3)P		
MCP 2 Dorsal					
MCP 3 Dorsal					
	SİNOVİT (0-3)P				
PIP 2 Dorsal					
PIP 3 Dorsal					
	SİNOVİT (0-3)G	SİNOVİT (0-3)P			
MTP2 Dorsal					
MTP5 Dorsal					
EROZYON (0-1)G	DORSAL	PALMAR	RADYAL	PLANTAR	LATERAL
MCP2	☒	☒	☒		
MCP3	☒	☒			
PIP2	☒	☒			
PIP3	☒	☒			
MTP2	☒			☒	
MTP5	☒			☒	