

T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

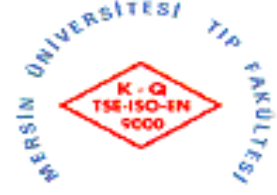
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA APOPİTOZİS İLE
İLİŞKİLİ FAS (-670 G/A, -1377 G/A) VE FAS-LİGAND
(-844 T/C, -IVS2-124 A/G) GEN POLİMORFİZMLERİNİN
HASTALIĞA DUYARLILIK VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİ**

**Dr. Seyfi YILDIR
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Melek SEZGİN**

MERSİN-2011



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA APOPİTOZİS İLE
İLİŞKİLİ FAS (-670 G/A, -1377 G/A) VE FAS-LİGAND
(-844 T/C, -IVS2-124 A/G) GEN POLİMORFİZMLERİNİN
HASTALIĞA DUYARLILIK VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Seyfi YILDIR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Melek SEZGİN

**Bu tez, BAP-TF DTB (SY) 2009-5 TU kodlu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

MERSİN-2011

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince değerli katkılarını esirgemeyen, her türlü konuda ve her zaman desteğini gördüğüm, eşsiz bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. Melek Sezgin'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve birikimlerini daima bizlere aktarma çabasında olan, sorunlarımızı dinleyen ve çözüm arayan, bilimsel ve insani yönleriyle de örnek aldığım sayın hocalarım başta Prof. Dr. Günşah şahin olmak üzere, Doç. Dr. Ali Biçer'e, Doç. Dr. Özlem Bölgen Çimen'e ve Doç. Dr. Nurgül Arıncı İncel'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam süresince genetik analizlerin ve değerlendirmelerin yapılması konusunda değerli katkılarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. M. Emin Erdal'a, öğretim üyesi Doç. Dr. İ. Ömer Barlas'a, araştırma görevlisi Gözde Türköz'e ve asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecince desteğini hiç esirgemeyen, tüm yorgunluk ve mutlulukları benimle paylaşan sevgili eşim İlknur ve biricik oğlum Ata'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|---|----------|
| ÖZET | 5 |
| İNGİLİZCE ÖZET | 6 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 7 |
| GENEL BİLGİLER | 9 |
| Romatoid Artrit | 9 |
| Tanı | 9 |
| Epidemiyoloji | 9 |
| Etyoloji | 9 |
| Patoloji ve Patogenez | 11 |
| Romatoid Artrit ve Kliniği | 20 |
| Laboratuvar Bulguları | 25 |
| Radyolojik Bulgular | 27 |
| Tanı | 28 |
| Hastalık Aktivasyonunun/ Remisyonunun Değerlendirilmesi | 30 |
| Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi | 31 |
| Prognoz | 31 |
| Ayırıcı Tanı | 31 |
| Tedavi | 32 |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER | 38 |
| BULGULAR | 44 |
| TARTIŞMA | 51 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | 55 |
| KAYNAKLAR | 56 |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | 67 |

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

69

TABLULAR DİZİNİ

70

**EK-1. HAQ (Health Assessment Questionnaire; Sağlık
Değerlendirme Anketi)**

EK-2. Modiye Sharp Skoru

ÖZET

Son çalışmalarda, romatoid artrit (RA) patogenezinde sinoviyositlerin anormal proliferasyonu ve kronik inflamasyonla sonuçlanan yetersiz apoptozis üzerinde durulmaktadır. Fas antijeni apoptozisin iyi bilinen bir mediatörüdür ve Fas ligand (FasL)'la etkileşimi sonucu apoptozisi uyarır.

Bu çalışmada, RA patogenezinde rol oynadığı gösterilen apoptozisteki yetersizliğin Fas ve/ veya FasL gen polimorfizmleri ile ilişkili olabileceğinden yola çıkarak, Fas (-670 G/A ve -1377 G/A) ve FasL (-844 T/C ve IVS2-124 A/G) gen polimorfizmlerinin hastalığa duyarlılık veya hastalığın şiddeti ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 100 RA'lı hasta ile yaşları ve cinsleri eşleştirilmiş 101 kontrol dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik değerlendirmesinden sonra, hasta ve kontrollerin periferik kan örneğinden genetik analizi yapıldı.

RA'lı hastalarda kontrollere göre FasL-844 gen polimorfizmine ait CT genotipi 2 kat ve TT genotipi 4,8 kat ve FasL IVS2-124 gen polimorfizmine ait AA genotipi 3,4 kat daha yüksekti (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.002$, $p=0.039$). FASL-844 gen polimorfizmine ait T alleli hastalarda kontrollere göre daha yüksek (sırasıyla %52.5 ve %41.4) iken ($p=0.027$), C alleli kontrollerde hastalardan daha yüksekti (sırasıyla %58.6 ve %47.5, $p=0.027$). Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A gen polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve allel sıklığı RA'lı hastalarda kontrollerden farklı değildi ($p>0.05$). Tüm gen polimorfizmleri ile RA'nın şiddeti ve klinik görünümü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

FasL IVS2-124 A/G ve FasL-844 T/C gen polimorfizmlerinin RA hastalığına yatkınlığı arttırabileceğini düşünmekteyiz. Multifaktöriyel etkileşimin söz konusu olduğu RA'da bu sonuçları doğrulamak için benzer ve farklı popülasyonlarda, daha fazla hasta ve sağlıklı kişiyi içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis, Fas, Fas Ligand, gen polimorfizmi, RA

ABSTRACT

Relationship of Apoptosis Related Fas (-670 G/A, -1377 G/A) and Fas-Ligand (-844T/C, -IVS2-124 A/G) Gene Polymorphisms with Sensitivity and Severity of the Disease in Rheumatoid Arthritis Patients

Recent studies, focuses on to abnormal proliferation of synovitis and inefficient apoptosis resulted with chronic inflammation in pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Fas antigen is a well known mediator of apoptosis and stimulates apoptosis by interacting with Fas ligand (FasL).

In this study we aimed to the relationship of Fas (-670 G/A and -1377 G/A) and FasL (-844 T/C and IVS2-124 A/G) gene polymorphisms with sensitivity and severity of the disease by assuming Fas and/or FasL gene polymorphisms might play a role in inadequacy of apoptosis.

One hundred RA patients and age and sex matched 101 controls were included in the study. After the clinical, laboratory, radiological evaluations of patients, patients and controls of genetic analysis were performed from peripheral blood sample.

FasL-844 gene polymorphism in patients with RA patients compared to controls of the CT genotype 2- fold and CT genotype 4,8- fold and 3,3-fold higher in AA genotype of the FasL IVS2-124 gene polymorphism (respectively $p=0.05$, $p=0.002$, $p=0.039$). FASL-844 gen T allele of the gen polymorphism in higher in patients than controls (respectively %52.5 and %41.4, $p=0.027$) while C allele was higher in controls than patients (respectively %58.6 and %47.5, $p=0.027$). Genotype distribution and allele frequency of Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A gene polymorphisms in patients with RA did not differ from controls ($p>0.05$). There was no relationship between the severity and clinical features of the RA with all the gene polymorphisms.

We believe that gene polymorphisms associated with FasL IVS2-124 A/G ve FasL-844 T/C might increase the susceptibility to RA disease. We think that new studies with including more patients and healty people in similar and different populations are needed to confirm these results of RA which interacts with multifactorial events.

Key Words: Apoptosis, Fas, Fas Ligand, gene polymorphism, RA

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) etyolojisi tam olarak bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan, artiküler yapılarda progresif dekstrüksiyonla seyreden, kronik, inflamatuvar, sistemik ve otoimmün bir hastalıktır^{1,2}. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal, enfeksiyöz nedenleri kapsayan multifaktöryel orjinli olduğu düşünülmektedir³. RA'nın prevalansı değişik toplumlarda % 0.3-1.5 arasında değişmektedir ve kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir⁴.

RA'da eklemlerdeki kıkırdak ve kemik dokunun yıkımına yol açan çeşitli inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve sinovyal doku hiperplazisi mevcuttur². Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte sinoviyositlerin anormal proliferasyonları mevcuttur. Yapılan son çalışmalarda romatoid sinovyumdaki sinoviyositler ve lenfositler fonksiyonel Fas antijeni eksprese ettikleri ve bu da in vitro ve in vivo ortamda hücreleri apoptoza götürdükleri görülmüştür. Bu da apoptozun sinoviyositlerin anormal proliferasyonunu engellediği ve spontan regresyonu sağladığını göstermektedir. Bu gözlemler Fas-aracılı apoptozisin romatoid sinovyalda özgü olduğunu ve sinovyal proliferasyonun regresyonunda önemli bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgulara dayanılarak RA'lı hastalarda, sinovyalda apoptozisin aktif olarak uyarılmasının hastalığın tedavisi için yararlı olabileceği tezi öne sürülmüştür⁵.

Fas (APO-1/CD95) antijeni apoptozisin iyi bilinen bir mediatörüdür. Bu molekül transmembran protein olup, apoptotik sinyali duyarlı hedef hücre içine iletir. Fas ligand (FasL/CD178) hücre üzerinde Fas antijenini bağlayan bir hücre yüzey molekülüdür ve Fas aracılığı ile apoptozisi uyarır. Romatoid sinovyalda Fas/Fas-L aracılığı ile apoptozisin olup olmadığını araştıran bir çalışmada, osteoartritli hastalarla karşılaştırıldığında RA sinovyal dokularında Fas antijen ve FasL'in anlamlı olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında, RA sinovyumdaki infiltrate aktive T hücreleri, NK hücreler, mononükleer hücreler ve sinovyal hücrelerin apoptozisin uyarılmasına katıldığı öne sürülmüştür. Ancak hastalarda sinovyalda proliferasyondaki artış apoptozun önüne geçmiştir². Dolayısıyla Fas/ FasL sistemi bu hücrelerin eliminasyonu için yeterli olmamaktadır ve sonuçta kronik inflamasyonla sonuçlanmaktadır⁶.

Birçok çalışmada Fas ve FasL gen mutasyonlarının çeşitli otoimmün hastalık ve malignensi riskinde artışa neden olabileceği görülmüştür⁷. Son

alışmalar Fas ve/veya FasL'daki gen polimorfizmlerinin immünolojik hastalıkların gelişmesinde önemli rol oynadığını ileri sürmektedirler. Biz, RA patogenezinde rol oynadığı gösterilen apoptoziste yetersizliğin Fas ve/ veya FasL gen polimorfizmleri ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bundan dolayı alışmamızda, Fas genine ait -670 G/A ve -1377 G/A polimorfizmleri ile FasL genine ait -844 T/C ve IVS2-124 A/G polimorfizmlerinin hastalığa duyarlılık ve/veya hastalığın şiddeti ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Romatoid Artrit

Tanım

RA, özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik tutan, kronik, sistemik, progressif, multifaktoryel orjinli otoimmün bir hastalıktır. Uygun genetik zeminde immün yanıt ve kronik inflamasyonla karakterize, kimi zaman belirgin derecede eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği hastalık, fonksiyon kaybına ve uzun dönemde mortaliteye neden olur³.

Epidemiyoloji

RA'nın prevalansı değişik toplumlarda % 0.3-1.5 arasında değişmektedir. Yapılan prevalans çalışmaları RA sıklığının dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde benzer olmadığını göstermiştir. Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda (Karadeniz, Ege) prevalans %0.36 ile %3,7 arasında bulunmuştur⁴. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür, ancak ileri yaşlarda bu oranın eşitlendiği bildirilmektedir. RA her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte hastaların %80'inde başlangıç yaşı 30-55 yaşları arasındadır⁸.

Yıllık insidansın yaklaşık 1000 kişi başına 0.2-0.4 arasında değiştiği bilinmektedir. Tek yumurta ikizlerinde konkordansın çift yumurta ikizlerine göre 4 kat artmış olduğu saptanmıştır⁹.

Etyoloji

Hastalığın spesifik etyolojisi hala belli değildir. 1970'lerden beri tekrarlanan "genetik risk taşıyan hastalarda, bilinmeyen bir patojen ya da antijen sonucu tetiklenen ve bunun sonucu oluşan kalıcı immün yanıt" hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır. Genetik faktörlerin yanında seks hormonları, enfeksiyon ve çevresel faktörler gibi bazı immün tetikleyici etkenlerin de patogeneizde rol oynadığı düşünülür¹⁰.

Genetik Faktörler

Aile çalışmaları genetik bir yatkınlık olduğuna işaret etmektedir. Şiddetli RA olan hastaların birinci derece akrabalarında RA oluşma olasılığı 4 kat daha fazladır. Monozigotik ikizlerde RA oluşma olasılığı, dizigotik ikizlere göre en az 4 kat daha fazladır. Ancak monozigotik ikizlerin de yalnızca %15 ile 20'sinde RA konkordansı mevcuttur¹¹.

Bunlar genetik faktörlerin hastalığa eğilimde %60 civarında rol oynadığını düşündüren verilerdir. Etyoloji mültifaköryeldir ve genetiği kompleks ve poligeniktir¹².

HLA (Human Leukocyte Antigen; İnsan Lökosit Antijeni): RA için HLADR4 sınıf II major histokompatibilite kompleksi (MHC) alleli ve ilişkili allellerin temel genetik risk unsurları olduğu bilinmektedir. RA olanlarda % 70 oranında HLA-DR4 eksprese edildiği gösterilmiştir ve HLA-DR4 (HLA-DR1*04) bulunan kişilerde RA olma olasılığı 4-5 kat daha fazladır. HLA DR4 geni en az 22 allelden oluşmaktadır. Bu allellerden RA ile ilişkili bulunanların hepsinde benzer aminoasit dizilimi gösteren bir bölge olduğu görülmüştür. Hastalıkla ilgili alleller, hastalıkla bağlantılı olmayan diğer HLA-DRB1 allellerinden, klass II molekülü zincirinin değişken bölgesindeki aminoasit diziliminde farklılık göstermeleri ile ayrılmaktadır. Bu; glutamin, lösin, arjinin, alanin (QKRAA) dizisi gösteren zincir rezidüleri, "ortak epitop" (SE) olarak adlandırılır. RA ile HLA-DRB1 ilişkisinin, SE ile ilgili olduğu görülmektedir. RA ile HLA-Dw4 (DRb1*0401), HLA-Dw14 (DRb1*0404), HLA-DR1 (DRb1*0101) ve HLADw16 (DRb1*1402) arasında yakın ilişki vardır^{11,13}.

HLA Dışı Genler

RA'da PTPN22 (The Protein Tyrosine Phosphatase N22), STAT4 (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 4), PADI-4 (Peptidylarginine Deiminases Citrullinating Enzyme-4) genlerindeki ve 6q23 gen bölgesindeki polimorfizm/ mutasyonlar bazı toplumlarda hastalığa duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir^{14,15,16}.

Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler

Kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir. Östrojenlerin immün sistem üzerine genel olarak stimülatör etkisi vardır. Artmış kadın/erkek oranı için bu bir faktör olabilir¹⁷.

Hastalığın üretken dönemdeki kadınlarda daha fazla görülmesi, menapoz sonrası dönemde cinsiyet farkının azalması, gebelikte görülen remisyon döneminin postpartum dönemde yeniden aktive olması, hastalığın nulliparlarda çok daha sık görülmesi, erken yaşta gebelik ve oral kontraseptif kullanımı ile riskin azalması gibi özel durumlar RA etyolojisinde hormonal faktörlerin önemli risk teşkil ettiğini göstermektedir⁹.

Enfeksiyöz Faktörler

Mikoplazma, Epsitein-Barr virüs, sitomegalo virüs, parvovirüs ve rubella virüs gibi bir dizi ajan, hastalık için neden olarak gösterilmiş, ancak ikna edici kanıtlar ortaya konulmamıştır. Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu, mikrobiyal yapıların sinovyal dokularda birikerek kronik inflamasyon oluşturması, mikroorganizmanın ya da mikroorganizmaya yanıtın eklem bütünlüğünü bozarak immün yanıt oluşturması olasılıklar arasındadır. Bir diğer olasılık mikroorganizmanın moleküler benzerliğinden dolayı eklem içinde çapraz reaksiyon veren belirteçlerin eksprese edilmesiyle oluşan mekanizmadır¹⁸.

Isı Şok Proteinleri (IŞP)

IŞP anormal bir ısı değişimi, anoksi veya glukoz düşüklüğü gibi durumlarda ortaya çıkan, proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırarak, hücreleri ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden korurlar. Mycobacterium tuberculosis gibi bakteri proteinlerinin IŞP'ye benzer yapıda oldukları görülmüştür. Bu proteinlerin çapraz reaksiyon vererek antijenik uyarıyı başlatma yeteneğine sahip oldukları düşünülmektedir¹.

Patoloji ve Patogenez

RA'da enflamasyon sinovyumda başlar. Sinovyumun en önemli fonksiyonu sinovyal sıvı salgılamaktır. Sinovyanın iki hücre tipi vardır. Tip A hücreler "makrofaj benzeri" hücrelerdir ve kemik iliğinden köken alırlar. Fagositoz, antijen sunumu, sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi ve sekresyonu, birçok inflamatuvar mediatörlerin ve doku yıkımına neden olan enzimlerin üretimi gibi çok sayıda fonksiyonları vardır. Diğer hücre tipi Tip B hücreler olup, mezenkimal kökenden gelirler ve "fibroblast benzeri" morfolojileri olup hyalünorik asit sentezinde, kırık ve kemik yıkımında birincil etkin rol oynayan hücrelerdir¹⁹.

Mikrovasküler hasar ve sinovyumı döşeyen hücrelerin sayısındaki artış, romatoid sinovitdeki en erken lezyon gibi görünmektedir. Sinovyumı döşeyen hücrelerin sayısında artış ile birlikte, mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu (T ve B lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar) görülmektedir. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositleridir. CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücrelerine göre daha baskındır. Işık mikroskopunda yapılan incelemede; sinovyumı kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisini; mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental

damarsal değişikliklerini; ödemi ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış mononükleer hücre infiltrasyonunu içeren karakteristik bulgular saptanır¹⁸.

Romatoid artrit ileri evrelerinde uzun süreli enflamasyon nedeniyle 'pannus' adı verilen fibroblast, makrofaj, T hücreleri ve damarlardan oluşan sinovyal dokusu gelişir. Pannus ve sinovyal dokunun salgıladığı proteazlar ve katepsinleri içeren çeşitli enzim aileleri kırık ve kemik harabiyetini oluştururlar²⁰.

Eklem temel yapısal proteinlerini yıkan enzimlerin başında matriks metalloproteinazlar (MMP) gelir. Kollajenaz-1 (MMP-1) ve stromelizin (MMP-3) eklem hasarına yol açan temel yıkım enzimlerindedir²¹.

Bu yıkım mekanizmaları sonucu ilk olarak eklem çevresinde osteoporoz gelişir, hastalığın ileri evrelerinde ise marjinal erozyonlar oluşur. Osteoklastlar, aktive makrofaj ve fibroblastlar bu süreçte etkili olur. Osteoklast farklılaşmasının ve aktivitesinin etkili bir inhibitörü olan osteoprotegerin (OPG), TNF ailesinin bir üyesidir, osteoblast hücreleri tarafından üretilir ve salınır. OPG, RANKL (Resöptör Aktivatör Nükleer Faktör-κB Ligand) için solubl bir reseptör bağlayıcısı olarak fonksiyon görür ve RANKL'ı bağlamak için RANK ile yarışır. RANKL sentezi birçok sitokin tarafından (özellikle IL-1 ve TNF alfa ve IL-17) uyarılır^{22,23}. Hastalığın progresyonuyla pannus eklem aralığını doldurur ve takip eden fibrozis ve kalsifikasyon kalıcı ankiloza sebep olabilir²⁰.

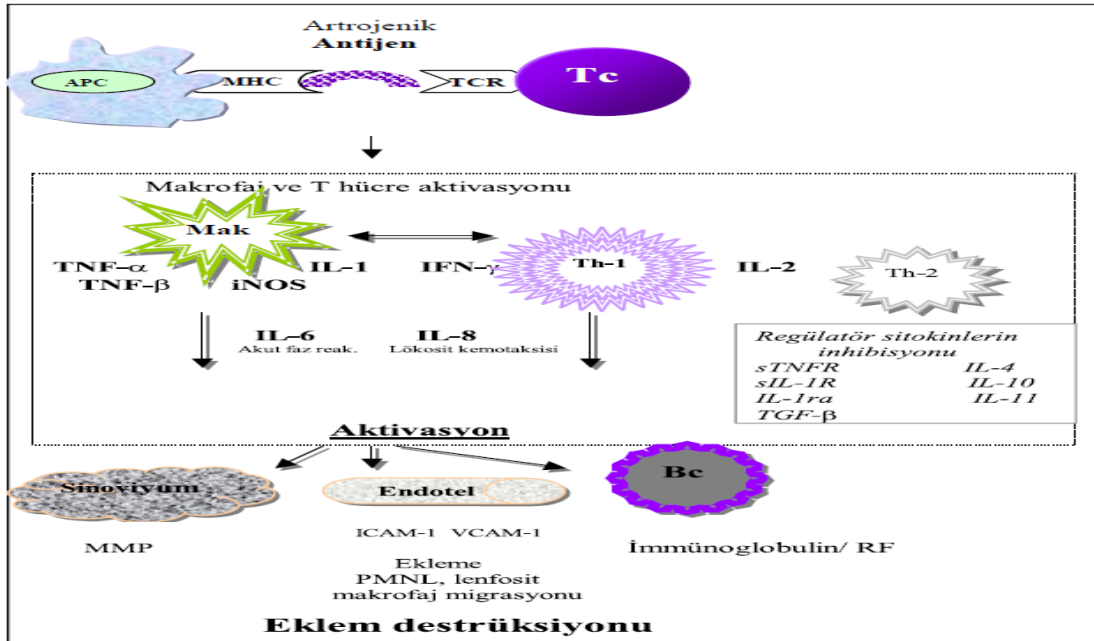
İmmünopatogenez

T hücrelerinin rolü: Eklem enflamasyonunu uyaran antijenlerin doğası hala tam olarak bilinmese de, RA oluşumunun immünolojik bir olay olduğu görülmektedir¹⁸. Hastalığı başlatmaktan sorumlu olan antijen sinovyal membranda dendritik hücreler, makrofajlar veya bazen fibroblastlar ile endotelial hücreler gibi antijen takdim edici hücreler (APC) tarafından işleme sokulur. İşleme sokulan antijen sınıf II molekülüne birleştirilerek hücre yüzeyine gönderilir. APC'ler hücre yüzeylerindeki sınıf II molekülüne bağlı antijeni CD4 içeren spesifik T lenfositlere (Th-1) sunarak bu hücreleri aktive ederler. İmmün cevap başlatılmasında T hücreleri reseptör (TCR) yoluyla antijeni tanır. Dokudaki inflamuar süreç CD4+ T hücre aktivasyonu ile başlamaktadır²¹.

B lenfositler: T hücreleri tarafından aktive olan B lenfositler plazma hücrelerine dönüşürler; Romatoid faktör (RF) ve benzeri antikörleri salgılayarak

doku ve eklem hasarında rolü olan immün komplekslerin oluşmasına neden olurlar. RF ve benzeri immünglobulinler kompleman sistemini uyarabilmekte bu da inflamasyonu daha fazla alevlendirmektedir²⁴.

Sitokinler: Sitokinler immün hücrelerin haberleşmesini mümkün kılan immün proteinlerdir. Aktive olmuş Th-1 hücreleri, IFN- γ (İnterferon- γ) ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T ve B lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit / makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler salgılanır. IFN- γ ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler²¹ (Şekil 1).



Şekil 1: Romatoid artrit inflamasyon modeli²⁵

IFN- γ , Th1'in prototipik sitokinidir, interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) gibi endotel hücrelerinin yüzey adezyon moleküllerini indükler ve böylece yaralanma yerinde iltihap hücre birikimine katkıda bulunur¹³.

TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α) ve IL-1, kemotaksis, anjiogenez, damar geçirgenliği, matriks metaloproteinaz üretimi ile T ve B hücrelerinin üretimi ve

aktivasyonunda görev alır. IL-1 daha çok, hastalığın destrüktif özelliğinden sorumludur. TNF- α ise proliferatif ve inflamatuvar süreçlerden sorumludur²⁶.

IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- α , GM-CSF gibi sitokinler inflamasyonu arttırlarken, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β inflamasyonu azaltırlar²⁷.

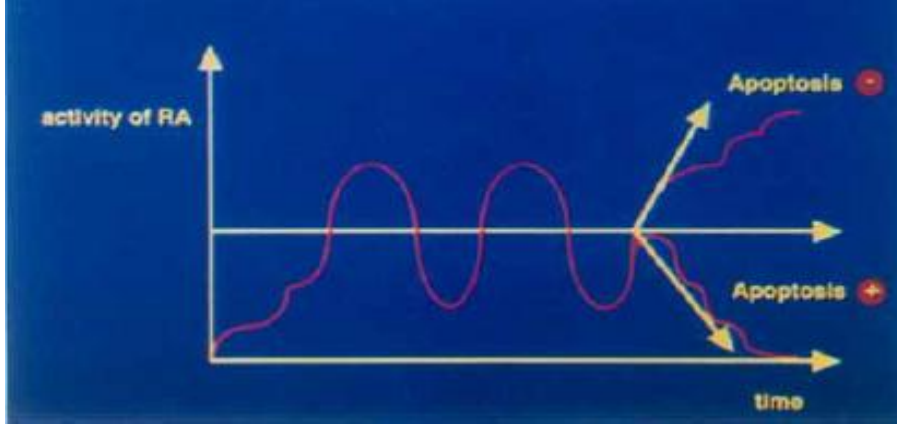
Apoptoz

Apoptoz hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, programlı, aktif RNA ya da protein sentezi ve enerjiye gereksinim gösteren bir ölüm formudur. İstenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında, embriyogenezis ve farklılaşmasında, immün sistemin gelişimi, inflamasyonun çözülmesi, organ sistemlerinde hücre sayısının kontrolü, hasarlı ve zararlı hücrelerin ortadan kaldırılmasında ve daha birçok durumda apoptoz önem kazanmaktadır⁶. Ayrıca bu süreçte meydana gelen bozukluklar kanser, otoimmün hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi bir grup patolojiye yol açabilir⁵.

Apoptozis indüksiyonu hücreyi sıralı bir süreçte sürükleyen evrimsel bir olaydır. Nekrozda apoptotik hücreler görülmezken; hücreler fagositler tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Apoptozis ölüm reseptörü (death receptor) veya mitokondri bağımlı yollarla başlatılabilir. Ölüm reseptörü yolları, spesifik ölüm reseptörlerinin ligandları ile birleşmesi yoluyla başlatılır²⁸. Apoptozun düzenlenmesinde genetik faktörler önemlidir⁶.

Romatoid Artrit ve Apoptoz

RA hastalarından elde edilen sinovyal dokuda sinovyal fibroblastların ve makrofajların akümüasyonu sonucu sinovyal bölgede hiperplazi ortaya çıktığı görülmüştür. Bu hücreler inflamasyona ve eklemden hasarlanmaya yol açmaktadır. Bu etkilerini proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve proteinazlar (matriks metalloproteinleri ve katepsinler) üzerinden gösterirler. Kemik-kıkırdak bileşkesinde bulunan aktive osteoklastlar aynı zamanda kemiği yıkıma uğratmak suretiyle eklem destrüksiyonuna neden olurlar. Alt tabakada ise lenfositler ve makrofajları içeren kronik inflamatuvar hücreler ve aşırı neovasküler oluşum görülmektedir. RA indüksiyonu ve devamlılığını açıklayan mekanizmalar bilinmemektedir. Fakat sinovyal makrofajların, fibroblastların ve lenfositlerin yetersiz apoptozisi hastalığın persistansına etki eden en önemli mekanizmalar gibi durmaktadır²⁸ (Şekil 2).



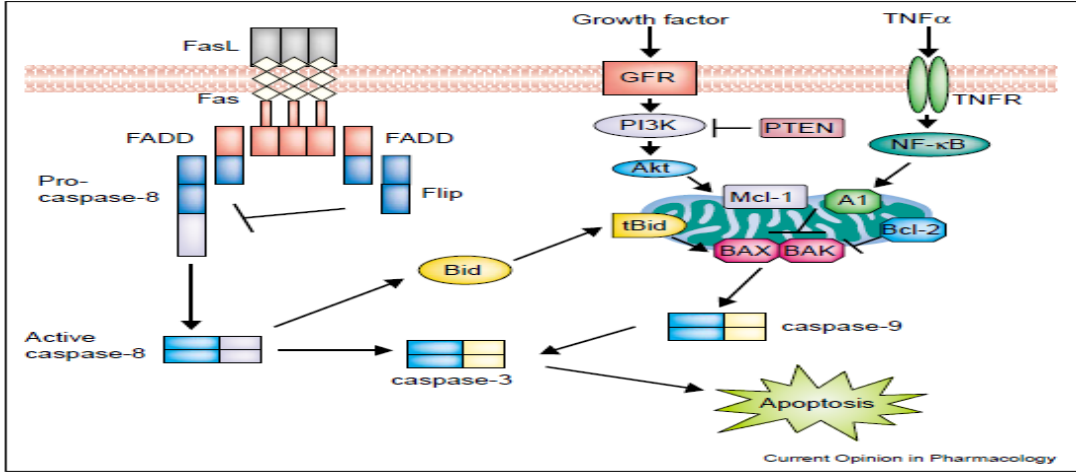
Şekil 2: RA' nın doğal klinik seyri ile sinovyal doku apoptozisi arasındaki ilişki

Fas antijeni/ Fas-L aracılı Apoptozis

Fas antijeni (APO-1/CD95/TNFRSF6) apoptozisin iyi bilinen bir mediatörüdür. Bu molekül 45 kD transmembran proteinidir ve tümör nekroz faktör reseptör (TNF-R)/sinir büyüme faktörü reseptör (NGF-R) ailesine dahildir^{30,31}. Apoptotik sinyalleri ilgili hedef hücrelere ulaştırmakla görevlidir. Bu molekül hem normal hücrelerde, hem de neoplastik hücrelerde (romatoid sinoviyositler de dahil olmak üzere) eksprese edilir. Fas ligand (Fas L/CD178) da TNF üst ailesine dahil olan bir 40 kD transmembran proteinidir³². Bu molekül NK ve aktive T hücrelerinde üretilir ve hedef hücrelerdeki Fas antijenine bağlanır ve hücrede Fas-ilişkili apoptozisi uyarır².

Fas ve TNF aracılı apoptozis-indükleyici ligand (TRAIL) reseptörleri R1 ve R2 major ölüm reseptörleridir. Bu reseptörler FasL ve TRAIL ile birleştiğinde apoptozis indüksiyonu gerçekleşmektedir²⁸ (Şekil 3). TNF reseptörü 1 (TNF-R1)' in TNF- α ile ligasyonu da nükleer faktör kapa-b (NF-kB) inhibisyonundan sonra apoptozisi uyarabilir. Fas'ın FasL ile ligasyonunu takiben FADD (Fas-associated via death domain) ve kaspaz 8 de olaya katılır. Bu olay antiapoptotik bir molekül olan FLICE (FADD Like ICE) inhibitör protein (Flip) tarafından inhibe edilebilir. Kaspaz 8 direkt olarak kaspaz 3'ü veya mitokondrial difüzyon ve sonrasında sitokrom C salınımı ve kaspaz 3 ve 9 aktivasyonuna neden olan Bid'i (BH3 interacting domain death against) parçalayarak apoptozisi indükleyebilir. Kaspaz 3 DNA fragmentasyonu ve hücre ölümü gibi apoptozisin karakteristik bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Mitokondrial disfonksiyon ve apoptozis sitotoksik kemoterapi, UV irradiasyonu,

p53 indüksiyonu veya growth faktörün olmaması gibi bir grup apoptotik stimülatör tarafından uyarılabilir²⁸.



Şekil 3: Fas, FasL aracılı apoptozisin şematik görünümü

Organizmada apoptozisi uyan ve engelleyen çok sayıda gen bulunmaktadır³³ (Tablo 1).

Tablo 1: Apoptozis ve genler

| Apoptozisi baskılayan genler | Apoptozisi indükleyen genler |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Bcl-2 grubundan; BHRL-1, bcl-xl, bcl-w, bfl-1, brag-1, mcl-1, A1 c-abl geni ras onkojeni çözünebilir fas p35 A20 | <ul style="list-style-type: none"> Bcl-2 grubundan; Bad, Bax, Bak, Bcl-xS, Bid, Bik c-myc p53, p21 fas (CD95/APO1) FADD/MORT, RIP, FAST İnterlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler (İCE) LOH (MTS1/CDK41) |

Proapoptotik (Bax, Bak ve Bid) ve anti-apoptotik (bcl-xl, A1, MCL-1) gibi Bcl-2 ailesi üyeleri mitokondriyal bütünlüğe etki ederek hücre canlılığı üzerinde önemli etkilerde bulunmaktadır. Anti-apoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinde artış olması RA patogenezinin bir komponentidir²⁸.

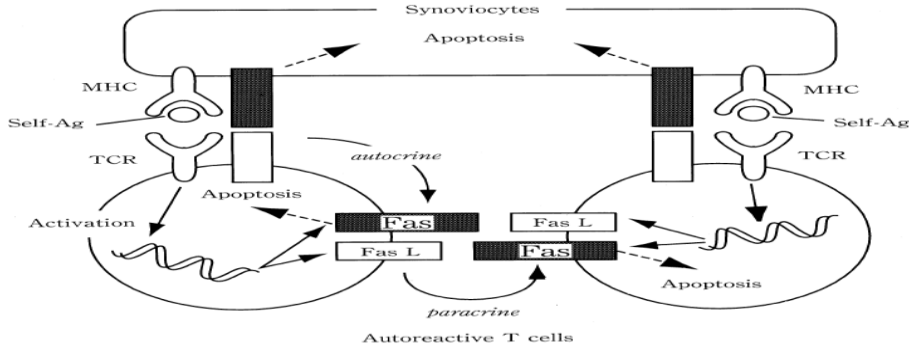
Fas geni 10q24 veya 10q23, Fas L ise 1q23 kromozom bölgesinde lokalizedir. Bu gen uzun ve son derece polimorfik özellik gösterir^{30,32}. Fas antijenindeki veya Fas-L'deki mutasyonların farelerde ve insanlarda lenfadenopati ve proliferatif hastalıklarla ilişkili olduğu anlaşıldıktan sonra, son dönemde yapılan çalışmalarda; Fas antijeni ve Fas-L'nin otoimmün hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir⁵.

Apopitozisin Fas/Fas-L sistemi aracılığıyla ortaya çıkıp çıkmadığını anlamak için RA ve OA hastalarında sinovyal dokularda Fas antijeni ve Fas-L analizi yapılan bir çalışmada RA sinovyal doku örneklerinde OA örnekleriyle karşılaştırıldığında Fas antijeni ve Fas-L ekspresyonunun çok belirgin bir şekilde fazla olduğunu ortaya konmuştur. Fas antijeni eksprese eden hücrelerin %10-30'unda apopitozisle uyumlu DNA değişiklikleri (fragmentasyon) gözlenmiştir. Bu sonuçlar Fas antijeninin özellikle romatoid sinovyumdaki sinoviyosit ve T hücrelerinden eksprese edildiğini ortaya koymaktadır ve aktive T hücrelerin ve NK hücrelerinin RA sinovyumuna infiltre olduğunu ve Fas/Fas-L sistemi aracılığıyla apopitozis mekanizmasında rol aldıklarını ortaya koymaktadır². RA'da sinovyal hücrelerde, romatoid sinovyum infiltre eden lenfositlerde Fas miktarı artmıştır ve bu hücreler Fas aracılı in vivo ve in vitro apopitoza giderler. Sinovyumdaki aktif T hücreleri FasL eksprese ederek sinovyal hücrelerin apopitozuna yol açarlar. Ancak hastalarda sinovyal proliferasyondaki artış apopitozun önüne geçmiştir. Dolayısıyla Fas/FasL sistemi bu hücrelerin eliminasyonu için yeterli olmamaktadır. Sinovyum infiltre eden hücrelerde ise Fas ve FasL miktarındaki artışa rağmen, Bcl-2'nin fazla üretimi, stromal hücrelerden üretilen anti-apapitotik faktörler ya da lenfosit ve sinovyal hücreler arası etkileşim nedeniyle apopitoz düşük orandadır⁶.

Ayrıca RA sinovyumda özellikle 2 tip T hücrenin sayısında belirgin bir artış olduğunu saptanmıştır. Bunlardan ilki; anti-Fas monoklonal antikörlerine (anti-Fas mAbs) duyarlı (Fas-sensitif) iken ikincisi anti-Fas mAbs dirençlidir (Fas-resistant). Fas-sensitif hücreler genel olarak CD45RO⁺ ve CD4 ve CD8 tek pozitif T hücreleridir. Fas antijeni Fas-sensitif hücrelerden olduğu gibi Fas-resistant hücrelerden de salgılanmaktadır. Fas-L ise Fas-sensitif hücrelerden mRNA düzeyinde aşırı eksprese edilmektedir. Fas-resistant hücrelerden ise Fas-L eksprese edilmemektedir. Sonuç olarak; romatoid sinovyumunda aktive T hücreleri ve sinoviyositler major olarak fonksiyonel Fas antijeni eksprese

etmektedirler. Sadece Fas-sensitif T hücrelerden Fas-L ekprese edildiği için; bu hücrelerin apoptozisin uyarılmasında kritik bir role sahip oldukları sonucuna varılabilir².

Romatoid sinovyumdaki Fas-sensitif T hücrelerinin TCR-BV CDR3 bölgelerinde bazı aminoasitlerin motiflerinin korunmuş olduğu, Fas resistant hücrelerde ise böyle bir duruma rastlanmadığı görülmüştür. Bu bulgular romatoid sinovyumdaki Fas-sensitif T hücrelerin antijen stimülasyonu ile üretildiği ve nispeten otoantijenlerin üzerindeki T hücre epitoplarını tanıdığını göstermektedir. Bu durum ise; RA'da ortaya çıkan anti-Fas mAbs'ye duyarlılığın aktive oto-reaktif T hücreleri için belirteç olduğuna işaret etmektedir² (Şekil 4).



Şekil 4: RA'da apoptozisin moleküler mekanizması.

RA hastalarının eklemlerindeki makrofajlar hem Fas hem de FasL ekprese etmektedir. Fas ayrıca eklemdaki sinovyal fibroblastlar ve lenfositler gibi başka hücreler tarafından da ekprese edilmektedir. Bazı bölgelerde özellikle kemik-kıkırdak bileşkesinde makrofaj ve fibroblastlar yakın temas içindedir. Bu da apoptoz gelişimi lehine bir bulgudur. Pek çok çalışma RA'da Fas-aracılı apoptozise engel olabilecek mekanizmaları araştırılmıştır. Ayrıca RA'daki sinovyal fibroblastlarda Flip mRNA ekspresyonu OA'ya göre %50 daha fazla bulunmuştur. TNF- α , RA patogeneğinde önem arz etmektedir. Bu da teropatik olarak bir girişimde TNF- α düzeylerinde bir azalma sağlanırsa; Flip redüksiyonu ile Fas/FasL aracılı apoptozisin önünün açılabileceğini göstermektedir. Bu işlemin klinik açıdan yarar sağlayacağı düşünülebilir. Erken evre RA'da sinovyal doku incelendiğinde; düşük düzey apoptozisin yüksek Flip düzeyleriyle birlikte olduğu gözlenmiştir. Hastalığın ileri aşamalarında ise, artmış apoptozisin düşük flip düzeyleriyle birlikte olduğu gözlenmektedir²⁸.

Hayvanlarda FasL'nin ektopik olarak in-vivo ekspresyonu apoptozis indüksiyonunda ve artrit iyileşmeye yol açma anlamında başarılı olmuştur. Fakat bu iyileşme, aynı zamanda nötrofillerin olaya dahil olmasıyla inflamasyonu da arttırmaktadır. Adenoviral vektör kullanarak üretilmiş FasL eksprese eden dendritik hücreler kollajenin-indüklediği artriti başarılı bir şekilde suprese etmişlerdir. Bir başka çalışmada makrofajların FasL eksprese ettiği post-infeksiyöz artrit modelinde kronik artritteki iyileşme lenf nodlarındaki patojenik T hücrelerinin apoptozisine (eklemlerdeki apoptozis indüksiyonuna bağlı olmaksızın) bağlı olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu iki gözlemin birlikte değerlendirilmesi Fas-aracılı apoptozisin immün sistem üzerinde modülasyon yaparak ya da Flip gibi antiapoptotik moleküllere selektif redüksiyon yaparak etki ettiğini göstermektedir²⁸.

Yapılan son çalışmalarda romatoid sinovyumdaki sinoviyositler ve lenfositler fonksiyonel Fas antijeni eksprese ettikleri ve bu da in vitro ve in vivo ortamda hücreleri apoptoza götürdükleri görülmüştür. Bu da apoptozun sinoviyositlerin anormal proliferasyonunu engellediği ve spontan regresyonu sağladığını göstermektedir. Bu gözlemler Fas-aracılı apoptozisin romatoid sinovyumuna özgü olduğunu ve sinovyal proliferasyonun regresyonunda önemli bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgulara dayanılarak RA'lı hastalarda, sinovyalda apoptozisin aktif olarak uyarılmasının hastalığın tedavisi için yararlı olabileceği tezi öne sürülmüştür⁵.

RA sinovyal fibroblast (RASf) kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda Fas-aktive edici ligandlar ile indüklenen apoptozisin ancak küçük bir hücre grubunda gözlendiği bu da RASf'ların FasL'nin indüklediği apoptozise göreceli olarak dirençli olduğu sonucunu ortaya koymaktadır³⁴.

Yapılan bir çalışmada insan romatoid sinovyumun ağır immün yetmezliği olan farelerin sırt kasına engraft edilmesi ile romatoid sinovyanın histolojik bulgularının gözlenmesine neden olmuştur. Bunlar üzerinde uygulanan gen terapisinde; ışınlanmış-insan FasL gen (hFasL) transfektanlarının Fas-pozitif sinoviyositlerin, CD3+, CD20+ ve CD68+ hücrelerin apoptozis aracılığıyla eliminasyonuna neden olduğunu gözlenmiştir. RA hastalarında sinovyumda soluble Fas-antijeninin overekspresyonu Fas/FasL aracılı apoptozisin etkin olamamasının bir nedeni olarak gösterilebilir. Fakat FasL transfektanların ve romatoid sinovyumdaki otoreaktif T hücrelerinin Fas/FasL aracılı apoptozisi

indüklediği gibi FasL-pozitif hücrelerin eklem içine aktif transferi proliferatif RA'yı inhibe edebilir. Sonuç olarak; elde edilen bulgular proliferatif romatoid sinovyumunda hFasL geni transfekte hücrelerin ex-vivo enjeksiyonunun apoptozisi uyardığını göstermektedir. Bu sonuçlar RA hastalarında FasL geni transferinin terapötik yararının olabileceğini güçlü bir şekilde desteklemektedir⁵.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; hFasL geni transfekte hücrelerin nötrofil aracılı primer rejeksiyon ve CD8+ T hücre aracılı koruyucu immünite üzerinde güçlü bir antitümör etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu da FasL gen transferinin kansere karşı da etkili bir terapötik yaklaşım olabileceğine işaret etmektedir. Dolayısıyla Fas/FasL sistemi pek çok hastalığın patogenezinde yer alabilir. Otolog T hücrelerine hFasL geni transfekte edilebilmesi RA'da gen tedavisini klinik kullanımı konusunda fayda sağlayacak bir yöntem olabilir⁵.

Yapılan çalışmalarda Fas (-670 G/A ve -1377 G/A) ve FasL (-844 T/C ve -IVS2-124) gen polimorfizmleri çeşitli kanserle (serviks, akciğer CA), lenfoproliferatif (multiple myeloma) ve otoimmün hastalıklarla (SLE) anlamlı ilişkisi gösterilmiştir^{30,35,36,37}.

Romatoid Artrit Kliniği

RA genelde, öncelikle el bileklerini, el ve ayak eklemlerini, sonrasında ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Primer tutulum sinovyal olmakla birlikte hastaların büyük kısmında sistemik belirtiler de görülür³⁷.

Hastaların yaklaşık üçte ikisinde sinovit belirgin hale gelene kadar sinsi olarak halsizlik, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük ve kas-iskelet ağrıları gibi belirtiler olabilir. Bu dönem aylarca devam edebilir ve tanıyı güçleştirir¹⁴.

Hastaların % 8-15'inde akut başlangıç görülür ve birkaç gün içinde semptomlar tepe noktaya ulaşır. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır. Hastaların %15-20'sinde semptomların günler veya haftalar içinde ortaya çıktığı subakut başlangıç vardır¹⁷.

Palindromik tip başlangıçta ağrı, şişlik ve eritem genellikle bir eklemden veya periartiküler dokularda başlar; semptomlar bir kaç saat veya bir kaç gün içinde kötüleşir. Ataklar arasında asemptomatik dönemler vardır. Palindromik romatizması olan hastaların yaklaşık yarısında, özellikle HLA-DR4 taşıyanlarda daha sonra RA gelişir³⁸.

Romatoid artritinin ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi enflamasyon bulguları hakim iken, özellikle hastalığı kontrol altına alınmamış kişilerde ileri dönemlerde deformiteler, eklem instabilitesi ve fonksiyon kayıpları gelişir^{39,40}.

Eklem Tutulumu

RA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. Çoğunlukla metakarpofalengeal (MKF) eklemler, el bileği, proksimal interfalengeal (PIF) eklemler, diz ve metatarsofalengeal (MTF) eklemler, omuz, ayak bileği ve subtalar eklemler, dirsek, servikal omurga, kalça eklemleri tutulur⁴¹.

El ve el bileği eklemleri: En sık el eklemlerinde tutulum gözlenir. MKF ve PIF eklemlerde lokal, simetrik şişlikler ortaya çıkar⁴². El ve el bileğindeki inflamasyona bağlı olarak ısı artışı, ağrı, hassasiyet, tutukluk ve hareket kısıtlılığı görülür¹. MKF'de subluksasyon ve ulnar deviasyon, el bileğinde radyal deviasyon olur. Tipik olarak kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri, birinci parmakta Z deformitesi gelişebilir. El bilek eklemının ekstansiyon, parmakların fleksiyon yönünde kısıtlanması sık görülür⁴³. Eklemler dışında fleksör ve ekstansör tendon tutulumları ve interosseal kas atrofisi görülebilir. RA'da parmaklarda fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak, tendon rüptürleri sık görülür. Karpal tünelin fleksör tenosinoviti median sinir kompresyonuna neden olarak karpal tünel sendromu gelişebilir ve bunun sonucunda tenar atrofi görülebilir³⁹.

Ayak ve ayak bileği eklemleri: RA'lı hastalarda ayak tutulumu el tutulumu kadar sık görülmektedir⁴⁴. Ayak bileği tutulumu klinikte malleollerin ön ve arkasında kistik şişliklerle kendini gösterir. RA'da ligamentlerin tutulmasıyla ayak bileği instabilitesi ve ileri dönemlerde pronasyon ve eversiyon deformitesi gelişir. Aşıl tendonundaki romatoid nodüller tendonda spontan rüptüre ve tarsal tünel sendromuna neden olabilir¹⁷. Önyakta özellikle MTF eklemleri daha sık tutulur ve özellikle beşinci MTF eklemi elden daha erken dönemde ve daha sıklıkla erode olmaktadır^{45,46}. MTF eklemının tutulumuna bağlı metatars başlarının aşağı subluksasyonuna neden olur. PIF eklemlerinin dorsal yöne protrüze olmasına bağlı çekiç parmak deformitesi görülür⁴⁷. Başparmağın tutulumu sonucunda tipik halluks valgus deformitesi gelişir⁴⁰. Orta ve arka ayak eklemlerinin sinoviti daha az sıklıkta görülür ve en sık tutulan bölgeler talonaviküler, kalkaneoküboid ve subtalar eklemlerdir⁴⁸. Arka ayakla ilgili problemler arasında subaşiller bursit ve retrokalkaneal bursit de sayılabilir⁴⁰.

Dirsek: Dirsekte ekstansiyon kısıtlaması en erken bulgudur. Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Romatoid nodüller gelişebilir. Dirsekteki lezyonlar tuzak nöropatisine neden olabilirler^{43,49}.

Omuz: Omuz tutulumu ilerleyici ve geç hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Sinovit, humerus başı ve glenoidal fossada erozyon ve hasara yol açar¹⁷.

Kalça: Genellikle hastalığın ileri evrelerinde tutulur. İleri evrelerde rotasyon ve abdüksiyon kısıtlılığı oluşur. Femur başı çökebilir ve rezorbe olabilir, asetabulumun şekli değişerek ve mediale doğru itilerek asetabuler protrüzyona yol açabilir^{17,50}.

Diz: Diz tutulumu sıktır ve RA'lı hastaların %15'inde erken dönemde ilk tutulan eklemlerdir⁵¹. Şişlik ve effüzyon vardır. Kuadriseps atrofisi ve fleksiyon kontraktürü gelişebilir. İleri dönemlerde kıkırdak dokuda kayıp nedeni ile kollateral ve çapraz bağlarda laksite ve valgus deformitesi gelişebilir¹⁷.

Vertebral kolon: RA'da servikal vertebralar daha sık tutulurken torasik ve lumbal vertebral tutulum nadirdir. En sık C1-C2 seviyesi tutulur. Şiddetli RA bulguları olan hastalarda atlantoaksiyal subluksasyon görülebilir. Odontoidin erozyonu sonucu foramen magnumdan geçerek baziler invajinasyona ve üst servikal korda ve medullaya bası yapabilir^{17,43}.

Diğer eklem tutulumları: Temporomandibular eklem tutulumunda palpasyonla hassasiyet ve hareket ile ağrı mevcuttur⁵². Krikoaritenoid eklem tutulumu sonucu seste kalınlaşma, kulak içindeki küçük eklemlerin tutulumu sonucu işitmede azalma görülebilir. Sternoklaviküler ve manubriosternal eklemlerin tutulumu klinikte sık olarak gözden kaçır^{17,43}.

Eklem Dışı Tutulum

RA, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır. Artrit kliniği başlamadan önce yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir⁵³.

Romatoid Nodüller

Hastaların yaklaşık %20-35'inde görülen romatoid nodüller hastalık aktivitesinin düzeyini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa ve RF (+)'liğine eşlik eder.

Romatoid nodüller, olekranon ve el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi daha çok ekstansör yüzeylerde bulunur. Visseral nodüller en sık

akciğerde olmak üzere kalpte, larenksde, sklerada, hatta santral sinir sisteminde görülebilir. Methotreksat (MTX) tedavisi sırasında mevcut nodüllerde büyüme ve artış gözlenebilir¹⁷.

Cilt Bulguları

Vaskülitte bağlı olarak tırnak yatağında enfarktler, palmar eritem ve piyoderma gangrenosum görülebilir. Deri atrofisi, Reynaud fenomeni, hiperpigmentasyon diğer cilt bulguları olarak görülebilir^{39,54}.

Kemik Tutulumu

Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak kistik erozyonları oluşturur. RA'da enflamasyona bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır ve buna bağlı olarak erozyonlar, periartiküler osteopeni ve yaygın olarak osteoporoz (OP) gelişebilir. RA hastalarında sık olarak kullanılan steroidler de OP gelişimine katkıda bulunabilir^{55,56}.

Kas Tutulumu

RA'da daha çok tutulan eklemlere yakın kaslarda atrofi şeklinde tutulum görülür ve en çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepte olur⁵⁵. D-penisilamin kullanımına bağlı diffüz polimyozit, hidroklorokin kullanımına bağlı nöromyopati ve kronik kortikosteroid kullanımına bağlı kas atrofisi görülebilir^{17,57}.

Pulmoner Tutulum

Plörit en sık rastlanan akciğer tutulumudur ve çoğunlukla asemptomatiktir. Seropozitif hastalarda parankim yapıda görülen nodüller çoğunlukla asemptomatiktir ve genelde periferde yerleşirler. Pulmoner nodüllerle birlikte pnömokonyozun birlikte görülmesine Caplan sendromu adı verilir. Daha çok seropozitif erkek hastalarda diffüz intersitsiyel fibrozis ve alveolit görülebilir. Bronşiolitis obliterans pnömonisi genelde prognozu iyi olan ve steroidlere iyi yanıt veren bir tutulumdur. Konstriktif bronşiolitin ise prognozu kötüdür ve tedaviye iyi yanıt alınmaz⁴⁰.

Pulmoner hipertansiyon, romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir bir tablodur ve prognozu kötüdür³⁹. RA tedavisinde kullanılan ilaçlardan MTX ve sülfasalazin (SSZ) akciğer yan etkisi olabilecek ajanlardır⁵⁸.

Kalp Tutulumu

En sık görülen kardiyak komplikasyon perikardit olmakla birlikte miyokardit, endokardit ve koroner vaskülit de görülebilir⁵⁵. Otopsi serilerinde perikardit oranı %50'lerdedir. Perikardit, seropozitif ve nodülleri olan hastalarda görülür. RA'da miyokard tutulumu ve buna bağlı ileti bozuklukları görülebilir. Artmış ateroskleroza bağlı, iskemik kalp hastalığı riski de RA hastalarında artmıştır^{39,40}. Endokardit, nodül veya vaskülit nedeniyle kapak yetersizliği, iletim bozuklukları görülebilir.

Göz Tutulumu

Sjögren sendromunun bir komponenti olan keratokonjunktüvitis sikka RA'da en sık görülen göz bulgusudur. Bunun dışında özellikle sklerit ve episklerit görülmektedir^{17,59}. RA'da kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Steroid kullanımı katarakt ve glokoma, antimalaryal ilaçlar ise keratopatiye ve retinopatiye neden olabilir³⁹.

Nörolojik Tutulum

RA'da periferik sinirlerin lokal basısına bağlı olarak karpal tünel sendromu, tarsal tünel sendromu gibi tuzak nöropatilerine sık rastlanır. Vaskülitte bağlı olarak sensörial ya da sensörimotor karakterde periferik nöropati gelişebilir. Servikal vertebra subluksasyonlarına bağlı olarak servikal myelopati görülebilir⁵⁵. Santral sinir sisteminde ise; serebral vaskülitte, amiloidoza ve nodüllere bağlı olarak inme, nöbet, kanama, ensefalopati ve menenjit de görülebilir¹.

Karaciğer Tutulumu

Aktif RA karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olabilir. Tedavide kullanılan MTX, leflunomid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) karaciğer toksisitesine neden olabilir¹.

Böbrek Tutulumu

RA'da böbrek tutulumu seyrek olmakla birlikte membranöz nefropati, glomerülit, vaskülit ve amiloidoz nadiren görülebilir. Ayrıca RA'da kullanılan D-penisilamin, NSAİİ'ler gibi ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi bozukluklar gelişebilmektedir^{17,53}.

Romatoid Vaskülit

RA'da çeşitli sistemleri ilgilendiren bulgular, açıklanamayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı ortaya çıktığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. Klinik

olarak tırnak dibi kapillerinde tromboz ve enfarktlar, parmak uçlarında ve bacaklarda ülserler, piyoderma gangrenosum, palpabl purpura, kalp, akciğer ve diğer sistemleri tutabilen vaskülit görülebilir³⁹. Sistemik romatoid vaskülit bu hastalığın en korkulan komplikasyonlarından birisidir⁶⁰.

Amiloidoz

Uzun süreli aktif hastalığı olan hastalarda sekonder amiloidoz gelişebilir. Proteinüri en belirgin bulgusudur. Kalp, barsak, karaciğer ve cilt tutulabilir ve kesin tanı için doku biyopsisi önerilir^{1,41}.

Felty Sendromu

Özellikle nötropeni ve splenomegali klasik klinik bulgularını oluşturur. Bacaklarda ülserasyonlar, pigmentasyon artışı, enfeksiyonlara eğilimde artış ve kilo kaybı görülebilir¹.

Kanser Sıklığı

RA'lı hastalarda Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma ve lösemi gibi kanserler immünsüpresif tedaviden bağımsız olarak normal bireylere oranla 2-3 kat artmıştır¹⁷.

Laboratuvar Bulguları

RA sistemik inflamatuvar hastalık olduğu için birçok laboratuvar testinde anormallik saptanabilir. Laboratuvar anormallikleri RA'ya spesifik olmayıp diğer inflamatuvar hastalıklarda da gözlenebilir. Ama laboratuvar bulguları tanı koyma, prognoz ve uygulanacak tedavide yol göstericidir⁶¹.

Hematolojik Bulgular

Anemi aktif RA'lı hastalarda sık rastlanan bir bulgudur. En sık normokrom normositer tipte olan kronik hastalık anemisi görülür. Bunun dışında genellikle ilaçlara bağlı gastrointestinal kanamalar sonucu ortaya çıkan demir eksikliği anemisi veya folik asit yetmezliğine ya da kullanılan sitotoksik ilaçların neden olduğu makrositer anemi de görülebilir^{1,62}.

RA'da lökosit sayısı genelde normaldir, ancak aktif hastalarda sıklıkla lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Trombosit düzeyleri hastalık aktivitesi ile koreledir. Felty sendromu veya ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Eozinofili, RF titreleri yüksek veya şiddetli hastalarda görülebilir⁵³.

Akut Faz Reaktanları

Akut faz proteinleri herhangi bir patoloji için özgün olmayan, ancak inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. Akut faz yanıtlarının yüksekliği

RA düşünölen hastada tanıyı destekler ve hastalık aktivitesinin ve uygulanan tedaviye alınan yanıtın takibinde önemlidir⁶².

ESH: Genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artış gösterir ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir⁶³. ESH, plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olduğu için, CRP'ye göre daha geç yükselir ve daha geç düzelir⁶⁴.

C-Reaktif Protein (CRP): Tüm insanlarda CRP plazmada eser miktarlarda (<0.2 mg/dl) bulunur. Karaciğerden salgılanmaktadır ve kompleman aktivasyonunu ve opsonizasyonu uyararak konakçı savunmasına yardımcı olduğu belirlenmiştir. CRP'in serum konsantrasyonu inflamatuvar uyarıyı takiben doku hasarının miktarı ile orantılı olarak hızlı ve dramatik bir artış gösterir¹⁷. Hastalık aktivitesini belirlemede CRP'nin ESH'den daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir⁶⁵.

Otoantikörler

RA'lı hastaların serumlarında pek çok otoantikör saptanabilir. Saptanan antikörlerin çoğu başka otoimmün hastalıklarda saptanırken bir kısmı ise RA'ya daha spesifiktir (Tablo 2).

Tablo 2: RA'da saptanabilen otoantikörler

| Non-Spesifik Otoantikörler | Spesifik Otoantikörler |
|---|------------------------------------|
| Romatoid Faktör (RF) | Anti-GPI (glukoz-6fosfat izomeraz) |
| Anti-RA33 (anti- hn RNF- A2) | Sa Protein |
| Anti- Calpastatin Antikör | Heavy Chain Binding Protein (p68) |
| Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikörler (ANCA) | Citrulline içeren proteinler |
| Anti- Nükleer Antikörler (ANA) | Anti- Perinükleer Faktör |
| Anti- Kollogen tip II | Anti-Keratin Antikör |
| Anti-fibronektin Antikör | Anti- Flagrin Antikör |
| Kardiyolipin Antikör | Anti-CCP Antikör |

Romatoid Faktör: Romatoid faktörler IgG molekülünün Fc kısmındaki antijenik belirleyicilere karşı gelişen otoantikörlerdir⁶⁶. RF IgM, IgE, IgA ve IgG sınıfından olabilir. En sık göröleni IgM tipindedir ve RA'lı hastaların %70-80'inde bulunur. RF, sağlıklı kişilerin yaklaşık %5'inde bulunur. Genel

populasyonda RF'nin sıklığı yaş ile artar ve 65 yaşın üzerindeki kişilerin %10-20'sinde test pozitifdir¹¹.

Klinik olarak aşikar RA'sı olan hastaların %20'sinde RF negatif olabilir. Ancak RF, RA'ya spesifik değildir ve bazı otoimmün, lenfoprolifatif, romatizmal hastalıklarda ve çeşitli bakteriyel, paratizer ve viral enfeksiyonlarda pozitif olabilir⁶⁷. Romatoid faktör varlığı daha aktif hastalıkla ve kemik erozyonlarının gelişmesi ile ilişkilidir⁶⁸. RF normal değerleri laboratuara bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle < 20 IU/ml'dir^{18,69}.

Anti-CCP Antikorları: Anti-CCP antikorları, sitrulin peptidlerine karşı oluşan otoantikorlardır⁷⁰. Bu antikorların posttranslasyonel olarak değiştirilmiş veya sitruline edilmiş filagrini hedef aldıkları da bulunmuştur. Posttranslasyonel sitrulinasyon işlemi belirli polipeptidlerdeki argininlerin deiminasyonunu içerir ve Ca⁺⁺ bağımlı peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi tarafından katalize edilir. Bu dönüşüm sonucu pozitif yüklü arjininler polar ama yüksüz sitrulinlere dönüşür. Sitruline edilmiş peptidlerin yapılarındaki bu değişimler, RA'da ki IgG antikorlarının hedefi haline getirir⁷¹.

İkinci jenerasyon anti-CCP (anti-CCP2), ELISA substrat optimalizasyonu ile anti-CCP1'den geliştirilmiştir ve daha yüksek sensitivite (%64-89) ve spesifiteye (%88-99) sahip olduğu için günümüzde daha sık olarak kullanılmaktadır. Anti-CCP antikor titresi ile RA klinik şiddeti, eklem erozyonları ve radyolojik hasar arasında pozitif korelasyon vardır^{72,73}.

Radyolojik Bulgular

Direk grafiler hastalık tanısında ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Radyolojik olarak ilk bulgu yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. İlerleyen inflamasyon ile birlikte konvansiyonel radyografide erken evrelerde kemiklerde kist oluşumu, marjinal erozyon, periartiküler osteopeni ve eklem aralığında önce genişleme daha sonra simetrik daralma, ileri evrelerde ise subluksasyon, skleroz artışı, eklemden ankiloz ve deformite izlenebilir^{45,74}.

Magnetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi, özellikle erken dönemde kırıkta erozyonları, tendinit, entezit, sinovit, kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonunun değerlendirilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir⁷⁵.

Ultrasonografi ile inflamatuvar ve destrüktif değişiklikler, eklemler, bursa ve tendon kılıflarındaki sıvı, sinovyal pannus ve erozyonlar saptanabilir⁷⁶.

Tanı

Progressif, kronik bir hastalık olan RA'da erken tanı koymak önemli ve oldukça zordur. RA tanısı dikkatli anemnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri temeline dayanan kriterlere ve ayırıcı tanıya göre konulmaktadır. RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri yol gösterici olarak kullanılmaktadır⁷⁷ (Tablo 3).

Tablo 3: ACR tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA tanı kriterleri

| Kriterler | Tanımlamalar |
|-------------------------------|---|
| 1. Sabah sertliği | Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah sertliği |
| 2. 3≥ eklem bölgesinde artrit | Doktor tarafından gözlemlenen yumuşak doku şişliğinin ya da eklem sıvısının eşlik ettiği en az 3 eklem bölgesinde; olası 14 nokta (sağ ya da sol): PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTP eklemleri |
| 3. El eklemlerinde artrit | El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda |
| 4. Simetrik artrit | Vücudun her iki tarafındaki eklemlerin eş zamanlı tutulumu (PIP, MCP ya da MTP'nin tutulumu tam simetri olmadan kabul edilebilir.) |
| 5. Romatoid nodüller | Kemiksi çıkıntılarda ya da ekstansör yüzeylerde ya da jukstaartiküler bölgelerde doktor tarafından gözlemlenen subkutan nodüller |
| 6. Serum RF | Anormal düzeylerde pozitif olması |
| 7. Radyografik değişiklikler | Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve / veya periartiküler osteopeni. |

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir⁷⁸.

Günümüzde modern tedavide amaç; kronik eroziv hastalık oluşmadan yani RA 1987 kriterlerine dahil olmadan hastalığın tedavisine başlamaktır. Bu nedenle ACR eklem çalışma gruplarından biri ve EULAR (European League Against Rheumatism: Avrupa Romatizma Birliği) yeni bir yaklaşımda bulunarak

hastalığın erken dönemde tesbit edilmesi, tedaviye başlanması ve komplikasyonların önlenmesi amacıyla 2010 RA klasifikasyon kriterlerini geliştirmiştir. Bu yeni kriterlerin uygulanabilmesi için en az 1 ekleminde aktif klinik sinovitin olması (DIF, 1. MTP ve 1. KMK eklem haricindeki tüm eklemler) ve sinovitli hastada bu tablonun başka bir tanı ile (SLE, gut, psöriatik artrit gibi) açıklanamaması gerekir⁷⁹ (Tablo 4).

Tablo 4: EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterleri

| | | Skor |
|---|---|--------------------------------|
| A. EKLEM TUTULUMU | 1 büyük eklem | 0 |
| | 2-10 büyük eklem | 1 |
| | 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/ yok) | 2 |
| | 4- 10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/ yok) | 3 |
| | >10 eklem (en az 1'i küçük eklem) | 5 |
| | B. SEROLOJİ | Negatif RF ve negatif anti-CCP |
| Düşük pozitif RF veya pozitif anti-CCP | | 2 |
| Yüksek pozitif RF veya pozitif anti-CCP | | 3 |
| C.AKUT FAZ REAKTANLARI | Normal ESH ve CRP | 0 |
| | Anormal ESH veya CRP | 1 |
| D.SEMPTOMLARIN SÜRESİ | 6 haftadan az | 0 |
| | 6 haftadan fazla | 1 |

A-D kategorileri değerlendirilerek skorlar toplanır ve kesin RA tanısı için skor toplamı ≥ 6 olmalı.

Hastalık Aktivasyonunun / Remisyonunun Değerlendirilmesi

RA'da hastalık aktivitesinin saptanması, hastanın takip ve ilaçlara cevabının değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Romatizmal hastalıklarda hastalık aktivitesi karmaşık ve kompleks bir oluşumdur. Bu nedenle birçok değişken olduğu için RA klinik ve fonksiyonel olarak değerlendirmesi zor olan bir hastalıktır. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir.

Enflamasyon; eklem hassasiyeti, şişliği, ısı artışı, eklem hareket açıklığı, kavrama gücü ve yürüme zamanı gibi parametrelerle objektif olarak değerlendirilebilir⁸⁰.

Klinik olarak aktivasyonu saptamak için sabah tutukluğu süresi, ağrı ve yorgunluk gibi parametreler GAS (Görsel Ağrı Skoru) gibi skalalar ve çeşitli eklem indeksleri (Ritchie artiküler indeksi, Lansbury skalası, Thompson skalası gibi) kullanılabilir⁸¹. DAS 28 (Disease Activity Score; Hastalık Aktivite Skoru) eklem şişliği, eklem hassasiyeti ve ESH, CRP gibi parametrelerin kullanarak hastalık aktivitesini değerlendiren ve sık kullanılan bir skorlama yöntemidir.

Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken, seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır⁸².

Radyolojik olarak Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri geliştirilmiştir⁸³.

RA'da hastalığı ortadan kaldıran bir tedavi yönteminin olmadığını ve amacın remisyonu sağlamak olduğu bilinmelidir⁴³.

ARA'ya göre hastalığı remisyonunda kabul etmek için aşağıdaki kriterlerden 5'inin en az 2 ay süre ile gerçekleşmesi gerekir;

1. 15 dakikayı aşmayan sabah tutukluğu
2. Yorgunluğun olmaması
3. Ağrılı eklem olmaması
4. Hassas eklem ya da hareket sırasında eklem ağrısı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH'nin kadınlarda 30, erkeklerde 20 mm/saati geçmemesi

Ayrıca aktif vaskülit, perikardit, plörit, miyozit veya RA'ya bağlı kilo kaybı veya ateş gibi sistemik bulguların olmaması gerekir⁸⁴.

Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi

RA'lı hastalarda yaşam kalitesini ve sonuçlarını etkileyen rehabilitasyon programının çizilmesinde fonksiyonel durumun belirlenmesi oldukça önemlidir. Fonksiyonel değerlendirme amacı ile tek başına ya da beraber kullanılabilen yöntemler vardır. Bu yöntemler; hasta anketleri HAQ (Health Assessment Questionnaire; Sağlık Değerlendirme Anketi), ağrı ölçümleri, hasta ve hekim tarafından yapılan genel durum değerlendirmeleri ve fiziksel ölçümlerdir.

Prognoz

RA'nın seyri oldukça değişkendir ve pek çok hastada değişik derecelerde eklem anormallikleri ve fonksiyonel bozukluğun eşlik ettiği, sürekli ama dalgalı seyirli bir hastalık aktivitesi görülmektedir. Zaman içerisinde progressif eklem hasarının hızında azalma olmasına rağmen, en hızlı fonksiyonel kayıp hastalığın ilk iki yılı içinde ortaya çıkar. RA'da kötü prognoz göstergeleri ; 20'den fazla eklemden enflamasyon, şiş eklem sayısının çokluğu, romatoid nodül ve ekstraartiküler tutulum varlığı, RF, ESH ve CRP yüksekliği, erozyonun fazlalığı, HLA-DRB1*0401/ *0404 varlığı, komorbid hastalıkların varlığı, düşük sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyidir.

RA'lı hastaların ortalama yaşam beklentisi 3-7 yıl kadar azalmıştır. Artmış mortalite oranı, daha şiddetli eklem hastalığı olan hastalarla sınırlı gibi görünmektedir ve büyük oranda enfeksiyon ve gastrointestinal kanamaya bağlıdır. Son bulgular RA'lı hastalarda görülen artmış mortalitede kardiyovasküler hastalığın önemli rol aldığını göstermektedir. Atlantoaksiyel subluksasyon, krikaritenoid sinovitis, Felty sendromu, Sjögren sendromu, pulmoner komplikasyonlar ve diffüz vaskülitler gibi eklem dışı komplikasyonlar mortaliteyi artıran nedenlerdir¹⁷.

Ayırıcı Tanı

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesi nedeniyle benzer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

RA'nın ayırıcı tanısında;

1. Bağ dokusu hastalıkları, özellikle SLE başta olmak üzere; skleroderma, polimyaljia romatika, polimiyozit, vaskülitler, miks bağ dokusu hastalığı
2. Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit)
3. Erişkin still hastalığı, viral artritler
4. Osteoartrit, Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD), Gut
5. Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi), multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır¹⁷.

Tedavi

RA'nın erken tanısı ve tedavisi önemlidir ve multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Hastalığın tam kontrol altına alınamaması, fiziksel kısıtlılığın yanı sıra psikososyal sorunlara da yol açabilir. Tedavide bugün amaç; inflamasyonu baskılamak, ağrı ve tutukluğu azaltmak, klinik remisyonu sağlamak, radyolojik progresyonu engellemek, fonksiyonel durumu iyileştirmek, sakatlığı azaltmak, yorgunluğu ve depresyonu azaltmak, enerji düzeyini arttırmak, bağımsızlığı geliştirmek, yardım gereksinimini azaltmak, işe katkıyı ve üretimi arttırmak, yaşam kalitesini en üst düzeyde tutmaktır^{85,86}.

Hastaların çoğu fizik tedavi, egzersiz, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi gibi tedavilerin kombinasyonlarından fayda görür. Her hasta ayrı bir tedavi şeması içinde değerlendirilmelidir. Son yıllarda ağırlık kazanan düşünce; hastalık kısa sürede destrüktif hale geldiği için erken dönemde agresif bir tedavi uygulanması yönündedir^{87,88}.

Medikal Tedavi

RA'nın tedavisi son on yılda belirgin şekilde değişmiştir. Hastalığın çok erken döneminde tedavinin başlaması, DMARD (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) kombinasyonunun kullanımı ve TNF- α inhibitörlerinin ortaya çıkışı RA'lı hastaların çoğunda sinovitin kontrolünü sağlamayı ve hayat kalitesinde iyileşmeyi mümkün kılmıştır. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar; nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lar, kortikosteroidler, DMARD'lar ve biyolojik etkili ilaçlardır.

NSAİİ

NSAİİ'lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) yolunu inhibe ederek araşidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandin (PG)'lere ve Tromboksan A2'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak rahatlama sağlarlar⁸⁹. Analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerine karşın hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir. ESH, CRP gibi akut faz yanıtlarını baskılamazlar. Bu nedenle uzun dönemde modifiye edici ilaçlar ile birlikte kullanılmalıdırlar⁸⁷..

Kortikosteroidler

Antiinflamatuvar ve immün süpressif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek PG ve lökotrien (LT) sentezini inhibe ederler. Ayrıca nötrofillerin kemotaksisini ve endotele yapışmasını azaltır. RA tedavisinde sıklıkla oral, intravenöz ve intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Düşük doz oral (<10mg/gün prednizolon veya eşdeğeri diğer kortikosteroidler), pulse (100-1000mg/gün intravenöz metil prednizolon) ve yetişkin bir insan için bir seferde 1-2 mg olacak şekilde lokal intraartiküler steroid enjeksiyonları RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidirler. Klinik pratikte düşük doz steroid tedavisi, hastalığın seyrini değiştiren diğer ilaçların etkileri ortaya çıkana kadar, semptomatik amaçla 'köprü tedavisi' olarak kullanılmaktadır. Düşük doz steroid tedavisi ile bile kutanöz atrofi, katarakt, glokom ve hafif glukoz intoleransı bildirilmiştir. Diğer muhtemel yan etkiler miyopati, hipotalamo-pituiteradrenal aks disfonksiyonu ve OP'dur. Ancak düşük doz tedavi ile osteonekroz, gastrointestinal, enfeksiyöz ve kardiyovasküler komplikasyonlar daha düşüktür. Yan etkiler açısından hastalara tuzsuz diyet önerilmeli ve gastroprotektif tedavi verilmelidir⁹⁰.

DMARD'lar

Bu grup ilaçlar yavaş etkilidirler ve etkileri haftalar, aylar sonra başlar. İnflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan CRP ve ESH'de düşüşe neden olurlar. Fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlarlar ve radyolojik olarak erozyon gelişimini veya radyolojik kötüleşmeyi engellerler⁹¹.

DMARD tedavisine RA'nın seyrinin erken dönemlerinde başlanılmasının, kemik erozyonlarının ve sakatlığa gidişin önlenmesinde önemli derecede etkinisinin olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Şimdiki yaklaşım RA'nın tanısı

konur konmaz, özellikle de kötü prognozlu agresif hastalarda DMARD tedavisine başlanması gerektiği yönündedir¹⁸.

1) MTX: Tek başına veya diğer DMARD'larla birlikte RA tedavisinde en sık kullanılan ve genellikle de ilk tercih edilen ilaçtır. MTX, folik asit antagonistidir ve folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek, folik asitin DNA ve RNA sentezinde kofaktör olan tetrahidrofolata dönüşümünü engeller. Antiinflamatuvar etkisini pürin sentezinin inhibisyonu; hücre dışı adenozin artışı; proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu; lenfosit proliferasyonu ve nötrofil kemotaksisini baskılama ile serum immünglobinlerini azaltma şeklinde gösterir^{90,92}.

Oral, intramüsküler, intravenöz, subkutan kullanım şekilleri mevcuttur. Romatoid artrit için 7.5 mg/ hafta gibi küçük dozla başlanılır ve düzelme sağlanıncaya kadar veya yan etkiler gelişinceye kadar veya 20-25mg/ hafta eşiğe ulaşıncaya kadar 2,5 mg artışlarla doz ayarı yapılır. Etkisi genellikle 3-6 haftada görülür. Kombine tedavide etkileri daha da iyidir. En önemli yan etkileri ise kemik iliği, karaciğer ve akciğer üzerinedir. Kemik iliği baskılanması, karaciğer enzimlerinde yükseklik, interstisyel akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi ve akciğerde nodül gelişimi, diyare, dispepsi, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalar, döküntü, kaşıntı, alopesi gibi dermatolojik reaksiyonlar görülebilir. Folik asit antagonisti olan MTX tedavisi sırasında alkol alımının kısıtlanması ve folik asit desteğinin verilmesi önerilmektedir¹⁷.

2) Sülfasalazin (SSZ): Bu ilaç, bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir anti-inflamatuvar ilacın (5-aminosalisilik asid) birleşmesi ile oluşmuştur. SSZ'nin antiinflamatuvar ve immünomodülatuar etkileri; PG ve LT sentez inhibisyonu, oksijen radikallerinin azaltılması, T ve B hücre fonksiyonlarının inhibisyonu olarak özetlenebilir. Hastalığın erken döneminde veya hafif ve orta derecede hastalık tedavisindeki rolünün ötesinde, SSZ'nin kombinasyon tedavisinde önemli rolü vardır. Tedavi edici dozu 2-3 gr/ gün'dür. En sık yan etkisi GİS, deri ve kemik iliği üzerinedir. Erkeklerde geçici infertilite yapabilir^{93,94}.

3) Antimalaryal ilaçlar: Hafif-orta derece RA'da etkilidirler. Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta kullanılan ilaçlardır. Fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini engellemesi, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. İlacın klinik cevabını görmek

için çoğunlukla 6 ay beklemek gerekir. Fonksiyonel yanıtla olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte radyolojik ilerlemeyi durdurdukları gösterilememiştir. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. Bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, myopati, nöropati, retinopati gibi yan etkileri vardır. Görme alanı muayenesini içeren oftalmolojik kontrol genellikle her 6 ayda bir önerilir^{91,95}.

4) Leflunamid: Primidinlerin sentezinde rol alan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Antiproliferatif etkili leflunomid, RA patogeneğinde rol oynayan T hücre proliferasyonunu önler. Hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonu önlemede MTX'e benzer etkisi bulunmuştur⁸⁷. Kararlı plazma düzeyine ulaşmak için ilk 3 gün günlük 100 mg yükleme dozunun ardından 20 mg/gün dozunda devam edilir. Klinik kullanımda monoterapi olarak kullanılabilirdiği gibi kombine olarak da kullanılabilir. Diare, alopesi, deri döküntüleri ve KC enzimlerinde yükselme en sık yan etkileridir⁹⁶.

5) Azatyoprin: MTX içeren konvansiyonel tedavilere yanıtızsız hastalar için rezerve edilen bir antimetabolittir. RA'da 1,5-2,5 mg/kg/gün dozlarda, çoğu kez "steroid'den sakınma ajanı" olarak tek başına ve kombinasyon biçiminde kullanılmıştır. En sık görülen komplikasyon nötropenidir⁹⁷.

6-Siklofosfamid: Son zamanlarda RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve başka ilaç seçeneğinin olması nedenlerinden dolayı pek tercih edilmemektedir⁹⁶.

7) Siklosporin: Bu ilaç İL-2 ve Th1 sitokin üretimini engeller ve T lenfositlerde CD40 ligand ekspresyonunu baskılar. Yan etkileri fazla olduğundan diğer ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda kullanılır⁹⁷.

Biyolojik Ajanlar

RA'da kullanılabilir biyolojik ajanlar; hücresel işlevlerin ve sitokin/ reseptör işlevlerinin baskılanması, immun cevabın Th1'den Th2'ye çevrilmesi, üç moleküllü kompleksin (TCR/peptid/MHC) inhibisyonu, apapitoz/ büyüme faktörü ile ilgili tedaviler olarak kısaca bahsedilebilir. Son zamanlarda bu tedavilerin dışında IL-6 reseptörünü bloke eden, B hücre yüzeyinde CD20' yi bloke eden ve CTLA-4Ig (Sitotoksik T-lenfosit Antigen-4) içeren biyolojik ajanlar da tedavide kullanılmaktadır. Anti-TNF ve anti-IL-1 ajanlar en sık kullanılan yeni ilaçlardır⁹⁸.

1) TNF- α Blokörleri

RA'da inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF- α merkezi rol oynar^{99,97}. RA tedavisinde TNF- α inhibitörleri, hastaların çoğunda RA'nın belirti ve semptomlarını azaltır ve kemik erozyonlarının progresyonunu durdurur. Ancak hiçbir hastalığın tam remisyonuna neden olmaz ve çoğu bireyde ilaç kesildikten birkaç hafta sonra semptomları tekrarlar¹⁰⁰.

Anti TNF ilaçların yan etkileri arasında en sık enjeksiyon ya da infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar (özellikle tüberküloz), malignite, otoimmün fenomen, konjestif kalp yetmezliği, demyelinizan ve nörolojik hastalıklar yer alır¹⁰¹.

a) İnfliksimab: İnfliksimab şimerik anti TNF- α monoklonal antikoru olup RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. Önerilen doz 3-5mg/kg olup; başlangıçta, 2. ve 6. haftada, daha sonra ise 8 haftada bir olarak uygulanmasıdır. Yarı ömrü 8-9,5 gündür^{102,103}.

b) Etanersept: Etanercept, insan TNF-RII (p75) reseptörlerinin, insan IgG1'in Fc kısmına bağlanmasıyla meydana gelen dimerik füzyon proteinidir. Oluşan molekül, hem TNF- α 'yı hem de TNF- β 'yı yüksek affinite ve spesifitede bağlayan dimerik, solubl TNF-R'dir. Etanerceptin dimerik yapısı TNF- α 'ya yüksek oranda bağlanarak TNF- α 'nın induklediği proinflamatuvar yanıtı engeller. Yarı ömrü ortalama 4 gündür. Uygulama ya haftada bir kez 50 mg ya da haftada 2 kez 25mg'lık cilt altı enjeksiyonu şeklindedir^{97,104,105}.

c) Adalimumab: Adalimumab TNF- α 'ya karşı etkili, tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur. Yarı ömrü ortalama 14 gündür. 40 mg dozunda 15 günde bir deri altına enjeksiyon şeklinde verilir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir. Bu ajanla birlikte MTX kullanımının ilacın yanıt süresini uzattığı görülmüştür^{99,104}. Yapılan bir çalışmada MTX ile kombinasyonunun daha etkili olduğu bulunmuştur¹⁰⁶.

2) Anakinra

Rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Anakinra, IL-1 reseptörüne bağlanan IL-1'in yarışmalı antagonistidir ve IL-1'in etkisini antagonize eder. Anakinra 100 mg/gün dozda derialtına enjeksiyonla uygulanır¹⁰⁷. Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik bir derlemede anakinranın RA tedavisinde

göreceli olarak güvenli ve ılımlı şekilde etkili bir biyolojik ajan olduğu belirtilmiştir¹⁰⁸.

3) Abatasept

Rekombinant bir CTLA4Ig füzyon proteini ve seçimli olarak CD28:CD80/86 yolağını kırması üzerinden kostimülasyonu bloke eder, sonuçta T hücre aktivasyonu ve sonrasındaki çok sayıda efektör mekanizmaları baskılar⁹⁰.

4) Rituksimab

Olgun B hücrelerine özgü gösterge olan CD20'ye karşı geliştirilmiş kimerik bir monoklonal antikordur. Anti TNF tedaviye refrakter RA'lı hastaların tedavisi için FDA onayı almıştır⁹⁹.

Fizik Tedavi ve Egzersiz

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi, koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahati önemlidir. Eklem hareket açıklığının idamesi, eklem korunması, ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Sıcak, soğuk, elektroterapi gibi bazı yöntemler ağrıyı azaltmada ilaç dışı seçenek veya ilaca ek olarak kullanılabilen unutulmamalıdır. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi, uygun splint ve ortezlerle desteklenmesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması gözardı edilmemeli, egzersiz programları buna göre planmalıdır¹⁰⁹.

Cerrahi Tedavi

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlarlar. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA'da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır¹¹⁰.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Mersin Üniversitesi Sağlık Eğitim ve Araştırma Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğinde izlenen, RA tanısı almış olan, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 100 RA'lı hasta çalışma kapsamına alındı. Polikliniğimize çeşitli kas-iskelet yakınmaları ile başvuran ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, yaşları ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 101 kişi ile kontrol grubu oluşturuldu. Tüm bireyler çalışma konusunda aydınlatıldılar ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onayladıktan sonra çalışmaya alındılar.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta grubunda;

- ACR tanı kriterlerine göre RA olması
- 20-80 yaşları arasında olması
- Çalışmaya katılmak için onay vermesi

Kontrol grubunda;

- 20-80 yaşları arasında olması
- Çalışmaya katılmak için onay vermesi.
- Kendisinde veya ailesinde herhangi bir inflamatuvar artrit (RA, Ankilozan spondilit, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Reaktif artrit, Gut, FMF vb.) olmaması
- Kendisinde veya ailesinde kollojen doku hastalığı (SLE, Skleroderma, Sjögren hast vb.) veya vaskülit (Behçet, vs.) olmaması
- Kendisinde veya ailesinde el osteoartriti veya kendisinde osteoartrit olmaması
- Kendisinde bilinen malignite olmaması
- Kendisi veya ailesinde kalıtsal kas iskelet sistem hastalığı (O. Imperfecta, Marfan Send., Ehlers- Danlos Send., Kondrodizplazi vb.) olmaması

Anamnez ve Fizik Muayene

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler yaş, cinsiyet, boy, kilo, medeni durumu, öğrenim durumu, mesleği, çocuk sayısı, menopoz durumu, OP varlığı, başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı, ailede romatizmal hastalık, malignite ve tüberküloz öyküsü yönünden sorgulandı.

Hastaların hastalık süresi, tanı zamanı, hastalığın başlangıç yaşı, şikayetin başladığı eklemler ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastalık süresi 1 yıldan kısa olan hastalar erken RA olarak değerlendirildi.

Hastaların fizik muayenesinde; RA'ya bağlı eklem deformiteleri (unlar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği, Z deformitesi, tepe-vadi görünümü, dirsek, diz ve ayak deformiteleri), şiş, hassas ve kısıtlı eklem sayıları kaydedildi. Romatoid nodül ve hastalığın diğer ekstraartiküler tutulumları açısından değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların RF, ESH, CRP, Hemogram değerleri kaydedildi ve genetik analiz için 5 cc periferik kan EDTA'lı tüplere alındı. Radyolojik skorlama için son 1 yıl içerisinde çekilmiş olan ön- arka el ve ayak grafileri değerlendirmeye alındı.

Hastaların ağrı, yorgunluk gibi genel durumun değerlendirilmesi için GAS, hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için DAS28, fonksiyonel-özürlülük durumunu değerlendirmek için HAQ ve radyolojik hasarı değerlendirmek için Modifiye Sharp (Van Der Heijde) skoru kullanıldı.

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Görsel Ağrı Skoru (GAS)

Hastaların ağrı düzeyleri GAS ile değerlendirildi. 10 cm'lik standart GAS'ta "0" hiç ağrı olmamasına, "10" ise en şiddetli ağrıya karşılık gelir. Hastaların bu skala üzerinde ağrı düzeylerini işaretlemeleri istendi¹¹¹. Ayrıca GAS kullanılarak "hastanın kendini genel olarak değerlendirimi", "doktorun hastayı genel olarak değerlendirimi", "genel sağlık değerlendirimi" ve "hastalık/yorgunluk değerlendirimi" yapıldı.

DAS28 (Disease Activity Score; Hastalık Aktivite Skoru)

DAS28, RA'lı hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan skorlama sistemidir. DAS 28 skorlaması; 28 eklemdaki (bilateral omuz, dirsek, el bileği, MKF, PİF ve diz eklemleri) hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES), GAS, ESH ve/veya CRP değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır^{112,113}. $DAS28 = (0.56 \times \sqrt{HES}) + (0.28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0.70 \times \text{Log}(ESH)) + (0.014 \times \text{GSD})$ formülü ile hesaplanır¹¹⁴. ESH ve CRP, DAS28 skorlamasıyla ayrı ayrı hesaplandı. DAS 28'e göre; yüksek hastalık aktivitesi >5.1, düşük hastalık aktivitesi <3.2, remisyon <2.6 olarak değerlendirilir¹¹⁵.

Fonksiyonel- Özürlülük Düzeyinin Değerlendirilmesi

HAQ (Sağlık Değerlendirme Anketi)

HAQ, RA'da fonksiyonel disabilitenin değerlendirilmesinde önemli bir ölçümdür. Giyinme, yürüme, merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet faaliyeti, elle kavrama, alışveriş gibi günlük yaşam aktivitelerini içeren 8 alt gruplu toplam 20 adet soruyu içerir (Bkz. EK-1). HAQ kişinin kendi kendine uygulayabileceği, klinik gözlemlerle uyumlu, güvenilir ve geçerli bir sorgulamadır^{116,117}. Hastaya, ankette sorgulanan günlük aktiviteyi herhangi bir zorlukla karşılaşmadan yapması durumunda "0", bu aktiviteyi hiç yapamaması durumunda "3" puan olmak üzere 0 ile 3 arasında değişen puanlar verilir¹¹⁶.

Radyolojik Hasarın Değerlendirmesi

Modifiye Sharp (Van Der Heijde) Skoru

1985 yılında Sharp tarafından geliştirilen bu yöntem 1989 yılında Van der Heijde tarafından modifiye edilmiştir. Bu metoda göre çekilen bilateral ön-arka el ve ayak grafilerinde eklem mesafesi ve erozyon ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır. Elde erozyon skoru için 16 eklem (5 MKF, 4 PİF, interfalangeal (İF) eklem, radiokarpal, ulnar, trapezium, trapezoid, navikuler-lunatum) bilateral olarak değerlendirilir. Ayakta erozyon skorlamasında 5 MTF eklem ve İF eklem bilateral olarak değerlendirilir. El ve ayak erozyon skorlaması 5 dereceye ayrılır. El erozyon skoru 0 -160 ve ayak erozyon skoru 0-120 arasındadır. Ayakta her iki eklem yüzeyi dikkate alınarak değerlendirme yapılır.

Eklem darlığının değerlendirilmesinde elde 15 eklem (5 MKF, 4 PİF, 3-5 MKF eklem, navikuler-lunat, radiokarpal) bilateral olarak değerlendirilir. Ayakta eklem mesafesi değerlendirilirken toplam 6 eklem (5 MTF ve İF) bilateral olarak değerlendirilir. Eklem darlığı değerlendirmesi 4 dereceye ayrılarak yapılır. El eklem darlığı skoru 0-120 ve ayak eklem darlığı skoru 0-48 arasındadır^{118,119} (Bkz. EK-2).

Genetik Analiz

FAS-670 G>A rs1800682, FAS-1377 G>A rs2234767 ve FASL IVS2 -124 A>G rs5030772 Polimorfizmlerinin Real Time PCR Yöntemiyle Moleküler Genetik Analizi

DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol bireylerine ait EDTA'lı tüplere alınmış periferik kandan "High Pure PCR Template Preparation Kit" (Roche, Diagnostics, Mannheim Germany) kullanılarak DNA'lar elde edildi.

Genotiplerin Belirlenmesi

FAS-670 G>A rs1800682, FAS-1377 G>A rs2234767 ve FASL IVS2 -124 A>G rs5030772 Polimorfizmleri "Applied Biosystems Foster City, CA" tarafından üretilen, bir çift 900 nmol primer ve bir çift 200nmol prop karışımını içeren "Pre-designed TaqMan Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Genotyping Assays" sistemine göre Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) yöntemiyle belirlendi.

SNP Özellikleri

FAS -670 G>A rs1800682 (ABI, C_9578811_10)

TCATATGGTAACTGTCCATTCCAG[A/G]AACGTCTGTGAGCCTCTC
ATGTTGC ([VIC/FAM])

FAS -1377 G>A rs2234767 (ABI, C_12123966_10)

CAGAGTGTGTGCACAAGGCTGGCAC[A/G]CCCAGGGTCTTCCTCAT
GGCACTAA ([VIC/FAM])

FASL IVS2 -124 A>G rs5030772 (ABI, C_32334221_10)

CAGTTCAGACCTACATGATTAGTAT[A/G]TGTTAGACTGTTGCCATTT
ACGGTT ([VIC/FAM])

RT-PCR Reaksiyon Ortamı (Total 25 µl):

- 12.5 µl, 2X TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems)
- 1.25 µl, 20X SNP Genotyping Assay Mix, FAS -670 G>A rs1800682 için ABI ABI, C_9578811_10, FAS -1377 G>A rs2234767 için ABI, C_12123966_10 ve FASL IVS2 -124 A>G rs5030772 için ABI, C_32334221_10 (Applied Biosystems Foster City, CA, TaqMan SNP Genotipleme Sistemine göre üretilen bir çift 900 nmol primer ve bir çift 200nmol VIC/FAM işaretli MGB prop içeren karışım)
- 2.5 µl DNA örneği (30 ng)

d) 8.75 µl Distile Su

RT-PCR Reaksiyon Şartları:

- 50°C'de 2 dakika ön inkübasyon 1 döngü
- 95°C'de 10 dakika aktivasyon 1 döngü
- 95°C'de 15 saniye denatürasyon 40 döngü
- 60°C'de 1 dakika bağlanma/uzama 40 döngü

RT-PCR işlemi ve genotiplerin belirlenmesi "ABI Prism 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)" cihazı ve "SDS 2.0.3 software for allelic discrimination (Applied Biosystems)" programı kullanılarak gerçekleştirildi.

FASL -844 T>C (rs763110) Polimorfizminin PCR-RFLP Yöntemiyle Moleküler Genetik Analizi

FASL -844 T>C (rs763110) polimorfizmi; Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction Polymorphism, PCR) ve Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) yöntemleriyle belirlendi. FASL genindeki -844 T>C (rs763110) polimorfizmi için, 5'-CAGCTACTCGGAGGCCAAG-3'(forward); 5' GCTCTGAGGGGAGAGACCAT-3' (reverse) primerleri kullanılarak 401bp'lik PCR ürünü elde edildi (GenBank accession no: AF027385, Z96050, Zhang X et al J Med Genet, 2005, 42:479-484; Sun T et al. J Natl Cancer Inst, 2004, 96:1030-6;). PCR işlemi; 100 ng DNA, 100 µM dNTPs, 20 pmol primer, 1.5 mM MgCl₂, (NH₄)₂SO₄'lı 1x PCR Tampon (Fermentas, Vilnius, Lithuania) ve 1 Ünite Taq DNA polimeraz (Fermentas) içerecek şekilde distile su ile 25 µl hacminde gerçekleştirildi. PCR işlemi bir Thermal Cycler (Techne Flexigene, Cambridge, UK) cihazı ile yapıldı. PCR şartları: 95° C' de 2 dak. ilk denaturasyondan sonra, 35 siklus; 95° C' de 45 sn. denaturasyon, 62° C' de 45 sn. primer bağlanma (annealing) ve 72° C' de 1.5 dak. sentez (extension), en son 1 siklus 72° C' de 7 dak. son sentez işlemleriyle gerçekleştirildi.

FASL geni -844 T>C (rs763110) polimorfizmini tanımlamak için 10 µl PCR ürünü, 10 U *Bse*MI (*Bsr*DI Fermentas, Vilnius, Lithuania) ile 55°C' de 4 saat kesim işlemi yapıldı. Elde edilen PCR-RFLP ürünleri; 0.5 µg/ml ethidium bromide içeren % 2,5'lik agarose jelde 120 Volta elektroforez işleminden sonra jel görüntüleme sistemiyle (Vilber Lourmat) belirlendi. Ayrıca elde edilen fragmentlerin boyları 100 bp'lik DNA markırı (100 bp DNA Ladder, Fermentas)

kullanılarak değerlendirildi. Buna göre FASL geni -844 T>C (rs763110) polimorfizmine ait genotipler: 401bp'lik fragment T/T genotipi; 401bp, 233bp ve 168bp'lik fragmentler T/C genotipi; 233bp ve 168bp'lik fragmentler ise C/C genotipi olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm SD (standart sapma), ortanca ve %25- %75 aralığı, sayı ve yüzde sıklığı olarak tablolar halinde verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun "yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ" açısından karşılaştırılmasında student t testi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunun gen poliformizmleri açısından karşılaştırılmasında ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi, gen polimorfizmlerinin hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri üzerine etkisini araştırmak için ise ki-kare testi kullanıldı.

İstatistik değerlendirme sonucunda hesaplanan P değeri $P<0.05$ ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda, verilerin değerlendirilmesinde SPSS-15 (Statistical Package for Social Science; Chicago, IL, USA) yazılımını kullanılmıştır.

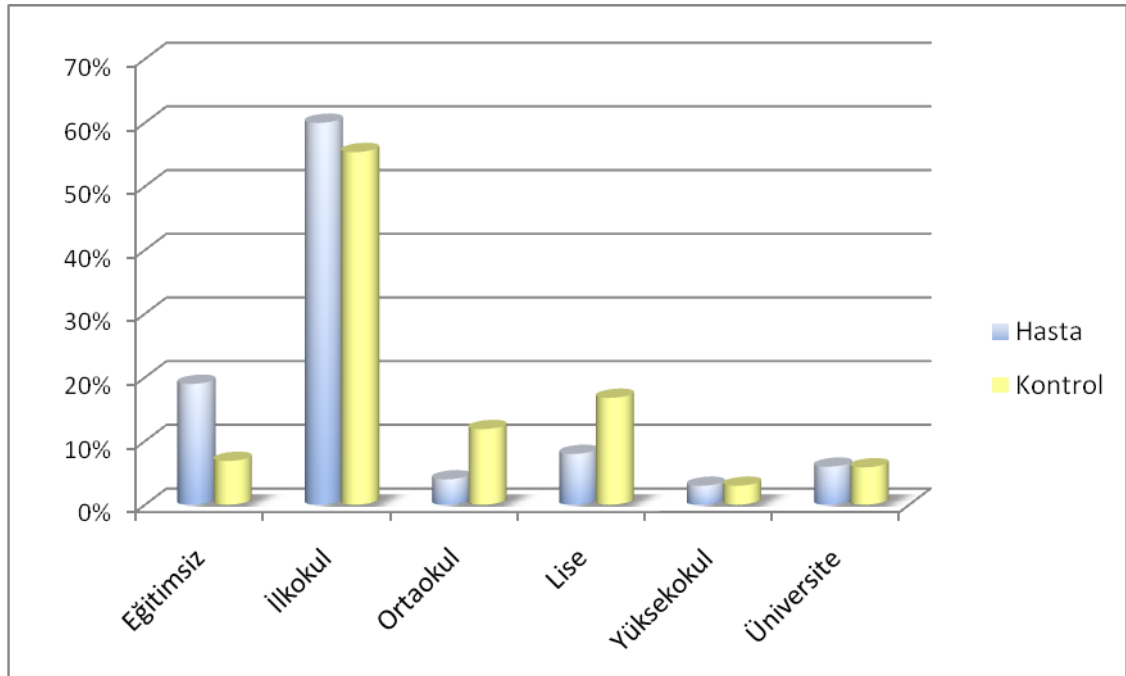
BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 RA'lı hastanın yaş ortalaması $50,34 \pm 12,70$ iken 101 kişiden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması $50,10 \pm 10,33$ 'dü. Gruplar cinsiyet, yaş, boy, kilo açısından istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 5).

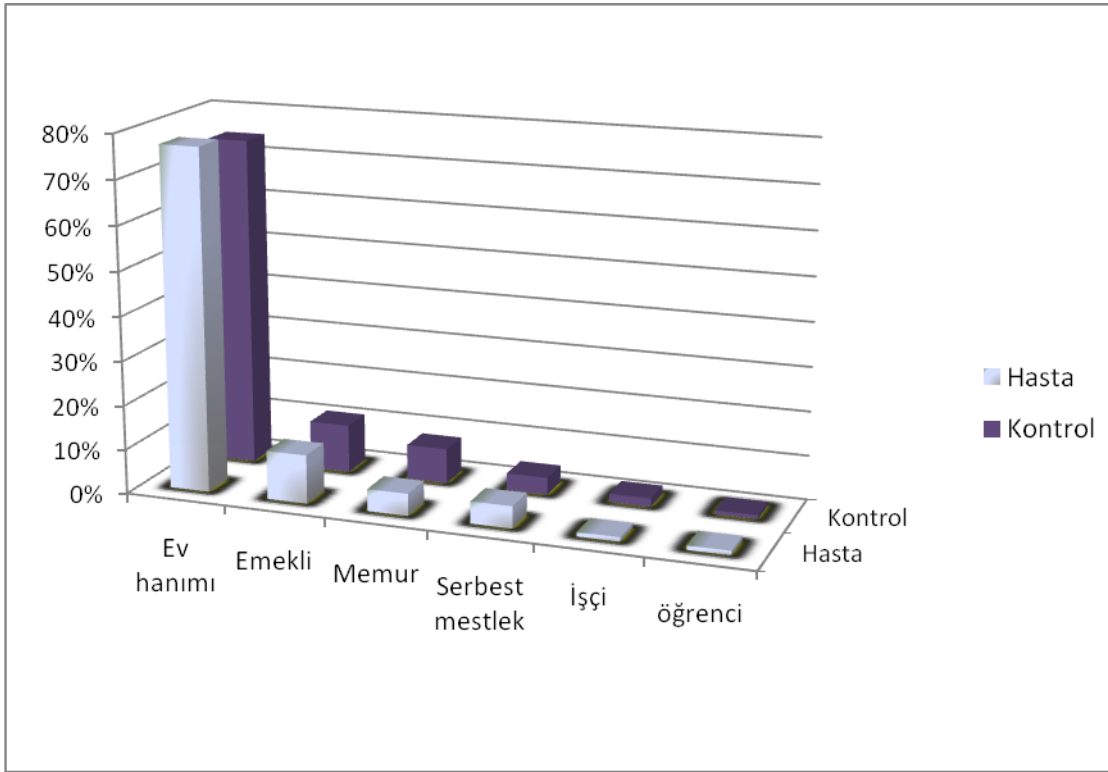
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

| | Hasta | | Kontrol | | P |
|------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------|
| | Ortalama \pm SS | Min-Mak | Ortalama \pm SS | Min-Mak | |
| Yaş | $50,34 \pm 12,70$ | 22-76 | $50,10 \pm 10,33$ | 22-78 | 0,883 |
| Boy | $159,95 \pm 5,62$ | 148-178 | $160,19 \pm 6,06$ | 150-180 | 0,773 |
| Kilo | $69,14 \pm 10,37$ | 48-100 | $66,73 \pm 12,54$ | 38-110 | 0,140 |
| K/E | 94/6 | | 95/6 | | 0,986 |

Hasta ve kontrol grubunun çoğunluğunu ilkokul mezunu ve ev hanımları oluşturmakta olup, eğitim düzeyleri ve meslekleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$, Şekil 5 ve Şekil 6).



Şekil 5: Grupların eğitim durumlarına göre dağılımı

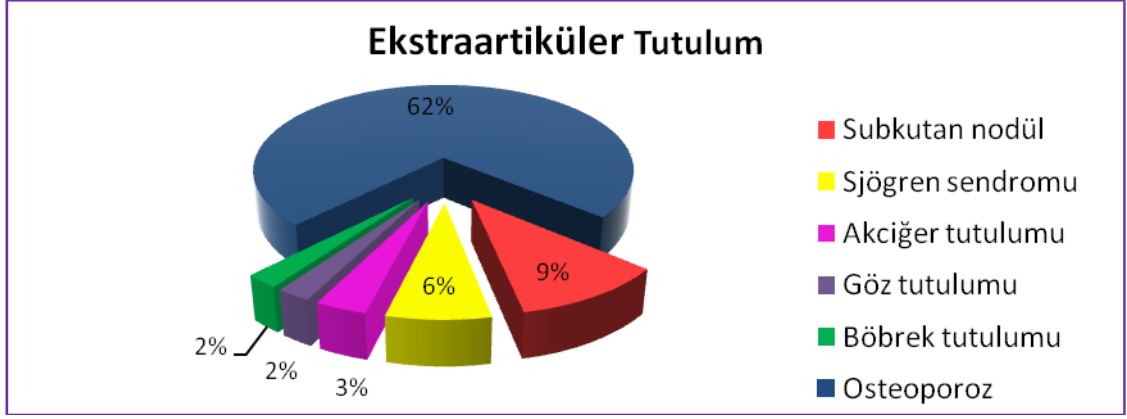


Şekil 6: Grupların mesleklerine göre dağılımı

Hastaların ortalama hastalık süresi $10,30 \pm 8,3$ yılı (min-mak:1-41 yıl). Hastaların 5'i (%5) erken RA olup geç başlangıçlı RA hastası yoktu. Komorbid hastalıklar yönünden sorgulandığında 37 hastada (%37) kalp hastalığı olduğu ve buna yönelik ilaç tedavisi aldığı tespit edildi. Yirmibeş hastanın (%25) akrabasında RA öyküsü vardı.

RA'lı hastalarda şikayetin başladığı eklem baktığımızda ilk sırada %69 oranla el/ el bileği eklemi olduğu tesbit edildi. Bunu sırayla diz eklemi (%13), ayak eklemi (%9), omuz eklemi (%7), dirsek eklemi (%1), kalça eklemi (%1) takip ediyordu.

Çalışmada 66 hastada (%66) en az bir deformite olduğu saptandı. Hastalarda deformite sayısı ortanca değeri 2 (%25-%75:0-3) bulundu. Hastaların ekstraartiküler tutulum özellikleri ile klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri Şekil 7 ve Tablo 6'da verilmiştir.



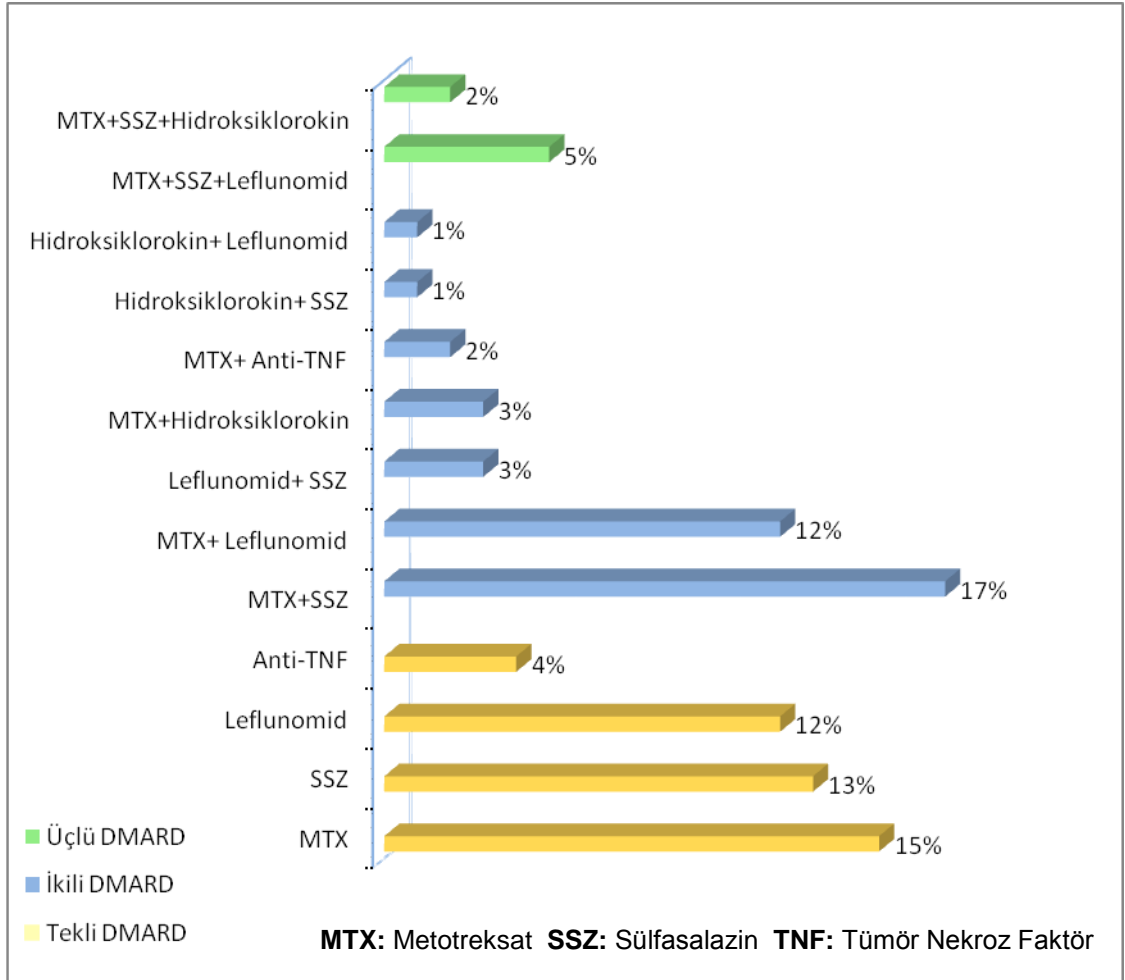
Şekil 7: Hastaların ekstraartiküler tutulumlarına göre dağılımı

Tablo 6: Hastaların klinik, laboratuvar ve radyografik bulguları

| Değerlendirme | Ort±SS Ortanca | Min-Mak %25-%75 |
|--|-------------------|--------------------|
| GAS (Görsel Ağrı Skoru) | 5,00 | 2 -6 |
| HKD (Hastanın Kendini Değerlendirmesi) | 4,29±2,00 | 0-9 |
| DHD (Doktorun Hastayı Değerlendirmesi) | 3,92±1,84 | 0-8 |
| GSD (Genel Sağlık Değerlendirmesi) | 3,32±1,66 | 0-7 |
| HYD (Hastanın Yorgunluk Değerlendirmesi) | 4,56±2,38 | 0-9 |
| T.ŞES (Toplam Şiş Eklem Sayısı) | 0 | 0-1 |
| T.HES (Toplam Hassas Eklem Sayısı) | 8,00 | 2,00-21.75 |
| T.KES (Toplam Kısıtlı Eklem Sayısı) | 1,00 | 0-3,00 |
| HAQ (Sağlık Değerlendirme Anketi) | 0,55 | 0.15-1,05 |
| RF (IU/mL) | 31,50 | 13,55-72.97 |
| ESH (mm/saat) | 16 | 10-29 |
| CRP (mg/L) | 6,28 | 2,70-12,75 |
| Hb (g/dL) | 11,83±1,68 | 6,2-17,4 |
| Wbc (x10 ³ /µL) | 7,04±2,07 | 2-14 |
| PLT (x10 ³ /µL) | 284 | 227-354 |
| M.S.S (Modifiye Sharp Skoru) | 41 | 21,2-78,5 |
| DAS28 (SDM) (Hastalık Aktivite Skoru) | 4,01±1,39 | 1,19-6.97 |
| DAS28 (CRP) (Hastalık Aktivite Skoru) | 3,78±1,33 | 1,24-6,76 |

Hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz DAS-28 skorlamasına göre 21 hastanın (%21) remisyonda olduğu, 21 hastanın (%21) ise yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu görüldü. Yüksek hastalık aktivitesine sahip olan 5 hasta hiçbir DMARD tedavisi almıyordu.

Hastaların %44'ü tekli DMARD, %39'u ikili DMARD, %7'si üçlü DMARD tedavisi almakta olup, %10'unu hiçbir DMARD tedavisi almıyordu. Hastaların almış oldukları tedavi içerikleri Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8: Hastaların almış oldukları tedavi içeriklerine göre dağılımı

Hastaların 28'i (%28) kortikosteroid almakta olup, steroid dozunun ortanca değeri 5 mg/gün (%25-%75: 4-7,5 mg/gün)'dü.

Hasta ve kontrol grubunda FasL-844 T/C, Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A ve FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmlerinin genotip dağılımına bakıldı. FasL-844

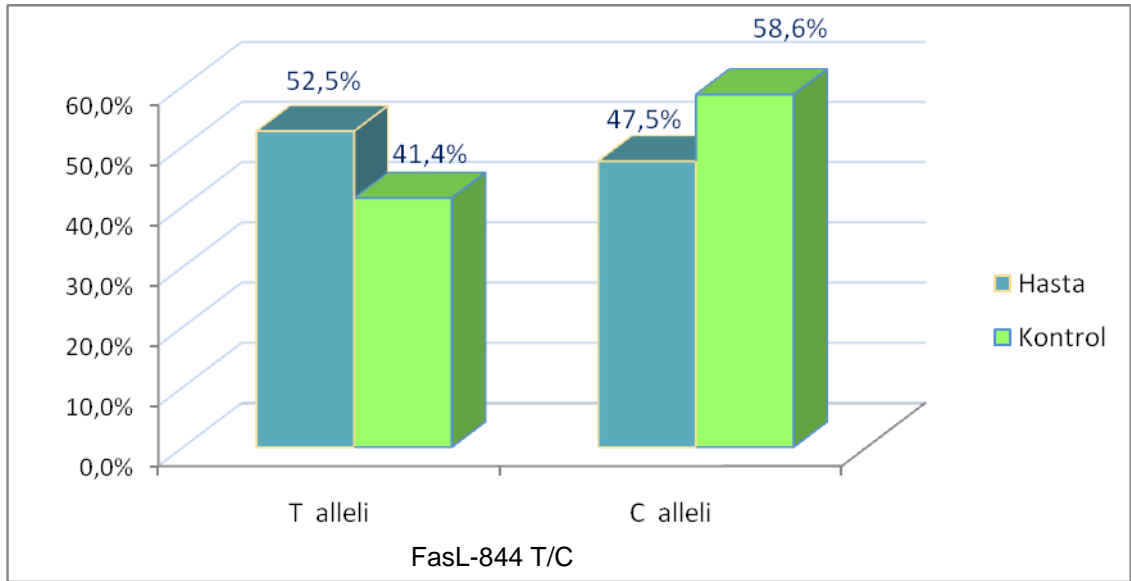
T/C gen polimorfizmine ait CT genotipi hastalarda kontrollere göre 2 kat, TT genotipi hastalarda kontrollere göre 4.8 kat daha yüksekti (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.002$). FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmine ait AA genotipi hastalarda kontrollere göre 3.4 kat daha yüksek, GA genotipi her iki grupta benzer bulundu (sırasıyla $p=0.039$, $p=0.362$). Fas-670 G/A ve Fas-1377 G/A gen polimorfizmlerine ait genotip dağılımları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Gruplar arasında genotiplerin dağılımı

| Gen polimorfizmi | Genotip | Grup | | P | OR | 95% CI |
|------------------|-----------|------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Kontrol Sayı (%) | Hasta Sayı (%) | | | |
| FasL-844 | CC* | 31(31,3) | 20(20,0) | 1,000 | 1 | - |
| | CT | 54(54,5) | 55(55,0) | 0,050 | 2,096 | 1,0001-4,412 |
| | TT | 14(14,1) | 25(25,0) | 0,002 | 4,838 | 1,791-13,064 |
| Fas-670 | GG* | 22(21,8) | 20(20,0) | 1,000 | 1 | - |
| | GA | 40(39,6) | 45(45,0) | 0,470 | 1,359 | 0,592-3,120 |
| | AA | 39(38,6) | 35(35,0) | 0,472 | 1,398 | 0,562-3,478 |
| Fas-1377 | GG* | 81(80,2) | 74(74,0) | 1,000 | 1 | - |
| | GA | 18(17,8) | 26(26,0) | 0,121 | 1,892 | 0,844-4,239 |
| | AA | 2(2,0) | 0(0) | 0,999 | 0,000 | 0,000- |
| FasL -124 | AA | 60(60,6) | 68(68,7) | 0,039 | 3,488 | 1,062-11,456 |
| | AG | 29(29,3) | 25(25,3) | 0,362 | 1,763 | 0,522-5,958 |
| | GG* | 10(10,1) | 6(6,1) | 1,000 | 1 | - |

OR: Odds oranı, 95% CI: Güven aralığı, * : Referans genotip

Gruplar arasında gen polimorfizmlerine ait allelerin sıklığına baktığımızda FasL-844 gen polimorfizmine ait T alleli hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulunmuş iken (sırasıyla %52.5 ve %41.4, $p=0.027$), C alleli kontrollerde hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %58.6 ve %47.5, $p=0.027$, Şekil 9).



Şekil 9: Gruplar arasında FasL-844 gen polimorfizmine ait allel dağılımları

Diğer gen polimorfizmlerine ait allel sıklıkları ise gruplar arasında benzer bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplara göre gen polimorfizmlerinin allel sıklığı

| Gen polimorfizmi | Allel | Grup | | P |
|------------------|-------|------------------|----------------|--------------|
| | | Kontrol Sayı (%) | Hasta Sayı (%) | |
| FasL-844 | C | 116 (58,6) | 95 (47,5) | 0,027 |
| | T | 82 (41,4) | 105 (52,5) | |
| Fas-670 | G | 84 (41,6) | 95 (45,2) | 0,454 |
| | A | 118 (58,4) | 115 (45,8) | |
| Fas-1377 | G | 180 (89,1) | 174 (87,0) | 0,514 |
| | A | 22 (10,9) | 26 (13,0) | |
| FasL IVS2-124 | G | 49 (24,7) | 37 (18,7) | 0,144 |
| | A | 149 (75,3) | 161 (81,3) | |

RA'lı kadın ve erkek hastalar arasında FasL-844 T/C, Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A ve FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmlerinin genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların yaşları ile gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,511$). Hastaların 5'i (%5) erken RA idi. Çalışılan gen polimorfizmlerinin erken RA gelişimi ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Hastalarda şikayetin başladığı eklem, deformite varlığı veya deformite sayısı ile gen polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ekstraartiküler tutulum ile gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,334$). Hastaların GAS, HKD, DHD, GSD, HYD, toplam şiş, hassas, kısıtlı eklem sayılarıyla ve HAQ değerleri ile gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların WBC, ESH, Hb, CRP, RF, DAS28-ESH, DAS28-CRP ve modifiye Sharp skoru değerleriyle gen polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların DMARD kullanımı ile Fas-670 genotipi arasında anlamlı ilişki bulunmasına rağmen ($p=0,049$), diğer genotiplerde böyle bir ilişkiye rastlanmadı. Fas-670 GG genotipinde olanların üçlü tedavi alma sıklığı GA genotipinden ($p=0,009$) ve AA genotipinden ($p= 0,02$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla %25, %2.2 ve %2.9). Kortikosteroid ilaç alan ile almayan hastalar arasında gen polimorfizmleri açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

TARTIŞMA

RA etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, öncelikle sinovyal eklemleri tutan, eklemlerin kıkırdak ve kemik dokusunda yıkıma yol açan çeşitli inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve sinovyal dokunun hiperplazisi ile karakterize bir hastalıktır. Anormal sinoviyosit hücrelerine bağımlı sinovyal proliferasyon varlığı ve T hücre/ makrofaj bağımlı anormal immün cevap süreci patogenezinde önemli rol oynar^{5,27}.

Son çalışmalar RA'da infiltrate lenfosit ve sinovyal hücrelerde apoptozis varlığını göstermiştir. Bir transmembran proteini olan ve romatoid sinoviyositler tarafından salgılanan Fas'ın FasL ile etkileşimi sonucu hücrede apoptozis uyarılır^{2,32}. Takayuki S. ve arkadaşları, romatoid sinovyumunda Fas/Fas-L aracılı apoptozis olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında, osteoartritle karşılaştırıldığında RA sinovyal dokularında Fas antigen ve FasL ekspresyonunun anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdiler. Bu sonuçlar ışığında, RA sinovyumunda infiltrate aktive T hücreleri, NK hücreler, mononükleer hücreler ve sinovyal hücrelerin apoptozisi uyardığını öne sürdüler. Ancak, Fas/Fas-L etkileşimi yoluyla apoptozisin uyarılmasına rağmen sinovyal hücreler tamamen elimine edilemediği için kronik inflamasyon meydana gelir^{2,6}. Ayrıca, RA sinovyumunda apoptozisin aktif olarak uyarılmasının RA'da gerilemeye neden olduğu görülmüştür. Okamoto K. ve arkadaşları FasL genini transfer ettikleri hücrelerde Fas/ FasL aracılı apoptozisin uyarıldığını ve bunun tedavi açısından önemli olabileceğini göstermişlerdir^{2,5}.

Apoptozis ile ilişkili genlerdeki mutasyonun/ polimorfizmin apoptozisde yetersizliğe neden olarak RA gelişme riskini ve/veya RA'nın şiddetini arttırıp arttırmadığı sorusunu aklımıza getirmektedir. Fas ve FasL ile ilişkili genler apoptotik genler olup, bu genler uzundur ve son derece polimorfik özellik gösterir^{30,31}. Daha önceki yapılan bazı çalışmalarda Fas ve FasL gen polimorfizmlerinin renal hücreli karsinom, meme kanseri, nazofarengeal karsinom (Fas-1377), epitelyal over karsinomu (FasL-844), akciğer kanseri (Fas-1377, FasL-844) ve özafagus sküomaz karsinom (Fas-670/ FasL-844) gibi malignitelerin riskini arttırdığı, meme kanseri (FasL-844), gastrik adenokarsinom (Fas-670) riskini azalttığı bulunmuştur^{120,121,122,123,124}. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda Fas ve FasL gen polimorfizmlerinin SLE (Fas-1377), multiple skleroz, otoimmün hepatit, sistemik skleroz (Fas-670) gibi otoimmün

hastalıklara yatkınlığı arttırdığı tespit edilmiş iken, bazı çalışmalarda ise SLE (Fas-670), Sjögren sendromu (Fas-1377, Fas-670) ile gen polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir^{7,125,126}. Fakat daha önce RA'lı hastalarda bu gen polimorfizmleriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda RA patogenezinde rol oynadığı gösterilen apoptozisdeki yetersizliğin Fas ve/ veya FasL gen polimorfizmleri ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bu sebeple RA'lı hastada Fas genine ait -670 G/A ve -1377 G/A polimorfizmleri ile FasL genine ait -844 T/C ve IVS2-124 A/G polimorfizmlerinin hastalığa duyarlılık ve/ veya hastalığın şiddeti ile ilişkili olup olmadığını yaşları ve cinsleri eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırdık.

Çalışmamızda FasL-844 gen polimorfizmine ait CT genotipini hastalarda kontrollere göre 2 kat, TT genotipini ise 4.8 kat daha yüksek bulduk (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.002$). FasL IVS2-124 genine ait AA genotipini hastalarda kontrollere göre 3.4 kat daha yüksek saptadık ($p=0.039$). Fas-1377 G/A ve Fas-670 G/A gen polimorfizmlerine ait genotip dağılımlarında ise gruplar arasında fark bulmadık. Yine çalışmamızda FasL-844 gen polimorfizmine ait T allel sıklığını kontrol grubuna göre hastalarda daha yüksek oranda (sarıyla %42.4 ve %52.5), C allel sıklığını ise daha düşük oranda bulduk (sırasıyla %58.6 ve %47.5). Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A ve FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmlerine ait allel sıklıklarının ise hasta ve kontrol gruplarında benzer olduğunu tespit ettik. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, FasL-844 gen polimorfizmine ait CT, TT genotipleri ile bu gendeki yüksek T allel sıklığının ve FasL IVS2-124 gen polimorfizmine ait AA genotipinin RA hastalığına duyarlılığı artırabileceği, aksine FASL-844 gen polimorfizmine ait C allel sıklığının yüksek olmasının hastalıktan koruyucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmaya aldığımız hastaların ortalama yaşları 50 ve ortalama hastalık süreleri 10 yıl olup, literatürde belirtilen hastalık başlangıç yaşı olan 30-55 yaşına uygun olduğu görülmüştür⁸. RA hastalarının birinci derece akrabalarında RA görülme riskinin 4 kat arttığı ve hastaların yaklaşık %10'unun birinci dereceden etkilenmiş bir akrabası olduğu literatürde bildirilmektedir^{11,127}. Bizim çalışmamızda ise hastaların %25'inde akrabalarında RA öyküsü vardı. Çalışmamızda RF (+)'liği %81 bulunmuş olup bu değer de literatürde belirtilen %70-80 oranıyla benzerlik göstermektedir⁶⁷. Hastaların çoğunda (%66) en az bir deformitesi olup, ortanca değeri 2 idi. Bu uzun hastalık süresi ile ilişkili

olabilir. Seropozitif hastaların % 20'sinde görülen ve genellikle yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkili olan romatoid nodülü çalışmamızda seropozitif hastaların %9,8'inde tespit ettik¹²⁸. Hastaların fonksiyonel-özürlülük durumunun tespiti için kullanmış olduğumuz HAQ'ın ortanca değerini 0,55 bulduk ve bu değer diğer hastalık aktivite göstergelerine kıyasla daha iyi bir sonuç gibi görünmekle birlikte, HAQ'ın birçok faktör (tutulmuş olan eklem tipi, hastanın yaşı ve psikolojik durumu gibi) tarafından etkilenmesi bu sonucun nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Tek ölçümle hastaların fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinden ziyade seri değerlendirmelerle hastalığın takibinin daha uygun olacağı bilinmektedir^{11,67}. Hastalarımızın ortanca ESH değeri 16, CRP değeri 6.28, ortalama DAS28-SDM 4.01 ve DAS28-CRP 3.78'di ve bu genel olarak orta hastalık aktivitesini göstermektedir. Çalışmamızda RA'lı hastalarda bulduğumuz düşük hemoglobin düzeyleri (ortalama 11) kronik hastalık anemisi ile, kullanılan ilaçlarla ve sekonder gastrointestinal kayıplarla ilişkili olabilir. Hastalarımızda modifiye Sharp skoru ortanca değeri 41'di. Sonel Tur ve arkadaşlarının 49 RA hastasında yapmış olduğu bir çalışmada modifiye Sharp skoru ortalaması yaklaşık 79 bulunmuştur. Bu durum Tur ve arkadaşlarının çalışma gruplarındaki hastalık aktivitesinin bizim çalışmamıza göre daha yüksek (DAS28-ESH:4.3, HAQ:1.1) olmasından kaynaklanıyor olabilir¹²⁹.

Çalışmamıza katılan hastaların neredeyse yarısı (%44) tekli DMARD tedavisi almaktaydı ve bunların da %4'ü anti-TNF kullanıyordu. İkili DMARD tedavisi alan hasta oranı %39 iken, üçlü DMARD tedavisi alan hasta sayısı oldukça azdı (%7). Son zamanlardaki çalışmalara göre RA tedavi yaklaşımı, özellikle agresif seyir gösteren hastalarda erken kombine DMARD tedavisine başlanması yönünde olup, orta hastalık aktivitesi ve hastalık süresini göz önüne aldığımızda bizim de hastalarımızda kombine tedaviye daha fazla ağırlık verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz⁹⁷.

FasL-844 T/C, Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A ve FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmlerine ait genotip dağılımlarının kadın ve erkek RA'lı hastalarda farklı olmadığını tespit ettik. FasL-844 T/C, Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A ve FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmlerine ait genotip dağılımlarının hastaların yaşlarıyla ve klinik bulguları (deformite varlığı ve sayısı, ekstraartiküler tutulum, ağrı, yorgunluk, genel sağlık değerlendirme skorları, total şiş, hassas ve kısıtlı eklem sayıları ve HAQ skoru) ile anlamlı ilişkisinin olmadığını gördük. Yine gen

polimorfizmlerine ait genotip dağılımları ile hastaların laboratuvar bulgularıyla (RF, ESH, CRP, Hb, Wbc), hastalık aktivite indeksleriyle (DAS28-SDM/ CRP) ve radyolojik hasarı değerlendirdiğimiz modifiye Sharp skoru ile anlamlı ilişkisinin olmadığını saptadığık. Çalışmamızda Fas-670 GG genotipinde olanların üçlü DMARD tedavisi alma sıklığı daha yüksek olup, diğer gen polimorfizmlerde anlamlı fark yoktu.

Otoimmün hastalığı veya malignitesi olan hastalarda yapılmış olan daha önceki çalışmalarda, bu gen polimorfizmlerinin hastalığa duyarlılıkla ilişkisi değerlendirilmiş olup, hastalığın şiddetini nasıl etkilediği konusu çalışılmamıştır. Biz alışmamızda ayrıca, apoptozis ile ilişkili olan FasL-844 T/C, Fas-1377 G/A, Fas-670 G/A ve FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmlerinin RA'in klinik görünümü ve şiddeti üzerine etkisi olmadığını gösterdik.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda RA'nın patogenezinde rolü olduğu düşünülen apoptozis ile ilişkili FasL-844 C/T gen polimorfizmine ait CT ile TT genotiplerini ve FasL IVS2-124 A/G gen polimorfizmine ait AA genotipini hastalarda kontrollere göre anlamlı yüksek bulduk. FasL-844 T allel sıklığını hastalarda kontrollere göre yüksek, C allelini ise kontrollerde daha yüksek bulduk. Bu sonuçlara göre; FasL-844 CT, TT genotiplerinin, FasL-844'deki yüksek T allel sıklığının ve FasL IVS2-124 AA genotipinin RA hastalığına yatkınlığı arttırabileceğini düşünüyoruz. Fas genine (-670 G/A ve Fas-1377 G/A) ait genotip ve allel dağılımlarının hastalarda kontrollerden farklı olmadığını tespit ettik. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz FAS (-670 G/A, -1377 G/A) ve FasL (-844 C/T, -IVS2-124 A/G) gen polimorfizmlerinin hastalığın şiddeti ve klinik görünümü üzerine etkisi olmadığını tesbit ettik.

Multifaktöriyel etkileşimin söz konusu olduğu RA'da bu sonuçları doğrulamak için benzer ve farklı popülasyonlarda, daha fazla hasta ve sağlıklı kişiyi içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:1549-76.
2. Takayuki S, Tomoko H, Hiroshi A, et al. Rheumatoid Arthritis and Apoptosis. Internal Medicine 1998; 37:1-5.
3. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. St Louis: Mosby, 1994:1-4.
4. Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:1-6.
5. Okamoto K, Asahara H, Kobayash T, et al. Induction of apoptosis in the rheumatoid synovium by Fas ligand gene transfer. Gene Therapy 1998; 5:331-38.
6. Sarıoğlu S, Ataman Ş. Apoptoz. T Klin FTR 2003; 3:37-44.
7. Singh R, Pradhan V, Patwardhan M et al. APO-1/Fas gene: Structural and functional characteristics in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Indian Journal of Human Genetics 2009; 5:98-102.
8. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis>. Erişim tarihi: 02.01.2011
9. MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. 3th ed. Spain: Mosby, 2003:757-63.
10. Fresko İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:7-11.
11. Peter E. Rheumatoid arthritis. In: Braunwald E (ed). Harrison's Romatology. Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: Mc Graw Hill, 2005:1968-76.
12. Molokhia M, McKeigue P. Risk for rheumatic disease in relation to ethnicity and admixture. Arthritis Res. 2000; 2:115-25.

13. Gray S. Romatoid Artrit'in Etiyolojisi ve Patogenezini. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC (eds), Arasıl T (çeviri eds). Kelley Romatoloji. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007:996-1042.
14. Coenen MJH, Gregersen PK. Rheumatoid arthritis: a view of the current genetic landscape. *Genes Immun.* 2009; 10(2):101-11.
15. <http://www.uptodate.com/contents/hla-and-other-susceptibility-genes-in-rheumatoid-arthritis>. Erişim tarihi: 10.01.2011
16. Clarke A, Timothy JV. Genetics of rheumatic disease. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11:248-55.
17. Harris ED. Romatoid Artrit'in Klinik Özellikleri. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC (eds), Arasıl T (çeviri eds) Kelley Romatoloji. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007:1043-78.
18. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Fauci AS, Braunwald E (eds). *Harrison's principles of internal medicine*, 14th ed. USA: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 1880-88.
19. Özsoy MH, Altinel L, Basarır K ve ark. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezini. *TOTBID Dergisi* 2006; 3:101-10.
20. Müller-Ladner U, Gay S. MMPs and rheumatoid synovial fibroblasts: Siamese twins in joint destruction? *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(11):957-9.
21. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artrit'te Etiyopatogenez. In: Göksoy T (eds). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce reklam/yayın/dağıtım A.Ş, 2002:422-31.
22. Lubberts E, Koenders MI, Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(1):29-37.
23. Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003; 42:6-11.
24. Mitchell R, İmmün Bozukluklar. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Robbins Basic Pathology* 7th ed. Çeviri: Cevikbas U. Robbins Temel Patoloji, 7. baskı, Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., 2003:136-39.
25. <http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D3/9/3178.pdf>. Erişim Tarihi: 12.12.2010

- 26.** Buch MH. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital pharmacist* january 2002; 9:5-10.
- 27.** Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:921-66
- 28.** Hongtao L, Richard MP. The role of apoptosis in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Pharmacology* 2003; 3:317-22.
- 29.** Kusuki N, Tomoko H, Tomohiro K, et al. Apoptosis In Rheumatoid Arthritis; A Novel Pathway in the Regulation of Synovial Tissue. *Arthritis And Rheumatism* 1998; 41:1-9.
- 30.** Richa S, Vandana P, Manisha P, et al. APO-1/Fas gene: Structural and functional characteristics in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Indian J Hum Genet*. 2009; 15(3):98-102.
- 31.** Behrmann I, Walczak H, Krammer PH. Structure of the human APO-1 gene. *Eur J Immunol* 1994; 12:3057-62.
- 32.** Satoshi J, Vyankatesh JP, Sheng X, et al. Cutting Edge: Fas Ligand (CD178) Cytoplasmic Tail Is a Positive Regulator of Fas Ligand-Mediated Cytotoxicity. *J Immunol* 2005; 174:4470-74.
- 33.** Akşit H, Bildik A. Apoptozis. *YYÜ Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 2008; 19(1):55-63.
- 34.** Pundt N, Marvin AP, Wunrau C, et al. Susceptibility of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to FasL and TRAIL-induced apoptosis is cell cycle-dependent. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11:1-10.
- 35.** Kang S, Dong SM, Seo SS et al. FAS-1377 G/A polymorphism and the risk of lymph node metastasis in cervical cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2008;180:1-5.
- 36.** Zhang X, Mia X, Sun T et al. Functional polymorphisms in cell death pathway genes FAS and FASL contribute to risk of lung cancer. *J Med Genet* 2005; 42:479-84.
- 37.** Symons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis determinants of onset persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:707-22.
- 38.** Guerna PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine* 1992; 93(4):451-60.

- 39.** Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinigi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):12-17.
- 40.** Göğüş F. Romatoid Artrit Klinik ve Laboratuar Bulguları. In: Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Yüce reklam/yayım/dağıtım A.Ş, 2002:436-49.
- 41.** Elliot JR, O'Dell J. Romatoid Artrit. In: Sterling G, West MD, Şirinoğlu I (eds). Romatolojinin Sırları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:117-28.
- 42.** Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis: Clinical, laboratory and radiologic findings during the first year of disease. J Rheumatology 2002; 29:2278-87.
- 43.** Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). Rheumatology. 3th ed. Spain: Mosby, 2003:765-80.
- 44.** Wollheim AF. Rheumatoid arthritis the clinical picture. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds). Oxford Textbook of Rheumatology. 4th ed. Atlanta: Oxford Universty Press,1998:1004-31.
- 45.** Hulsmans HM, Jacobs JW, Heijde DM, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43:1927-40.
- 46.** Platto MJ, O'Connell PG, Hicks JE, et al. The relationship of pain and deformity of the rheumatoid foot to gait and an index of functional ambulation. J Rheumatol 1991; 18:38-43.
- 47.** Harris ED. The clinical features of rheumatoid arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S (eds). Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989:943-81.
- 48.** Smyth CJ, Janson RW. Rheumatologic view of the rheumatoid foot. Clin Orthop Relat Res. 1997; 340:7-17.
- 49.** Gümüşdiş G. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji El Kitabı, İzmir: Güven Matbaası, 2003:209-27.
- 50.** Lethimaki MY, Kautiainen H, Hamalainen MM, et al. Hip involvement in seropositive rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1998; 27:406-09.
- 51.** Hamuryudan V. Romatoid Artrit. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G (eds). Temel İç Hastalıkları. 3. baskı. Ankara: Ertem Matbaası 2003:2702-13.

- 52.** Çeliker R, Gökçe-Kutsal Y, Eryılmaz M. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis. Relationship with disease activity. *Cand J Rheumatol* 1995; 24:22-25.
- 53.** Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Rheumatology*. 3th ed. Spain: Mosby, 2003:781-92.
- 54.** Bacon PA. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Kopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993:811-40.
- 55.** Luthra HS Extraarticular Rheumatoid Arthritis. In: Kopman WJ(eds). *Arthritis and Allied Conditions Textbook of Rheumatology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:1187-1201.
- 56.** Haugeberg G, Qrstavik RE, Uhliq T. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7):1720-8.
- 57.** Baird G, Foster H, Hosker H, et al. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.1991; 50(5):290-4.
- 58.** Gldoğan Z, Ekioğlu E, Fırat H, ve ark. Romatoid Artritli Hastalarda Akciğer Tutulumu. *Romatizma* 2007; 22:97-103.
- 59.** Wu CC, Yu HC. Rare Extra-articular Manifestation of Rheumatoid Arthritis: Scleromalacia Perforans. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21(5):233-5.
- 60.** Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(3):190-2.
- 61.** Blackburn WD, Chatham WW. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001:1202-22.
- 62.** Schur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatic disorders. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Rheumatology*. 3th ed. Spain: Mosby, 2003:199-213.
- 63.** Schrohenloher RE, Koopman WJ. Rheumatoid Factor. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied conditions*. 12th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins,1993:861-76.

64. Keser G. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. *J Int Med Sci* 2006; 2(25):31-34.
65. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local Immuno responses incertain extra- articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:698-701.
66. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology* 2006; 45(4):379-85.
67. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23:379-87.
68. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med* 1996; 24(3):525-38.
69. Chan KWA, Felson DT, Yood RA, et al. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:814-20.
70. Eijja K, BAW J, Leeuwen MA, et al. The prognostik value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1831-35.
71. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, et al. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 2003; 25:1106-18.
72. Suzuki K, Sawada T, Murakami A, et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:197-204.
73. Jansen AL, Horst-Bruinsma I, Schaardenburg D, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:2074-76.
74. Taylor PC. The value of sensitive imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:210-13.
75. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:1-25.

- 76.** Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 9:91-116.
- 77.** O' Dell JR. Rheumatoid arthritis: Clinical picture. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions rheumatology* 14th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001:1153-86.
- 78.** Emery P, Symmons DP. What is early Rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(1):13-26.
- 79.** Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62:2569-81.
- 80.** Suldur N. Evaluation of patients with rheumatoid arthritis and follow up parameters. *J Rheum Med Rehab* 2001; 12(2):72-9.
- 81.** Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, et al. Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32(5):531-37.
- 82.** Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 1996; 23:23-30.
- 83.** Sharp JT. Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32(2):221-29.
- 84.** Pinals R, Masi A, Larsen R. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24(10):1308-15.
- 85.** Kremer JM. Rational use of new and existing disease modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann intern med* 2000; 5:695-06.
- 86.** Breedveld FC. Current and future management approaches for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 7:16-21.
- 87.** Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002; 6:328-46.
- 88.** O' Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2591-602.
- 89.** Furst DE, Hilson J. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*.14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:665-716.

- 90.** Demirel A, Kırnap M. Romatoid artrit tedavisinde geleneksel ve güncel yaklaşımlar. Sağlık bilimleri dergisi 2010; 19:74-84.
- 91.** Yurdakul S. Uzun Etkili İlaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):52-59.
- 92.** Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2004; 34(1):465-83.
- 93.** Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2005; 65(13):1825-49.
- 94.** Jackson CG, Daniel OC. Sulfasalazine and minocycline. In: Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:769 -782.
- 95.** O'Dell JR. Treatment of rheumatoid arthritis with metotrexate and hydroxychloroquine, metotrexate and sulphasalazine or a combination of three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(5):1164-70.
- 96.** Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid Artrit Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):46-51.
- 97.** Genovese MC, Haris ED. Romatoid Artritin Tedavisi. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC (eds), Arasıl T (çeviri eds). Kelley Romatoloji. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007:1079-87.
- 98.** Yücel EA. RA Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. In: Hamuryudan V (eds). Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002:102-04.
- 99.** Ertenli İ. Romatoid artritte yeni tedaviler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):60-64.
- 100.** Zvaifler NJ, Corr M. Evaluation and Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). Arthritis and Allied Conditions. 15th ed. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, 2005:1249-62.
- 101.** Ardişen E, Gürer MA. Biyolojik ajanların yan etkileri. Dermatose 2006; 5(3):174-80.
- 102.** Johnsen AK, Schiff MH, Mease P, et al. Coparison of 2 Doses of Etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: A randomized double blind study. J Rheumatol 2006; 33(4):659-64.
- 103.** Güzel R. Romatoid artrit ve DMARD'lar. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2008; 54:25-30.

- 104.** Cush JJ, Kavanaugh A. TNF- α blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:501-18.
- 105.** Heijde DM, Burmester G, Melo-Gomes J, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1113-18.
- 106.** Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1):26-37.
- 107.** Chatnam WW. Traditional disease modifying antirheumatic drugs: gold compounds, D-penicillamin, sulfasalazine and antimallarials. In: Kopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and Allied conditions*. 15th ed. Philadelphia Lippincott: Williams & Wilkins, 2005:915-44.
- 108.** Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2009; 36(6):1118-25.
- 109.** Harris ED. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge JS (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders, 2001:1001-22.
- 110.** Hazes JM. Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Rheumatology*. 3th ed, Spain: Mosby, 2003:915-35.
- 111.** Simsek İ, Dinç A. Romatoid artritte prognoz ve fonksiyonel değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(25):25-30.
- 112.** Suldur N. Evaluation of patients with rheumatoid arthritis and follow up parameters. *J Rheum Med Rehab* 2001; 12(2):72-9.
- 113.** Fransen J, Stucki G, Van Riel LCM. Rheumatoid Arthritis Measures. *Arthritis Rheum* 2003; 49:214-24.
- 114.** Gestel A, Haagsma C, Riel P. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1845-50.

- 115.** Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvoro I, et al. EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(1):40-46.
- 116.** Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2751-61.
- 117.** Sokka T, Krishnan E, Hakkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis Rheum* 2003; 48:59-63.
- 118.** Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:817-27.
- 119.** Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10:435-53.
- 120.** Zhu J, Qin C, Wang M et al. Functional Polymorphisms in Cell Death Pathway Genes and Risk of Renal Cell Carcinoma. *Molecular Carcinogenesis* 2010; 49:810-17.
- 121.** Zhang B, Sun T, Xue L et al. Functional polymorphisms in FAS and FASL contribute to increased apoptosis of tumor infiltration lymphocytes and risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28:1067-73.
- 122.** Cao Y, Miao XP, Huang MY et al. Polymorphisms of death pathway genes FAS and FASL and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Mol Carcinog.* 2010; 49(11):944-50.
- 123.** Görmüş U, Ergen A, Yılmaz H ve ark. Fas-1377 A/G and FasL-844 T/C gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27(2):991-4.
- 124.** Zhou RM, Wang N, Chen ZF et al. Polymorphisms in promoter region of FAS and FASL gene and risk of gastric cardiac adenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25:555-61.
- 125.** Araste JM, Sarvestani EK, Aflaki E et al. Fas Gene Polymorphisms in Systemic Lupus Erythematosus and Serum Levels of Some Apoptosis-Related Molecules. *Immunological Investigations* 2010; 39:27-38.

- 126.** Mullighan CG, Heatley S, Lester S et al. Fas gene promoter polymorphisms in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:98-101.
- 127.** Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi İstanbul: Yüce reklam/yayım/dağıtım A.Ş., 2002;422-31.
- 128.** Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis:a relatively benign rheumatoid variant. *Arch intern Med* 1981; 14:615-19.
- 129.** Sonel Tur T, Ataman Ş, Süldür N, Düzgün N, Atay MB. Soluble CD30 Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis *Turk J Rheumatol* 2009; 24:131-5.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------------|---|
| ACR | : American Colege of Rheumatology (Amerikan Romatizma Derneği) |
| AFA | : Anti-Filagrin Antikor |
| AKA | : Anti-Keratin Antikor |
| Anti-CCP | : Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti Siklik Sitrülinlenmiş Protein) |
| ARA | : American Rheumatism Association (Amerikan Romatizma Birliği) |
| AKA | : Antikeratin antikorları |
| CRP | : C-Reaktif Protein |
| DAS 28 | : Disease Activity Score (Hastalık Aktivite Skoru) |
| DMARD | : Disease modifying anti rheumatısmal drug (Hastalık seyriini değistiren anti romatizmal ilaç) |
| ESH | : Eritrosit Sedimentasyon Hızı |
| EULAR | : European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma Birliği) |
| FMF | : Ailevi Akdeniz Ateşi |
| GAS | : Görsel Ağrı Skoru |
| GM-CSF | : Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör |
| HAQ | : Health Assessment Questionnaire (Sağlık Değerlendirme Anketi) |
| HLA | : İnsan Lökosit Antijeni |
| ICAM-1 | : İnterselüler Adezyon Molekölü 1 |
| IFN- ȳ | : İnterferon Gama |
| IL | : İnterlökin |
| İŞP | : Isı Şok Proteinler |
| MHC | : Major Histokompatibilite Kompleksi |

| | |
|--------------------------------|--|
| MKF | : Metakarpofalanjial |
| MMP | : Matriks Metalloproteinazlar (MMP) |
| MTF | : Metatarsofalanjial |
| MTX | : Methotreksat |
| NSAii | : Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar |
| OP | : Osteoporoz |
| OPG | : Osteoprotegerin |
| PAD | : Peptidilarginin deiminaz |
| PIF | : Proksimalinterfalanjial |
| RANKL | : Resöptör Aktivatör Nükleer Faktör- κ B Ligand |
| RF | : Romatoid Faktör |
| SLE | : Sistemik Lupus Eritamatozus |
| SSZ | : Sülfasalazin |
| TCR | : T Hücre Resöptörü |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktör- α |
| TRAIL | : Apoptozis İndükleyici Ligand |

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

| Şekiller | Sayfa No |
|---|-----------|
| Şekil 1 (Romatoid artritte inflamasyon modeli) | 13 |
| Şekil 2 (RA'nın doğal klinik seyri ile sinovyal doku apoptozisi arasındaki ilişki) | 15 |
| Şekil 3 (Fas, FasL aracılı apoptozisin şematik görünümü) | 16 |
| Şekil 4 (RA'da apoptozisin moleküler mekanizması) | 18 |
| Şekil 5 (Grupların eğitim durumlarına göre dağılımı) | 44 |
| Şekil 6 (Grupların mesleklerine göre dağılımı) | 45 |
| Şekil 7 (Hastaların ekstraartiküler tutulumlarına göre dağılımı) | 46 |
| Şekil 8 (Hastaların almış oldukları tedavi içeriklerine göre dağılımı) | 47 |
| Şekil 9 (Gruplar arasında FasL-844 gen polimorfizmlerine ait allel dağılımları) | 49 |

TABLolar DİZİNİ

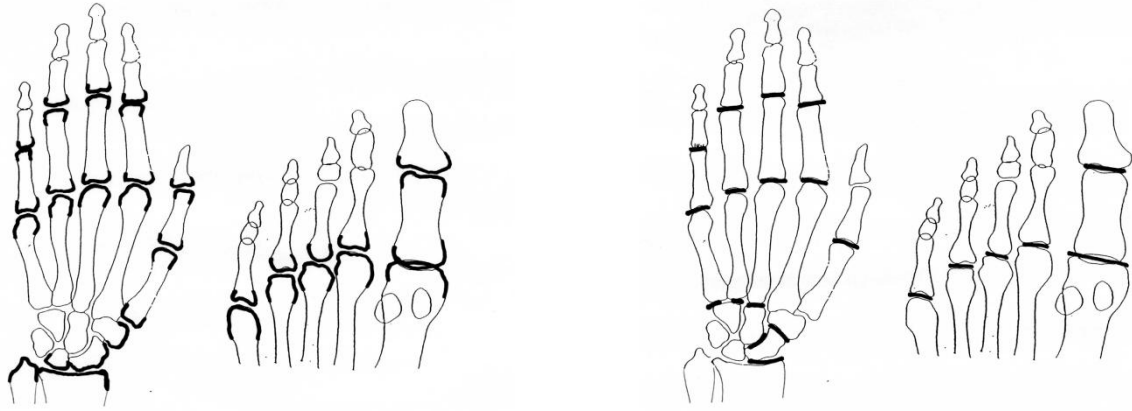
| Tablolar | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Tablo 1 (Apopitozis ve genler) | 16 |
| Tablo 2 (RA'da saptanabilen otoantikolar) | 26 |
| Tablo 3 (ACR tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA tanı kriterleri) | 28 |
| Tablo 4 (EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterleri) | 29 |
| Tablo 5 (Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri) | 44 |
| Tablo 6 (Hastaların klinik, laboratuvar ve radyografik bulguları) | 46 |
| Tablo 7 (Gruplar arasında genotiplerin dağılımı) | 48 |
| Tablo 8 (Gruplara göre gen polimorfizmlerinin allel sıklığı) | 49 |

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

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

EK-2

MODİFİYE SHARP SKORU



Eklem erozyonu

Eklem darlığı

1-) Erozyon

0= erozyon mevcut değil

1 = göze çarpan (\leq %20 oranında erozyon)

2 = %21-%40 oranında erozyon

3 = kemiğin ortasına kadar uzanan büyük erozyon (%41-%60)

4 = %61-80 oranında erozyon

5 = eklem yüzeyinin %80'inden fazlasında yıkım

* El-el bileği için 16 eklem değerlendirilir: 5 MKFE, 4 PIFE, 1.IFE, 1. MKT, radius, ulna, trapezium-trapezoideum (bir birim olarak), skaphoideum, lunatum

* Maksimum skor $16 \times 5 = 80$

* Her iki el $80 \times 2 = 160$

* Ayak için: 6 eklem, her iki eklem yüzü, skor 0-10, maksimum skor $6 \times 10 = 60$, her iki ayak $60 \times 2 = 120$

2-) Eklem daralması

0 = normal

1 = fokal veya şüpheli

2 = $>$ % 50 eklem aralığı kalmış

3 = $<$ % 50 eklem aralığı veya subluksasyon

4 = kemik ankilozu veya luksasyon

* El-el bileği için 15 eklem değerlendirilir: 5 MKFE, 4 PIFE, 3-5 KMKE, skaphoideum, lunatum, radiokarpal.

* Maksimum skor $15 \times 4 = 60$

* Her iki el $60 \times 2 = 120$

* Ayak için: 6 eklem, skor 0-4, maksimum skor $6 \times 4 = 24$, her iki ayak $24 \times 2 = 48$

Toplam skor = $160 + 120 + 120 + 48 = 448$

MKFE: Metakarpofalangeal Eklem, PIFE: Proksimal İnterfalangeal Eklem, IFE: İnterfalangeal Eklem, MKT: Metakarp tabanı, KMKE: Karpometakarpal Eklem