

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PLAZMADA KEMİK MORFOJEN PROTEİN (BMP) AİLESİNİN  
ARTRİT İLE İLİŞKİLİ ALT GRUPLARI OLAN 2, 3  
(OSTEOGENİN), 4, 5, 6, 7 (OP-1), 9 (GDF2), 14 (GDF5)'ÜN VE  
BU ALT GRUP İNHİBİTÖR (NOGGİN, SKLEROSTİN)  
DÜZEYLERİNİN ROMATOİD ARTRİT HASTALIK AKTİVİTESİ,  
KLİNİK VE RADYOLOJİK PROGRESYONUyla  
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özge KOÇKARA**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin**

**ANKARA  
2016**

# KABUL ONAY

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI


I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Özge KOÇKARA	Sınav tarihi: 18.07.2016.
Anabilim/Bilim Dalı : FTR ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Bülent SEÇKİN	


II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: "Plazmada kemik morfojen protein (BMP) ailesinin artrit ile ilişkili alt grupları olan 2, 3 (osteogenin), 4, 5, 6, 7 (OP-1), 9 (GDF2), 14 (GDF 5)'ün ve bu alt grupların inhibitör (noggin, sclerostin) düzeylerinin romatoid artrit hastalık aktivitesi, klinik ve radyolojik progresyonuyla ilişkilendirilmesi."	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	

  
**Jüri Başkanı**  
Prof.Dr. Recep Bülent SEÇKİN  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı Başkanı

  
**Jüri Üyesi**  
Prof. Dr. Saliye TUNCER  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

  
**Jüri Üyesi**  
Prof.Dr. Ayşe Adile KÜÇÜKDEVECİ  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini paylaşan Sayın Hocalarım Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin, Prof. Dr. Ayşe Peyman Yalçın, Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı ve emekli olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mesut Birol Atay, Prof. Dr. Gülay Dinçer ve Doç. Dr. Nurben Süldür'e teşekkür ederim.

Destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım Prof. Dr. Gülay Dinçer'e, Prof. Dr. Şebnem Ataman'a ve Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin'e ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam boyunca vermiş olduğu destek için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk'e,

Tez çalışmama yaptıkları katkılar ve manevi destekleri nedeniyle Uzman Dr. Merve Sibel Güngören'e ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz Akbıyık'a,

Tezimin istatistiksel analizinde katkılarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erdem Karabulut'a,

Tez sürecimde verdiği destek için Hacettepe Üniversitesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nüket Örnek Büken'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve bir ev ortamı gibi çalıştığımız fizyoterapist, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım Sayın Hocalarıma,

Biyokimyasal analizde katkılarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ELISA Bölümü'nde çalışan tüm personele,

Kan örneklerimin santrifüj edilmesi ve buzdolabında saklanması hususunda katkılarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışan Uzman Dr. Esra Elmalı'ya ve tüm çalışan personele,

Kan örneklerimin alınmasında yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Cerrahi Kan Alma Birimi Hemşireleri'ne,

Hastaların tezime dahil edilmesinde ve 1 yıl sonra iletişim kurulmasında yardımcı olan sekreter Zarife Aygar'a,

Tez sürecimde maddi ve manevi olarak beni her zaman koşulsuz destekledikleri için ağabeyim Özgür Koçkara'ya, annem Gülten Koçkara ve babam Hüseyin Koçkara'ya teşekkür ederim.

Dr. Özge KOÇKARA

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT TANIMI.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. PATOLOJİ VE PATOGENEZ .....	3
2.3.1. Normal Sinoviyum.....	3
2.3.2. Romatoid Artrit'te Sinoviyum.....	4
2.3.3. Pannus Dokusu .....	5
2.3.4. Kemik Hasarı .....	5
2.4. TANI.....	7
2.4.1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri (6) .....	7
2.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	8
2.6. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME .....	9
2.6.1. Eller ve El Bilekleri .....	9
2.6.2. Ayaklar ve Ayak Bilekleri .....	10
2.7. TEDAVİ .....	10
2.8. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	11
2.9. KEMİK MORFOJEN PROTEİN .....	12
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER .....	17
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ .....	17
3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri .....	17
3.1.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	18
3.1.3. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri .....	18

3.1.4. Sağlık Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	19
3.2. DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME .....	19
3.3. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME .....	20
3.4. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME .....	20
3.5. HASTALIK AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ .....	21
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
4. BULGULAR .....	23
4.1. GRUPLARIN BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLERİ .....	23
4.2. GRUPLARIN BİR YIL SONRAKİ VERİLERİ.....	29
5. TARTIŞMA .....	45
ÖZET .....	52
ABSTRACT.....	54
KAYNAKLAR .....	56
EKLER .....	62
EK-1: KLİNİK ARAŞTIRMA HASTA TAKİP FORMU.....	62
EK-2: DAS 28 – HASSAS EKLEM – ŞİŞ EKLEM FORMU (BAŞLANGIÇ) .....	65
EK-3: MODİFİYE SHARP SKORLAMA METODU (BAŞLANGIÇ) .....	67
EK-4: SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ SORU FORMU (HAQ FORMU).....	70

## SİMGELELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ACR** : Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology)
- BMP** : Kemik morfojen protein
- CRP** : C-reaktif protein
- DMARD** : Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
- ELISA** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- ESH** : Eritrosit sedimentasyon hızı
- EULAR** : Avrupa Romatizma Birliği (The European League against Rheumatism)
- HAQ** : Sağlık değerlendirme anketi (Health Assessment Questionnaire)
- HLA** : İnsan lökosit antijeni
- MKF** : Metakarpofalangeal
- mTSS** : Modifiye Sharp Skorlama
- NSAII** : Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
- PA** : Postero-anterior
- PİF** : Proksimal interfalangeal
- RA** : Romatoid artrit
- RF** : Romatoid faktör
- TGF-β** : Transforme edici büyüme faktörü-β
- TNFα** : Tümör nekroz faktör alfa

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b>	Grup 1 ve Grup 2'nin başlangıç özellikleri.....	25
<b>Tablo 2.</b>	Hasta ve kontrol gruplarında BMP alt grup ve inhibitörlerinin plazma düzeyleri (ng/ml).....	26
<b>Tablo 3.</b>	BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırması (Bazal).....	27
<b>Tablo 4.</b>	BMP alt grup ve inhibitörlerinin HAQ ve hastalık aktiviteleri arasındaki korelasyon .....	28
<b>Tablo 5.</b>	Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Bazal ve 1. Yıl Ortalama ve Ortanca Değerleri .....	30
<b>Tablo 6.</b>	Bazal ve 1. Yıl Kemik Morfojen Protein Alt Grupları ile İnhibitörlerinin (noggin, sklerostin) Ortalama ve Ortanca Değerleri (ng/ml) .....	32
<b>Tablo 7.</b>	Hasta Gruplarında Plazma Kemik Morfojen Protein Alt Gruplarının ve İnhibitörlerinin Bazal ve 1. Yıl Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması (Test İstatistiği <sup>a</sup> ).....	35
<b>Tablo 8.</b>	Hasta Gruplarında Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Bazal ve 1. Yıl Düzeylerinin Karşılaştırılması (Test İstatistiği <sup>a</sup> ).....	37
<b>Tablo 9.</b>	Tüm Hastalar Tek Bir Grup Olarak Değerlendirildiğinde Bazal ve 1. Yıl Kemik Morfojen Protein Plazma Düzeyleri ile Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Karşılaştırılması (Test İstatistiği <sup>a</sup> ).....	39
<b>Tablo 10.</b>	BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırması (1. Yıl).....	40
<b>Tablo 11.</b>	DMARD Grubunun Başlangıç Değerlendirme Ölçütleri ile BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.....	41
<b>Tablo 12.</b>	Tüm Hastaların Başlangıç Değerlendirme Ölçütleri ile BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.....	43



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit kronik, inflamatuvar ve kemiklerde erozyona neden olan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Hastalık eklemlerde destrüksiyona neden olur.

Anjiogenez ve sinoviyal dökseyici endotelial hücre proliferasyonu sonucu pannus dokusu oluşur. Pannus, kartilaj ve kemikteki yıkımdan sorumlu sinoviyal membran kaynaklı bir invazif dokudur. Kıkırdak-pannus bileşkesinde doku yıkımından sorumlu hücrelerin bulunduğu düşünülmektedir. Pannus komşu kemik ve kıkırdağa invaze olur. Kıkırdağı harap ederken eklem aralığı giderek daralır. Kıkırdağa yapışarak kıkırdağı parçalayıp yok eder, kemiğe invaze olup erozyonlara neden olur. Kemikte erozyona neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Kemik morfojen protein (BMP) ailesi transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) süper ailesinin bir üyesidir. Kemikte erozyona neden olan bu hastalık ile kemik ve kıkırdak oluşumunu, osteoblast ve kondrosit farklılaşmasını stimüle eden bu çok güçlü büyüme faktörü ailesinin ve bu ailenin antagonistleri noggin ve sklerostinin hastalık aktivitesi ve progresyonla ilişkisini araştıran klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

Osteoblast ve kondrosit farklılaşmasını uyararak kemik formasyonunda, kemik ve kıkırdak hasarının tamirinde etkili olan kemik morfojen proteinlerinin (BMP) hayvan modellerinde artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan alt gruplarından BMP 2-4-5-6-7-9-14 proteinlerinin insan plazmasında eksikliğinin ve BMP antagonistlerinden BMP3, noggin ve sclerostin proteinlerinin fazlalığının, RA hastalarında eroziv hastalık sıklığında artışa, hastalık aktivitesinde şiddetlenmeye, klinik ve radyolojik progresyonda kötüleşmeye neden olup olmadığı incelenecektir.

Bu prospektif kohort (1-yıl takip) çalışmanın amacı; romatoid artritli hastaların plazma örneklerinde kemik morfojen proteinlerini ELISA yöntemiyle saptamak ve bu proteinlerin inhibitör proteinleriyle beraber

hastalık aktivitesine ve progresyonuna katkısını araştırmak; anlamlı farklılık tespit edildiğinde rutin klinik pratikte kolaylıkla uygulanabilecek ELISA yöntemiyle erken dönemde biyomarkır olarak bu proteinlerin düzeyini tespit ederek hastalık süreci ile ilgili öngörüde bulunmak ve BMP yolağına etkili olabilecek ilaç çalışmalarına temel oluşturmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ROMATOİD ARTRİT TANIMI**

Romatoid artrit (RA) etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik ve multi-sistemik bir hastalıktır. Hastalığın en karakteristik özelliği periferik eklemleri simetrik olarak tutan inflamatuvar sinovittir. Sinoviyal inflamasyonun neden olduğu kıkırdak hasarı ve kemik erozyonları hastalığın en belirgin özelliğidir.

### **2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Prevalansı yaklaşık olarak %0.3-2.1'dir. Kadınlarda 3 kat fazla görülmeyle birlikte prevalans yaşla artarken cinsiyet farklılığı yaşlılarda azalmaktadır. Hastalık en sık 4. ve 5. dekatlarda başlamakta hastaların %80'inde 35-50 yaşları arası ortaya çıkmaktadır. RA insidansı 60-64 yaşları arasındaki kadınlarda, 18-29 yaşları arasındaki kadınlara göre altı kattan daha fazladır.

### **2.3. PATOLOJİ VE PATOGENEZ**

#### **2.3.1. Normal Sinoviyum**

Normal eklemden sinoviyum, embriyonik mezenkim hücrelerinden gelişen ve fibröz eklem kapsülünü dolduran ince bir zardır. Sinoviyum ve eklem kapsülü, kıkırdak ve kemik arayüzündeki iskelet dokularına tutunur. Normal sinoviyal dokular eklem kıkırdağına taşmaz. Sinoviyumun eklem kavitesinin komşuluğundaki en yüzeyel katmanı sinoviyal intima veya sinoviyal yüzey hücresi katmanı olarak bilinmektedir. Elektron mikroskopik görüntüler bu tabakadaki hücrelerin sinoviyal intima altındaki veya yüzey altındaki dokulara gevşek şekilde tutunduğunu ve bu hücrelerin gerçek bir bazal membrandan yoksun olarak kesintili bir tabaka oluşturduklarını göstermektedir. Sinoviyal yüzey tabakasındaki hücreler 2 tiptir; tip A (makrofaj benzeri) sinovisit ve tip B (fibroblast benzeri) sinovisit. Tip B sinovisitler normal eklem hareketine yardımcı olan hyalüronik asit ve lubrikin

üretirler. Buna ek olarak fibronektin ve kollajen gibi proteinler sentezlerler (1).

### **2.3.2. Romatoid Artrit'te Sinoviyum**

Romatoid sinovitteki en erken lezyon mikrovasküler hasar, mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu ve sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artıştır. İnflamatuvar süreç devam ettikçe sinoviyum ödematöz hale gelmekte ve eklem boşluğunda villöz uzantılar şeklinde genişlemektedir.

Işık mikroskopunda yapılan incelemede; sinoviyumu döşeyen 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 olan mononükleer hücre infiltrasyonunu içeren karakteristik bulgular saptanır. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositlerdir. İlerlemiş hastalıkta sinoviyumda ikincil lenfoid organların germinal merkezlerine benzer yapılar gözlenebilir (2).

Sinovyal doku içinde immün komplekslerin lokal olarak oluşmasına yol açan, hem poliklonal immünglobulin hem de romatoid faktör (RF) antikoru üretilir. Sinoviyal doku komponentlerine karşı gelişen antikorlar da inflamasyona katkıda bulunurlar. Sinoviyumda üretilen siklik sitriline peptid'e (CCP) karşı gelişen antikorlar da RA sinovitine katkıda bulunmaktadır. RA'daki sinoviyal fibroblastlar, kollajenaz ve katepsinler gibi eklem matriks yapılarını bozabilen bir dizi enzim üreterek aktivasyon gösterirler. Bu aktive olmuş fibroblastlar, özellikle döşeyici tabakada ve kemik ile kıkırdak arasındaki yüzeyde belirgindir. Osteoklastlar kemik erozyonunun olduğu bölgelerde daha belirgindir.

Romatoid sinoviyum aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salınan bir dizi ürünün bulunması ile karakterizedir. RA'nın pek çok patolojik ve klinik bulgusu, bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimi ile açıklanmaktadır. Bu efektör moleküller; T lenfositlerden kaynaklanan, aktive myeloid hücrelerden orjin alan ve sinoviyumdaki fibroblast ve endotel hücreleri gibi

diğer hücreler tarafından sinoviyuma sekrete edilen molekülleri içerir. Bu kemokin ve sitokinlerin aktivitesi RA'nın sistemik bulgularının yanısıra sinoviyal doku inflamasyonu, sinoviyal sıvı inflamasyonu, sinovyal proliferasyon ile kıkırdak ve kemik hasarı gibi romatoid sinovitin çok sayıda belirtisine de neden olmaktadır.

### **2.3.3. Pannus Dokusu**

RAlı hastalarda görülen karakteristik bir histolojik özellik eklem tahribatı bulunan kısımlarda sinoviyum ve kıkırdak/kemik arasında yerleşen ayrı bir dokunun varlığıdır. Bu doku pannus olarak bilinmektedir. Pannus dokusu kıkırdaksı yüzeylerin üzerini kaplar ve bu yüzeylere tutunur. Pannus dokusu sinoviyal membrandan türemiştir ve pannus dokusunun doku tahribatı sürecine aracılık ettiği düşünülmektedir. Pannusta özellikle tip B (fibroblast benzeri) sinovisitler baskındır. Daha derin tabakalarda fibroblastlara makrofajlar karışmıştır. Pannus dokusundaki fibroblastların en azından kısmen kıkırdağın ekstraselüler matriks bileşenlerini yıkan proteazları eksprese etmelerinden dolayı invaziv bir doğası vardır. Yoğun adezyon molekülü ekspresyonu ve kültürde uzamış yaşam süresi ile karakterize olan pannosit olarak isimlendirilen hücre pannus dokusundan izole edilmiştir. Pannositin yeni ayrı bir hücre tipini mi yoksa sinoviyal fibroblastın fenotipik bir varyantını mı temsil ettiği bilinmemektedir. Pannus dokusunda, kemik ve bu hücreler arasındaki arayüzde yer alan, kemik erozyonu süreci için kritik olan ve tam olarak da osteoklast fenotipi gösteren hücreler bulunmaktadır (3).

### **2.3.4. Kemik Hasarı**

Proteazların çeşitli ekstraselüler matriks bileşenlerini yıkarak RA'daki kıkırdak, tendon ve ligament hasarında önemli rol oynar. Kemiğin hasarı mineralize kemik matriksinin uzaklaşmasını da gerektirmektedir. Fizyolojik kemikte kemiğin uzaklaştırılması osteoklastlarca gerçekleşmektedir. Osteoklastlar membranları üzerindeki  $\alpha$ ,  $\beta$  gibi integrinlerle kemik

siyaloproteini ve osteopontin gibi kemik matriksi bileşenleri arasındaki etkileşimlerle kemik yüzeyine bağlanarak sıkı bir “tutunma bölgesi” oluşturma yeteneğine sahiptirler. Kemikle bu sıkı bağların oluşması, osteoklastlara karbonik-anhidraz 2 ve bir proton pompası ile asidik bir ortam oluşmasına fırsat sağlayarak kemikten mineral uzaklaşmasına yol açmaktadır. Osteoklastlar ayrıca bu asidik ortama, muhtemelen en önemlisi katepsin K ve MMP-9 gibi MMP grubundan enzimler başta olmak üzere, lizozomal proteinazlar salgılayarak, kemik matriksinin organik bileşeninin yıkımına yol açmaktadırlar.

RA’lı hastalardan elde edilmiş olan doku örneklerinde subkondral kemikteki ve pannus–kemik ara yüzündeki erozyon bölgelerinde çok çekirdekli hücrelerin belirlenmesi gibi dolaylı kanıtlar temelinde, osteoklastların RA’daki fokal kemik erozyonunda bir rolü bulunduğu şüphe edilmişti (4). İmmünohistokimya ve in-situ hibridizasyon kullanan çalışmalar, bu çok çekirdekli hücrelerin sadece osteoklastlara özgü olan bir işaretleyici de dahil olmak üzere osteoklastların karakteristik işaretleyicilerini eksprese ettiklerini gösterdi. Benzer şekilde RA’nın birçok hayvan modelindeki artritik eklemlerde erozyona uğramış yüzeylerinde de osteoklastlar belirlenmiştir (5).

Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonda anahtar düzenleyici sistem olduğu bilinen sitokin sisteminin keşfi ile kemik erozyonunun patogenezi ve osteoklastların RA’daki rolüne dair bilgiler artmıştır.

Kemik ve kıkırdak yıkımının kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Sinovyal sıvı potansiyel olarak kıkırdağı yıkabilecek birçok enzim içerdiği halde, yıkımın çoğu inflame sinoviyumun ya da pannusun komşuluğunda olur ve eklem kıkırdağını kapsayacak şekilde yayılır. Bu vasküler granülasyon dokusu çoğalan fibroblastlardan, küçük kan damarlarından ve değişen sayıda mononükleer hücrelerden oluşur ve doku hasarını kolaylaştırabilen kollajenaz ve stromelizin gibi yıkıcı enzimleri büyük miktarda üretir. IL-1 ve TNF, pannus hücrelerini uyararak kollajenaz ve diğer nötral proteazların üretilmesinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Bu iki

benzer sitokin ayrıca kondrositleri insitu olarak aktive etmekte, lokal olarak kırıkdağı yıkabilecek proteolitik enzimlerin üretimini uyarmakta ve yeni matriks moleküllerinin sentezini de inhibe etmektedir. Sonuç olarak bu iki sitokin, IL-6 ile birlikte osteoklastların lokal kemik rezorpsiyonu bölgesinde toplanmalarını aktive ederek, kemiğin lokal demineralizasyonuna katkıda bulunabilmektedir. Fibroblastlar ve makrofajlar tarafından üretilen prostoglandin E2 de kemik demineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Kemik erozyonunda son ortak yol, bu bölgelerde büyük miktarlarda bulunan osteoklastların aktivasyonunu gerektiriyor gibi görünmektedir.

## **2.4. TANI**

RA, spesifik tek bir laboratuvar testi ya da fiziksel bulgusu olmayan klinik bir tanıdır. Simetrik eklem ağrısı, el ve ayaklarda şişlik, sabah tutukluğu olan 18 yaş üstü bir hastanın özellikle RF ve anti-siklik sitriline peptidi (anti-CCP) pozitif ise muhtemelen RA'sı vardır. RF, romatoid artritli hastaların %80'inde pozitifdir. Erken RA'da negatif olabilir ve RF özellikle hepatit C hastalığında olduğu gibi diğer birçok hastalıkta da pozitif olabilir. Anti-CCP RA'nın erken tanısında önemlidir. RA gelişimine neden olan otoimmün yanıtın başlangıcında önemli bir göstergedir. RA için oldukça spesifiktir ve hastalığın çok erken evresinde saptanabilirler. Anti-CCP ve RF'nin birlikte pozitif olması RA için spesifiteyi artırır (%99).

### **2.4.1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri (6)**

1. Sabah sertliği: Hastalığın seyri boyunca herhangi bir zamanda, maksimal düzelmeden önce en az 1 saat süren, eklem ve çevresinde sabah sertliği

2. En az üç eklemde artrit: (Olası alanlar: Sağ veya sol PİF, MKF, el bilek, dirsek, diz, ayak bileği, MTF) Şu andaki muayenede şişlik ya da deforme ve şişlik hikayesi ile birlikte hekim tarafından gözlenen yumuşak dokuda şişlik veya sıvı

3. El eklemlerinde artrit: Şu andaki muayenede şişlik ya da deforme

ve şişlik hikayesi ile birlikte el bilek, MKFya da PİF eklemlerinde şişlik

4. Simetrik artrit: Şu andaki muayenede şişlik ya da deformite ve şişlik hikayesi ile birlikte vücudun her iki tarafında, aynı eklem alanlarında tutulum (bilateral PİF, MKF veya MTF eklemlerde kesin simetri olmadan tutulum kabul edilebilir.)

5. Romatoid nodüller: Ekstansör yüzeyler veya juksta-artiküler bölgelerde kemik çıkıntıları üzerinde hekim tarafından gözlenen ve şu andaki muayenede mevcut olan ya da geçmişte dokümante edilen

6. Romatoid faktör: Şu andaki incelemede normal kontrollerin %5'inden azında pozitif olan bir yöntemle ölçülmüş olan ya da geçmişte herhangi bir yöntemle pozitif olduğu gösterilen

7. Radyolojik değişiklikler: RA'nın tipik posteroanterior el ve bilek radyografileri; erozyonları veya tutulmuş eklemlerde ya da yakın komşuluğunda lokalize kemik demineralizasyonunu içermelidir (Osteoartrit değişiklikleri değerlendirilmemelidir.).

RA sınıflandırması için en az 4 kriter gereklidir; iki klinik tanısı olan hastalar dışlanmamalıdır. Bu kriterlerin duyarlılığı %77-97 ve özgüllüğü %85-98'dir (7).

## **2.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME**

RA inflamatuvar poliartrit ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA'nın en belirgin göstergesi özellikle el ve ayaklardaki küçük eklemlerin birçoğunda hassasiyet ve simetrik sinovyal efüzyondur. Hastalar bir saatten fazla süren sabah tutukluğundan yakınırırlar. Hastaların yaklaşık olarak %80'inin kanında IgG molekülünün Fc bölgesine bağlı immünglobülin olarak adlandırılan romatoid faktör (RF) vardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde romatoid nodüller görülür.



## 2.6. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Konvansiyonel radyografi görüntüleme yöntemlerinin temelini oluşturmuştur. Ucuzdur, kolayca uygulanabilir ve her yerde kolayca bulunabilirler. Bu nedenle, eklem hastalıklarının görüntülenmesine konvansiyonel radyografi ile başlanmalıdır. İyi çekilmiş, yüksek kalitedeki radyografilerde, hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirleyen kemik ve yumuşak doku değişimleri görülür.

### 2.6.1. Eller ve El Bilekleri

RA'da eller ve el bilekleri sıklıkla tutulur. Ayaklarda ve ellerde radyografik değişiklikler erken dönemde görülür ve bulgular tipiktir. El grafilerine rutin olarak bilek eklemleri de dahil edilir.

Sinovit, periartiküler ödem ve eklem efüzyonuna bağlı yumuşak doku şişliği en erken radyografik değişimlerdir. Periartiküler osteoporoz görülür. Başlangıçta erozyonlar grafiler üzerinde pek belli değildir ve beyaz kortikal hattın düzensizliği olarak görünürler. Erozyonlar erken dönemde karpal kemiklerde (genellikle pisiform, triquetrum ve ulnar styloid civarında) ve ikinci MKF eklemlerde izlenir. Başlangıçta noktalı-çizgili bir görünüm olabilir, giderek belirgin bir defekt ve düzensizlik görülür. Metakarpal baş-boyun kavşağında ve falankların kaidelerinde çıplak alan erozyonları bunları takip eder. Bu erozyonlar metakarp başının radial ve volar kısımlarında daha belirgindir. İnflame sinoviyal tendonlar da erozyonlara yol açabilir. Bu durum, tipik olarak, komşu ekstansör karpi ulnaris tendonunun tenosinovitine bağlı olarak ulnar styloidde olur (8).

Kıkırdak yıkımı devam ederken tutulan eklemlerdeki yaygın daralma konvansiyonel radyografilerde belirgin hale gelir. Bu durum özellikle karpal ve MKF eklemlerde daha iyi görüntülenebilir. Normalde bu eklemler eşit olarak 2mm genişliktedir. Bu bulgunun daha net bir hale getirilebilmesi için komşu ya da kontralateral tutulum olmayan eklemlerin kıyaslanması önemlidir.

Eklem ankilozu, hastalığın ileri süreçlerinde ortaya çıkar ve genellikle karpal eklemleri ve nadiren interfalangeal eklemleri etkiler. Dizilim anomalileri özellikle ellerde ve el bileklerinde daha dramatiktir ve simetrik olma eğilimindedirler. Bunun sebebi, hasarlı bölgedeki tendonların anormal kinetik çekişinin dengesiz kuvvetler oluşturarak karakteristik deformitelere yol açmasıdır. Karpal kemikler radiale deviye olurlar ve ulnaya doğru kayarlar. PA görünümde, lunatum normalde radiusun lateral kısmı ile eklemleşir. Lunatum eklem yüzeyinin yarısından fazlası distal radiusun ulnar kenarının medialinde olursa radial deviasyon ve karpal kemiklerin ulnar kayması olur. Karakteristik ulnar deviasyon ve MKF eklemlerin palmar subluksasyonu, parmakların boutonniere (düğme iliği) ve kuğu boynu deformiteleri ve baş parmağın z deformitesi klinik olarak kolayca değerlendirilir.

### **2.6.2. Ayaklar ve Ayak Bilekleri**

RAlı hastalarda ön ayağın en erken radyografik değişiklikleri gösterdiği bildirilmiştir (8). Lateral 5. metatarsal başı, erozyonun görüldüğü ilk kısımdır. 1. interfalangeal eklem medial yüzü de erken dönemde etkilenir. PA görüntümler en iyi erken erozyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Ayak bileğinin ve tarsal eklemlerin yaygın eklem aralığı daralması sıklıkla görülür. Lateral konvansiyonel radyografilerde ayak bileği ve retrokalkaneal bursa efüzyonları kolayca değerlendirilir. Karpal eklemlerde olduğu gibi tarsal eklemlerde de hastalığın ileri dönemlerinde füzyon olabilir. Ön ayakta, elde görülenlere benzer kemik dizilimi anomalileri olur. Ayak parmaklarının fibular deviasyonu ve metatarsal başta proksimal falanksların dorsolateral subluksasyonu/dislokasyonu sıktır. 5. parmak kısmen korunmuş olabilir (9).

### **2.7. TEDAVİ**

Hastalığın erken veya geç evrede olmasına bakmaksızın daha önce hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) kullanmamış bir

hastada başlangıç tedavisi olarak sentetik konvansiyonel DMARD reçetelenir. Biyolojik DMARDlar da hastalığın erken evrelerinde etkilidirler; ancak maliyetlerinin oldukça yüksek olması birinci sıra ajanlar olarak kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Biyolojik olmayan DMARDlarda en yaygın olarak kullanılanlar metotreksat, sulfasalazin, leflunomid ve hidroksiklorokin olmakla birlikte başlangıç tedavisinde kullanılan esas ilaç metotreksattır. Monoterapi veya kombine DMARD tedavisine rağmen hastalık aktivitesi orta ve yüksek düzeyde olan hastalara biyolojik tedavilerden biri (anti-TNFa, abatacept, tocilizumab veya rituksimab) başlanır. 2. basamak tedavide en çok kullanılan biyolojik ajanlar TNFa'nın inhibisyonuna neden olur. Anti-TNFa ilaçlar olarak adlandırılan bu ilaçlar; infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certolizumab pegoldür. Anti-TNFa ilaçlar DMARD tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalara verilir.

## **2.8. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

28 eklemde (PİFler, MKFler, el bilekleri, dirsekler, omuzlar, dizler) hassas eklem (HE) sayısı ve şiş eklem (ŞE) sayısının kaydedilmesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CPR) ölçümlerinin yapılması hastalık aktivitesinin belirlenmesinde önemlidir. Daha subjektif bir metod ise hasta ve/veya hekim tarafından 100 mm vizüel/görsel analog skalanın (VAS) işaretlenmesidir. Hastalarda ağrı, artrit aktivitesinin genel değerlendirilmesi ve genel sağlık durumu için bir VAS ölçümü yapılabilir. Hekim için en sık kullanılan VAS artrit aktivitesinin global değerlendirilmesi ile yapılandır (10).

EULAR Hastalık Aktivite Skoru (DAS) ve ACR Core Data Set büyük ölçüde kullanılmakta ve geçerli kabul edilmektedir. DAS28, 28 eklem için HE ve ŞE sayısını hesaplamakta farklı bir değişkendir. ESH veya CRP ve hastanın VAS'ı ise genel sağlık için de değerlendircidir. Bir başka komplike hesaplama 0 ile 10 arasında farklı bir nümerik değeri ölçen logaritmik transformasyondur. Bu sayıları ortaya çıkaracak online bir DAS sayıcısı vardır.

Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) hastanın kısa sürede kendi

kendine değerlendirdiği yerleşik bir son durumun ölçüsüdür. 8 bölüm (giyinip-kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama, günlük işler) şeklinde 20 maddeden oluşan bir ölçektir. Hastaya sorulan 20 soru hastanın 8 aktivitede çektiği zorluk derecesini ifade etmektedir (0=Hiç zorluk çekmeden yapabilme, 1=Biraz zorlukla yapabilme, 2=Çok zorlukla yapabilme, 3=Hareketi hiç yapamama). Her bölüm ayrı ayrı skorlanıp (o bölümü oluşturan maddeler içindeki en yüksek skor), 8 bölümün skorunun ortalaması alınarak 0-3 arasında değişen tek bir HAQ skoru belirlendi. Skor arttıkça yetersizlik de artmış olur (11). Hastaların yardımcı cihaz kullanımı yoktu.

## 2.9. KEMİK MORFOJEN PROTEİN

Pannus subkondral kemik boyunca ilerleyerek yüzeysel kistik oluşumlara ve kemik yüzeylerde osteoklastların çoğalmasına neden olarak kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. RA etyolojisinde genetik, immünolojik, hormonal, infeksiyon, travma ve stres gibi pek çok etken suçlanmakla beraber hastalığın etyolojisi henüz bilinmemektedir (12).

Transforme edici büyüme faktörü süper ailesinin en önemli üyesi transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF $\beta$ ), hücre içi sinyal molekülleri (Smads) üzerinden etki gösteren kemik morfojen proteinlerini (BMP) içerir. TGF $\beta$  kollajenaz üretimini suprese eder. Deneysel hayvan modeli çalışmalarında TGF $\beta$ 'nin yara iyileşmesinde fibrozis ve anjiogenezi uyardığı gösterilmiştir. Normal sinoviyal sıvıda (büyük oranda inaktif ve latent formda bulunsa da) TGF $\beta$  ve romatoid artritli sinoviyal dokuda TGF $\beta$  mRNA saptanmıştır. RA etyolojisinde TGF $\beta$ 'nin rolünü araştıran hayvan modeli çalışmalarında çelişkili sonuçlara ulaşıldığı için TGF $\beta$ 'nin hastalık etyopatogenezindeki kesin rolü tam olarak bilinmemektedir. Kondrositler dahil olmak üzere bazı hücre tiplerinde IL-1 reseptör ekspresyonunu azaltan TGF $\beta$ 'nin hayvanların dizlerine enjekte edildiğinde eklemden fibrozis ve sinoviyal tabakada hiperplaziye yol açtığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada intra-artiküler anti-TGF $\beta$  antikor uygulamasının ardından enjekte edilen

dizdeki artrit gerilediği gösterilmişken; karşı dizde bu gerileme saptanamamıştır (13).

Romatoid artrit matriksin yeniden yapılanmasından sorumlu mezenkimal hücrelerin fonksiyonu TGF $\beta$  ve beraberinde BMP proteinleri ile düzenlenir. Eklemlerde eksprese edilen BMP2 ve BMP 7'nin iyileşme fazında görev aldığı düşünülürken; uygunsuz salınımlarında eklem hasarı veya ankiloz/entezofit oluşumu görülür. Bir hayvan modelinde BMP antagonistlerinden noggin proteininin aşırı ekspresyonunun kıkırdak hasarını sınırlandırdığı gösterilmiştir (13).

Kemik morfojen proteinlerinin (BMP) insanlarda yaklaşık 30 alt tipi tanımlanmıştır ve bu alt tiplerden BMP2, BMP 4, BMP7 (OP-1), BMP14 (GDF5/CDMP1) iskelet oluşumu ve rejenerasyonunda; BMP5 kemik ve kıkırdak morfogenezinde; BMP6 (Vrg1, Dvr6) kıkırdak hipertrofisi ve kemik morfogenezinde; BMP 9 (GDF 2) kemik morfogenezinde görev alırken; BMP3 (osteogenin) ve BMP4-5-6 antagonisti sclerostin (SOST) proteini kemik formasyonunda negatif düzenleyici olarak; BMP 2-4-5-6-7-13-14 antagonisti noggin proteini kemik formasyonunda görev alır ve bu proteinler plazma dahil olmak üzere tüm vücut sıvılarında bulunmaktadır (14).

İn vitro yapılmış çalışmalarda BMP14'ün kıkırdak matriks sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. BMP2, 4, 6, 7, 14 ve CDMP2'nin anabolik ve antikatabolik etkileri karşılaştırıldığında proteoglikan sentezini BMP2, 4 ve 7'nin en fazla stimüle ettiği gösterilmiştir. BMP2 mezenkimal kök hücrelerin kondrogenezini uyararak ekstraselüler matriks üretimini artırır ve tip 1 kollajen sentezini azaltır. Fare modelinde BMP2'nin (kıkırdak matriks döngüsünü etkilemesiyle) kıkırdakta tip 2 kollajen ve agrekan ekspresyonunu arttırmasıyla IL-1'in neden olduğu kıkırdak dejenerasyonunu iyileştirici etkisi olduğu düşünülmektedir. BMP7 (OP-1) diğer anabolik büyüme faktörleri gibi kıkırdak matriks sentezini uyarıp IL-1, IL-6, IL-8, MMP-1 ve MMP-13'ün katabolik etkisini azaltır (15). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında romatoid artritli hastaların sinoviyumlarında BMP4 ve BMP5 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (16).

BMP sinyal molekülleri kemik - kırıkta gelişimi ve postnatal kemik formasyonunda etkilidir (17). BMPler in vivo ortamda ektojik kırıkta ve kemik oluşumunu uyarır. Kemik morfojen protein ailesinin üyeleri endokondral ossifikasyonda, kırığın erken döneminde, kırıkta tamirinde görev alır (18).

Yapılan bir çalışmaya göre BMP14 (GDF5/CDMP-1) gen mutasyonu insanlarda kondrodizplaziye neden olurken (19), BMP 3 olmayan farelerde kemik kitlesinde artış görüldüğü için BMP3'ün in vivo olarak BMP antagonisti olduğu düşünülmektedir (20). Başka bir çalışmada osteokalsin promotörü kullanılarak noggin gen ekspresyonuna zorlanan yetişkin transgenik farede anlamlı olarak kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi ve kemik formasyon hızında azalma gözlemlenmiştir (21). Sklerostin osteoblast ve osteositlerde eksprese edilerek yüksek afiniteyle BMP5, BMP6 ve BMP7'ye bağlanır ve inhibitör etki gösterir (22). Multipotent fibroblast C3H10T1/2 hücrelerindeki sklerostin ekspresyonu osteoblastların farklılaşmasını engeller; ayrıca osteoblastlardaki aşırı sklerostin ekspresyonunun farelerde osteoporozaya neden olduğu gösterilmiştir (21).

Başka bir çalışmada romatoid artrit, ankilozan spondilit ve osteoartrit hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin eklemlerindeki sklerostin varlığı immünohistokimyasal yöntemle incelenmiş. Ankilozan spondilitli hastalarda sklerostin-negatif osteositlerin çok fazla olduğu ve osteosit ölümünün daha seyrek olduğu; ancak romatoid artritli hastaların hücrelerinde yüksek oranda sklerostin ekspresyonu olduğu ve yine yüksek oranda osteosit ölümü olduğu gösterilmiştir (22).

Romatoid artritli, spondiloartropatili hastaların ve non-inflame sinoviyumları olan hastaların sinoviyal analizlerinin değerlendirildiği bir çalışmaya göre ise RA ve spondiloartropatili hastaların sinoviyumlarında BMP2 ve BMP6 ekspresyonu saptanmış ve bu proteinlerin inflame sinoviyumun iyileşmesinde rolleri olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada TNF ve IL-1 $\beta$ 'nin doz bağımlı olarak her 3 grupta fibroblast-benzeri sinovisit hücre kültürlerinde BMP 2 ve BMP 6'yı up-regüle ettiği; ancak BMP 4 ve 7

üzerinde etkilerinin olmadığı gösterilmiş (23). Aynı zamanda BMP2 ve 4'ün proapoptotik molekül olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (24). Artritlerde BMP2-ilişkili-apoptoz sayesinde pannus proliferasyonunun kontrol altına alınıyor olabileceğini ifade eden bir çalışma da bulunmaktadır (23).

Kemik ve kıkırdak oluşumunu, osteoblast ve kondrosit farklılaşmasını stimüle eden bu çok güçlü büyüme faktörlerinden BMP2, BMP4, BMP6'nın plazma düzeylerini PCR ile belirleyerek bu proteinlerin çeşitli artrit tiplerinde hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabı araştıran bir çalışmada kontrol grubuna göre RA ve osteoartritli hasta grubunda BMP4, BMP6 ekspresyonunun anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Romatoid artrit hastalık aktivitesi ile BMP4 arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada çeşitli artrit tiplerinde BMPlerin kemik metabolizmasında biyomarkır olarak kullanılabileceği dile getirilmiştir (25).

Bir başka çalışmada RA ve sağlıklı gönüllülere artroskopi altında sinoviyal biyopsi yapılmış. Anti-P-SMAD1/5 antikoru kullanılarak örneklerde Western blot yapılmış. RA'lı hastaların sinoviyumlarında P-SMAD 1/5 pozitif hücreler tespit edilmiştir. Tedaviden önce ve sonra yapılan değerlendirmeler sonucunda antiromatizmal tedavi ile sinoviyal inflamasyonun azaldığı; ancak sinoviyumdaki BMP aktivasyonunun tedavi ile azalmadığı saptanmıştır (26).

BMPlerin mezenkimal progenitor hücre (MPC) popülasyonlarını etkileyerek artrit oluşma mekanizmasında rolleri olduğu gösterilmiş. İnflamasyonlu romatoid artrit sinoviyumunda BMP reseptör 1a pozitif MPC hücrelerinin varlığı saptanmışken normal sinoviyal örneklerde BMP reseptör ekspresyon eden hücre saptanmamıştır (27).

Romatoid artritli hayvan modeli üzerinde yapılan bir çalışmada artritli dizin kıkırdak ve sinoviyumunda BMP antagonisti noggin ekspresyonu PCR yöntemiyle gösterilmiştir. Hastalık şiddetinin artmasıyla invaziv pannus dokusunda BMP sinyal yolağının aktivasyonu daha belirgin hale gelmektedir. Etanercept tedavisi ile hastalık progresyonunun yavaşladığı; ancak sinoviyumda BMP2, 7 ve 14 (GDF5) ekspresyonunda değişiklik olmadığı hatta TNF $\alpha$  blokajının kıkırdakta BMP7 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir

(28). Bir başka çalışmada RA hastalarının sinoviyal sıvılarında tespit edilen BMP7'nin hastalık şiddetiyle korele olduğu sonucuna varılmıştır (29).

Romatoid artrit eklemlerde yapısal hasara neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar süreçlerin neden olduğu osteoblast-osteoklast dengesindeki bozulma sonucunda osteoklastlar kemik rezorpsiyonuna neden olur. İnflamasyonu baskılamayı temel alan yeni kuşak ilaçlar destrükte kemiğin iyileşmesinde yeterince etkin değildir (30). Mezenkimal öncül hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasında Wnt yolağı önemli rol alır. Romatoid artritte Wnt sinyal yolağının inhibisyonu ve osteoblast fonksiyonundaki defekt iyileşmede yetersizliğe sebep olur (31). RA'daki osteoklast regülasyonundaki bozulmadan endojen Wnt inhibitörlerinden dickkopf1 ve sclerostin sorumlu olabilir. Dickkopf1 ve sclerostinin inhibisyonu osteoblast-osteoklast dengesini yeniden kurarak RA'da kemik erozyonunu iyileştirebilir (30).



## 3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

### 3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışma prospektif kohort kontrollü klinik çalışmadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri'ne göre RA tanısı almış olan toplam 182 hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. 182 hastanın 44 tanesi araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılamadı. Tekli veya kombine DMARD tedavisi alan 85 hasta, biyolojik ajan (anti-TNF) tedavisi alan 53 hasta ile 80 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların başlangıç ve bir yıl sonraki, kontrol grubun ise sadece başlangıçta BMP alt grup ve inhibitörlerinin düzeylerine bakıldı. Başlangıçta ve bir yıl sonra hastalar klinik ve radyografik olarak değerlendirilerek hastalık aktivitesinin, radyografik progresyonunun ve HAQ skorlarının BMP alt grup ve inhibitör plazma düzeyleri arasındaki korelasyonuna bakıldı. BMP alt grup ve inhibitörlerinin başlangıç değerlendirmesi için gerekli olan üçer ELISA kiti Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinatörlüğü tarafından; 1. yıl değerlendirmeleri için gerekli olan ikişer ELISA kiti Dr. Özge Koçkara tarafından temin edilmiştir.

#### 3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri'ne göre RA tanısı almış olanlar
2. 18-65 yaş arası olanlar
3. Hayatının herhangi bir döneminde düzenli olarak (1 ay boyunca her gün) sigara kullanmamış ve halen kullanmıyor olanlar
4. Çalışmaya katılmayı kabul edenler

### **3.1.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Romatoid artrit dışında herhangi bir inflamatuvar artritli olanlar
2. Osteoartriti olanlar
3. Bir yıl içinde herhangi bir kemiğinde kırık hikayesi olanlar
4. 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olanlar
5. Kemik metabolizmasını etkileyebileceğİ için son 3 ayda glukokortikoid kullanımı olanlar
6. Osteoporoz hikayesi olanlar
7. Osteoporoza yönelik medikal tedavi (bsfosfanat, D vitamini vs.) almış olan ve halen almakta olanlar
8. Hayatının herhangi bir döneminde düzenli olarak (1 ay boyunca her gün) sigara kullanmış ve halen kullanıyor olanlar
9. Kemik döngüsünü etkileyebilecek metabolik kemik hastalığı ve endokrin hastalığı (tiroid, paratiroid, sürrenal, PCOS vs.) olanlar
10. Malignitesi olanlar
11. Aktif enfeksiyöz sistemik hastalığı olanlar
12. Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olanlar

### **3.1.3. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri**

1. 18-65 yaş arası olanlar
2. Hayatının herhangi bir döneminde düzenli olarak (1 ay boyunca her gün) sigara kullanmamış ve halen kullanmıyor olanlar
3. Çalışmaya katılmayı kabul edenler

### 3.1.4. Sağlık Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. Herhangi bir bilinen romatolojik hastalığı olanlar
2. Bilinen osteoartriti, osteoporozu olanlar ve osteoporozu yönelik medikal tedavi (bsfosfanat, D vitamini vs.) almış olan ve halen almakta olanlar
3. Bir yıl içinde herhangi bir kemiğinde kırık hikayesi olanlar
4. 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olanlar
5. Kemik metabolizmasını etkileyebileceği için son 3 ayda glukokortikoid kullanımı olanlar
6. Hayatının herhangi bir döneminde düzenli olarak (1 ay boyunca her gün) sigara kullanmış ve halen kullanıyor olanlar
7. Kemik döngüsünü etkileyebilecek metabolik kemik hastalığı ve endokrin hastalığı (tiroid, paratiroid, sürrenal, PCOS vs.) olanlar
8. Malignitesi olanlar
9. Aktif enfeksiyöz sistemik hastalığı olanlar
10. Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olanlar

### 3.2. DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, semptom süreleri, hastalık tanısını aldıkları süreleri, eşlik eden hastalıkları, aile hikayeleri, RA ve ek hastalıkları için kullandıkları ilaçlar ve RA için kullandıkları ilaçların süreleri kaydedildi.

Hastaların 28 eklemindeki (her iki eldeki PİF eklemler, MKF eklemler, el bilekleri, dirsekler, omuzlar, dizler) hassas eklem ve şiş eklem sayısı fizik muayene ile belirlendi. Hastaların genel ağrı düzeyleri vizüel/görsel analog skala (VAS) kullanılarak (0 – 100 mm) kaydedildi.

Hastalara sağlık değerlendirme anketi (HAQ) uygulandı. 20 soruda verdikleri cevapların (0=Hiç zorlanmadan, 1=Biraz zorlanarak, 2=Çok

zorlanarak, 3=Yapamıyorum) puanlarının aritmetik ortalaması alınarak elde edilen skorlar (0-3) kaydedildi.

### **3.3. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME**

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin kanları EDTA tüpüne alındı. Alınan kanlar Ankara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda 3300 rotorda 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri alınıp eppendorf tüplere koyuldu. Plazma örnekleri -80 derecedeki buzdolabında saklandı. Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerin plazma örnekleri elde edildikten sonra Ankara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda -80 derecedeki buzdolabında saklanan örnekler Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yer alan -80 derecedeki buzdolabına aktarıldı. Ardından plazma örneklerinin tamamına ELISA yöntemi uygulanarak örneklerdeki BMP2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, noggin ve sklerostin düzeyleri belirlendi (ELISA insan kitleri; YH Biosearch Laboratory, Şangay, Çin Halk Cumhuriyeti).

### **3.4. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME**

Her hastanın son 9 ay içinde olan mukayeseli postero-anterior (PA) el grafileri ve ayak basarak antero-posterior (AP) grafileri sistemden kaydedildi. Daha eski grafileri olan hastaların el ve ayak grafileri yenilendi. Grafiler van der Heijde Modifiye Sharp skorlama yöntemi ile skorlandı.

El: Her bir elde erozyon için 16, eklem aralığında daralma için 15 alan değerlendirilmektedir.

Ayak: 10 metatarsofalangeal ve 2 interfalangeal eklem değerlendirilir.

Eklem aralığında daralma skorlaması

0 = Normal

1 = Fokal ya da şüpheli

2 = Jeneralize; Orjinal eklem aralığı %50'nin üzerinde korunmuştur.

3 = Jeneralize; Orjinal eklem aralığı %50'nin altında korunmuştur veya

subluksasyon vardır.

4 = Kemik ankilozu veya tam luksasyon

Erozyon skorlaması

0 = Normal

1 = Ayrılma

2 = Genişleme

3 = Kemiğin orta noktasını aşmayan genişleme

4 = Kemiğin orta noktasını aşan genişleme

5 = Tam kollaps

El ve ayak için toplam eklem aralığında daralma (0-108) ve erozyon skorları (0-140) ayrı ayrı kaydedildi. Grafiler Dr. Özge Koçkara tarafından tek bir zaman diliminde skorlandı. Elde edilen toplam eklem aralığında daralma (0-108) ve toplam erozyon skorları (0-140) her bir hasta için ayrı ayrı toplanarak toplam sharp skorları elde edildi. Total erozyon skoru, total daralma skoru ve total sharp skoru kaydedilip BMP alt grup ve inhibitör plazma düzeylerinin başlangıçta ve 1. yıl sonraki takip ölçümlerindeki düzeylerle arasında ilişki olup olmadığına bakıldı.

### **3.5. HASTALIK AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ**

Rutin poliklinik kontrollerinde istenen ESH ve CRP düzeyleri kaydedildi. 28 eklemde değerlendirilen hassas eklem ve şiş eklem sayıları ile ağrı için VAS değerleri kullanılarak Hastalık Aktivite Skoru (DAS28) ESH ve CRP düzeyleri için ayrı ayrı hesaplanarak DAS28-ESH ve DAS28-CRP şeklinde kaydedildi. DAS28-ESH ve DAS28-CRP skorları ACR (American College of Rheumatology) internet sitesinde bulunan DAS 28 hesaplama makinesi ile online olarak hesaplandı.

Elde edilen DAS28 skorlarına göre hastalık aktivitesinin sınıflandırılması:

Remisyon: (<2.6)

Düşük Hastalık Aktivitesi: (2.6 – 3.2)

Orta Hastalık Aktivitesi: (>3.2 – 5.1)

Yüksek Hastalık Aktivitesi: (>5.1)

### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Üç grup arasında sayısal tek değişken karşılaştırması Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi; RA hasta gruplarının başlangıç düzeyleri ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırdı.

Başlangıç ve birinci yıldaki değerlerde iki grup arasındaki farklılıklar Mann Whitney U testi ile, sadece yaş bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Değişimlerin iki grup arasında farklı olup olmadığı Mann Whitney U testi ile incelendi.

RA hastası olan iki grubun ve grup ayrımı yapmadan tüm hastaların başlangıç ve bir yılsonundaki verilerinin karşılaştırılması Wilcoxon testi ile incelendi.

Başlangıçta ve 1. yılda 3 grup arasındaki (kontrol-DMARD-TNF $\alpha$  grupları) farklılıklar Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi testi ile incelenmiş olup fark çıkanlarda ikili karşılaştırmalar Duun testi ile yapılmıştır.

Tüm sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. GRUPLARIN BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLERİ

Çalışmada sentetik konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanan 85 RA hastası grup 1'e; biyolojik ajan olarak tümör nekroz faktör a inhibitörü (anti-TNF $\alpha$ ) kullanan 53 hasta grup 2'ye; çalışmaya katılmayı kabul eden 80 sağlıklı gönüllü de grup 3'e dahil edilmiştir. Grup 1'in (DMARD) %78.8'i (n=67) kadın, %21.2'si (n=18) erkek; grup 2'nin (anti-TNF $\alpha$ ) %77.4'ü kadın (n=41), %22.6'sı (n=12) erkek; grup 3'ün (sağlıklı gönüllüler) %70'i (n=56) kadın, %30'u (n=24) erkek idi. Yaş ortalamaları Grup 1'in 50.66 (standart deviasyon=SD: 10.57, grup 2'nin 50.74 (SD: 10.07), grup 3'ün 50.01 (SD: 9.74) idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,885).

DMARD grubunun %37,6'sında, TNF $\alpha$  grubunun %28,3'ünde aile hikayesi pozitifdir. Toplam hastaların ise %34,1'inde aile hikayesi pozitifdir.

DMARD grubunun %45,9'unda, TNF $\alpha$  grubunun %50,9'unda, tüm hastaların %47,8'inde ek hastalık vardır.

#### Hastalar çalışmaya dahil olduklarında;

	DMARD grubu ortalama	TNF $\alpha$ grubu ortalama
Metotreksat	34,67 ay (SD: 50,09)	34,79 ay (SD: 42,30)
Sülfasalazin	29 ay (SD: 48,24)	43,33 ay (SD: 62,07)
Hidroksiklorokin	28,07 ay (SD: 40,60)	21,1 ay (SD: 39,39)
Leflunomid	19,84 ay (SD: 38,25)	30,75 ay (SD: 41,20)
İnfliximab	-	5,3 ay (SD: 16,26)
Etanercept	-	14,49 ay (SD: 19,82)
Adalimumab	0,14 ay (SD: 1,3)	11,11 ay (SD: 22,94)
Golimumab	-	1,57 ay (SD: 5,34)

**kullanmışlardı ya da kullanmaya devam etmekteydiler.**

Hasta gruplarının başlangıç özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların RF ve anti-CCP serolojilerinde, hassas eklem ve şiş eklem sayılarında, eritrosit sedimentasyon hızlarında (ESH), c-reaktif protein düzeylerinde (CRP), DAS28-ESH ve DAS28-CRP skorlarında, DAS28-ESH ve DAS28-CRP'y'e göre hesaplanmış olan hastalık aktivite düzeylerinde, ağrı için sorgulanmış olan VAS değerlerinde ve disabilite göstergesi olan sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

DMARD ve anti-TNF kullanan hasta grupları arasında sadece hastalık süreleri istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $P=0.005$ ). Grup 2'de (anti-TNFa) yer alan hastaların hastalık süreleri, grup 1'deki (DMARD) hastaların hastalık sürelerinden istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır (sırasıyla ortalama 153,9, 109,1 ay,  $p=0,005$ ).

Romatoid Artritli hasta gruplarının (grup 1 ve 2) ve kontrol grubunun bazal plazma BMP2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, noggin ve sklerostin düzeylerinin ortalamaları, standart deviyasyonları, ortancaları ve minimum/maksimum değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

BMP alt grup ve inhibitörlerinin başlangıç plazma düzeylerinin gruplararası ikili karşılaştırmaları Kruskal Wallis analizinden sonra Dunn Testi ile yapılmış olup p değerleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Hasta gruplarındaki (grup 1 ve 2) plazma BMP alt grupları ve inhibitörlerinin (BMP3, noggin ve sklerostin) disabiliteyi gösteren HAQ skorları ve hastalık aktivite skorları (DAS28-ESH, DAS28-CRP) arasındaki korelasyon tablo 4'te gösterilmiştir.



**Tablo 1.** Grup 1 ve Grup 2'nin başlangıç özellikleri

		<b>Grup 1 (DMARD) (n=85)</b>	<b>Grup 2 (anti-TNF<math>\alpha</math>) (n=53)</b>	<b>P-Değerleri</b>
<b>Hastalık Süresi</b>	Ortalama (ay) (SD)	109,1 (103,6)	153,9 (105,5)	<b>0,005</b>
	Ortanca (ay) (Min;Max)	72 (1 – 408)	132 (6 – 360)	
<b>Romatoid Faktör</b>	Pozitifliği % (n)	52,9 (45)	54,7 (29)	0,862
	Negatifliği % (n)	41,2 (35)	45,3 (24)	
<b>Anti-CCP antikor</b>	Pozitifliği % (n)	42,4 (36)	26,4 (14)	0,159
	Negatifliği % (n)	38,8 (33)	43,4 (23)	
<b>Seroloji</b>	Pozitiflik % (n)	65,9 (56)	60,4 (32)	0,513
	Negatiflik % (n)	34,1 (29)	39,6 (21)	
<b>Hassas Eklem</b>	Ortalama (SD)	6,03 (6,98)	5,01 (5,41)	0,609
	Ortanca (Min;Max)	3,00 (0 – 28)	3,00 (0 – 21)	
<b>Şiş Eklem</b>	Ortalama (SD)	0,64 (1,00)	0,66 (1,31)	0,428
	Ortanca (Min;Max)	0,00 (0 – 4)	0,00 (0 – 6)	
<b>Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)</b>	Ortalama (SD) (mm/hr)	20,4 (15,7)	26,1 (19,6)	0,158
	Ortanca (Min;Max)	16 (1 – 87)	23 (1 – 66)	
<b>C Reaktif Protein (CRP)</b>	Ortalama (SD) (mg/L)	11,7 (26,8)	12,7 (16,5)	0,586
	Ortanca (Min;Max)	4,5 (1 - 221,9)	5,2 (1 - 62)	
<b>DAS28-ESH Skoru</b>	Ortalama (SD)	3,50 (1,35)	3,54 (1,48)	0,869
	Ortanca (Min;Max)	3,47 (0,56 – 6,53)	3,49 (0,21 – 6,68)	
<b>Hastalık Aktivitesi (DAS28-ESH)</b>	- Remisyon % (n)	27,1 (23)	26,4 (14)	0,801
	- Düşük Hastalık Aktivitesi % (n)	15,3 (13)	18,9 (10)	
	- Orta Hastalık Aktivitesi % (n)	44,7 (38)	37,7 (20)	
	- Yüksek Hastalık Aktivitesi % (n)	12,9 (11)	17 (9)	
<b>DAS28-CRP Skoru</b>	Ortalama (SD)	3,18 (1,23)	3,18 (1,34)	0,987
	Ortanca (Min;Max)	3,01 (1,21 – 5,91)	3,04 (1,21 – 6,70)	
<b>Hastalık Aktivitesi (DAS28-CRP)</b>	- Remisyon % (n)	32,9 (28)	41,5 (22)	0,542
	- Düşük Hastalık Aktivitesi % (n)	20 (17)	11,3 (6)	
	- Orta Hastalık Aktivitesi % (n)	40 (34)	39,6 (21)	
	- Yüksek Hastalık Aktivitesi % (n)	7,1 (6)	7,5 (4)	
<b>Ağrı VAS (1-100)</b>	Ortalama (SD)	24,94 (20,33)	28,68 (24,04)	0,46
	Ortanca (Min;Max)	20 (0 – 80)	25 (0 – 100)	

Hasta ve kontrol gruplarının başlangıç BMP alt grup ve inhibitörlerinin plazma düzeyleri değerlendirildiğinde;

1. BMP2 plazma düzeyi DMARD ve anti-TNF $\alpha$  gruplarında kontrol grubuna göre daha düşüktür ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). DMARD ve anti-TNF $\alpha$  grupları arasında BMP2 plazma düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark bulunamamıştır ( $p=0,686$ ).

2. BMP inhibitörü olan BMP3 plazma düzeyi DMARD ve anti-TNF $\alpha$  gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksektir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). DMARD ve anti-TNF $\alpha$  grupları arasında BMP3 plazma düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p=0,006$ ).

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarında BMP alt grup ve inhibitörlerinin plazma düzeyleri (ng/ml)

Gruplar	Ortalama	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum	
BMP2	DMARD	2,2537	2,15722	1,3700	,01	7,74
	TNF	2,6655	2,27044	1,6700	,05	7,93
	Kontrol	3,8921	1,30043	3,6300	1,74	8,60
BMP3	DMARD	16,6402	6,62653	17,7100	1,10	37,03
	TNF	21,0066	4,84657	20,5600	10,86	35,44
	Kontrol	4,0588	1,26747	3,9700	1,10	8,00
BMP4	DMARD	87,0070	43,89330	77,0980	11,76	219,88
	TNF	70,2448	46,91033	59,1700	,59	202,77
	Kontrol	113,5658	56,14425	97,8000	28,33	288,10
BMP5	DMARD	3,5624	1,74106	3,0900	,01	8,00
	TNF	2,1919	1,59151	1,3400	1,05	6,34
	Kontrol	3,1946	1,49621	2,8300	1,24	8,00
BMP6	DMARD	34,7364	15,63623	30,7100	6,02	76,86
	TNF	25,1551	14,59760	21,2000	1,67	63,56
	Kontrol	34,2539	13,75145	29,6500	14,13	76,98
BMP7	DMARD	5,1369	2,49131	4,8300	,04	12,00
	TNF	3,5987	2,53849	3,0500	,81	10,96
	Kontrol	5,4280	3,30839	4,2050	1,73	14,00
BMP9	DMARD	332,3491	164,81463	289,0200	5,00	761,88
	TNF	215,3283	209,29126	111,1600	56,89	800,00
	Kontrol	365,3589	135,58152	323,8250	30,03	795,23
BMP14	DMARD	4,5002	2,85957	3,6400	,01	12,50
	TNF	2,8608	2,46130	1,5900	1,10	10,35
	Kontrol	4,3865	2,53750	3,5850	1,09	12,00
NOGGİN	DMARD	53,0459	24,59755	54,6000	1,00	130,00
	TNF	71,9160	19,23117	66,9000	43,80	146,00
	Kontrol	11,8309	4,35630	11,9300	,21	24,00
SKLEROSTİN	DMARD	68,3953	27,22632	69,0500	1,40	154,75
	TNF	85,8028	20,68095	82,3000	49,85	149,15
	Kontrol	13,8834	5,52858	13,0600	,26	32,50

3. BMP4 plazma düzeyi DMARD ve anti-TNFa gruplarında kontrol grubuna göre daha düşüktür ( $p=0,012$ ,  $p<0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında BMP4 plazma düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p=0,02$ ).

4. BMP5 plazma düzeyinde DMARD ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak fark bulunamamıştır ( $p=0,687$ ). Anti-TNFa grubunda BMP5 plazma düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ( $P<0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında ise istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p<0,001$ ).

5. BMP6 plazma düzeyinde DMARD ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=1,000$ ). Anti-TNFa grubunda BMP6 plazma düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ( $P<0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında da istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p<0,001$ ).

**Tablo 3.** BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırması (Bazal)

<b>Dunn Testi Sonuçları (Düzeltilmiş p değerleri)</b>			
	<b>Kontrol-DMARD</b>	<b>Kontrol-TNF<math>\alpha</math></b>	<b>DMARD-TNF<math>\alpha</math></b>
<b>BMP2</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,686
<b>BMP3</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>
<b>BMP4</b>	<b>0,012</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,020
<b>BMP5</b>	0,687	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMP6</b>	1,000	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMP7</b>	0,933	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMP9</b>	0,203	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMP14</b>	1,000	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Noggin</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sklerostin</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>

6. BMP7 plazma düzeyinde DMARD ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,933$ ). Anti-TNFa grubunda BMP7 plazma düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ( $P=0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında da istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p<0,001$ ).

7. BMP9 plazma düzeyinde DMARD ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,203$ ). Anti-TNFa grubunda BMP9 plazma düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ( $P<0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında da istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p<0,001$ ).

8. BMP14 plazma düzeyinde DMARD ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=1,000$ ). Anti-TNFa grubunda BMP14 plazma düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ( $P<0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında da istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p<0,001$ ).

9. BMP inhibitörü olan noggin plazma düzeyi DMARD ve anti-TNFa gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksektir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında noggin plazma düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p<0,001$ ).

10. BMP inhibitörü olan sklerostin plazma düzeyi DMARD ve anti-TNFa gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksektir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). DMARD ve anti-TNFa grupları arasında sklerostin plazma düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark vardır ( $p=0,005$ ).

**Tablo 4.** BMP alt grup ve inhibitörlerinin HAQ ve hastalık aktiviteleri arasındaki korelasyon

Gruplar		BMP2	BMP3	BMP4	BMP5	BMP6	BMP7	BMP9	BMP14	NOG	SOST	
DMARD	HAQ	r	<b>-,290**</b>	-0,109	0,037	<b>-,219*</b>	-0,146	<b>-,229*</b>	-0,201	<b>-,273*</b>	-0,167	<b>-,388**</b>
		p	<b>0,008</b>	0,327	0,739	<b>0,046</b>	0,187	<b>0,037</b>	0,068	<b>0,013</b>	0,131	<b>0</b>
	DAS_28_ESH	r	<b>-,236*</b>	-0,143	0,055	<b>-,259*</b>	-0,145	-0,19	-0,149	<b>-,216*</b>	-0,097	<b>-,358**</b>
		p	<b>0,03</b>	0,193	0,619	<b>0,017</b>	0,184	0,081	0,173	<b>0,047</b>	0,379	<b>0,001</b>
	DAS_28_CRP	r	<b>-,257*</b>	-0,145	0,029	<b>-,236*</b>	-0,117	-0,165	-0,125	-0,192	-0,069	<b>-,330**</b>
		p	<b>0,018</b>	0,186	0,795	<b>0,03</b>	0,285	0,132	0,255	0,078	0,53	<b>0,002</b>
Anti-TNF	HAQ	r	-0,077	-0,028	-0,055	0,049	0,02	0,017	0,007	0,016	0,047	-0,046
		p	0,583	0,844	0,697	0,728	0,888	0,906	0,961	0,911	0,737	0,745
	DAS_28_ESH	r	-0,059	0,028	-0,018	0,029	0,001	0,011	0,065	0,091	0,041	-0,119
		p	0,676	0,842	0,896	0,839	0,995	0,938	0,646	0,515	0,772	0,396
	DAS_28_CRP	r	-0,046	0,047	0	0,013	0,004	0,04	0,073	0,11	0,069	-0,103
		p	0,745	0,74	0,998	0,929	0,976	0,775	0,602	0,434	0,625	0,462

\*\* Korelasyon düzeyinde anlamlıdır (2-tailed).

\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed).

Hasta gruplarının BMP alt grup ve inhibitörlerinin plazma düzeyleri ile disabilite göstergesi olan HAQ ve hastalık aktivite skorları (DAS28-ESH, DAS28-CRP) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde;

1. DMARD kullanan hastalarda; BMP2 plazma düzeyi ile HAQ skoru, DAS28-ESH skoru ve DAS28-CRP skoru arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki vardır ( $r$  [korelasyon katsayısı]=-0,290  $p=0,008$ ;  $r=-0,236$   $p=0,03$ ;  $r=-0,257$   $p=0,018$ ).

2. DMARD kullanan hastalarda; BMP5 plazma düzeyi ile HAQ skoru, DAS28-ESH skoru ve DAS28-CRP skoru arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki vardır ( $r=-0,219$   $p=0,046$ ;  $r=-0,259$   $p=0,017$ ;  $r=-0,236$   $p=0,03$ ).

3. DMARD kullanan hastalarda; BMP7 plazma düzeyi ile HAQ skoru arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki vardır ( $r=-0,229$   $p=0,037$ ).

4. DMARD kullanan hastalarda; BMP14 plazma düzeyi ile HAQ skoru ve DAS28-ESH skoru arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki vardır ( $r=-0,273$   $p=0,013$ ;  $r=-0,216$   $p=0,047$ ).

5. DMARD kullanan hastalarda; sklerostin plazma düzeyi ile HAQ skoru, DAS28-ESH skoru ve DAS28-CRP skoru arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki vardır ( $r=-0,388$   $p<0,001$ ;  $r=-0,358$   $p=0,001$ ;  $r=-0,330$   $p=0,002$ ).

#### **4.2. GRUPLARIN BİR YIL SONRAKİ VERİLERİ**

DMARD grubunda yer alan 85 hastanın 77 tanesi; TNF $\alpha$  grubunda yer alan 53 hastanın 48 tanesi 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların 1. yıl plazma kemik morfojen protein alt grupları ve inhibitörleri (noggin ve sklerostin) ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Hastaların 1. yıl takiplerinde hastalık aktiviteleri, klinik ve radyografik değerlendirmeleri de yapılmıştır.

DMARD grubunun, TNF $\alpha$  grubunun ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde toplam hasta grubunun başlangıçtaki (sırasıyla N=85, N=53, N=138) ve 1. yıldaki (sırasıyla N=77, N=48, N=125) klinik ve radyografik değerlendirme ölçütlerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Bazal ve 1. Yıl Ortalama ve Ortanca Değerleri

		Ortalama	Std. Dev.	Ortanca	Minimum	Maksimum
Hassas Eklem (bazal)	DMARD	6,04	6,98	3,00	0,00	28,00
	TNF	5,02	5,42	3,00	0,00	21,00
	Total	5,64	6,43	3,00	0,00	28,00
Hassas Eklem (1.yıl)	DMARD	5,62	6,39	3,00	0,00	23,00
	TNF	5,67	6,81	4,00	0,00	22,00
	Total	5,64	6,53	3,50	0,00	23,00
Şiş Eklem (bazal)	DMARD	,65	1,01	0,00	0,00	4,00
	TNF	,66	1,31	0,00	0,00	6,00
	Total	,65	1,13	0,00	0,00	6,00
Şiş Eklem (1.yıl)	DMARD	,43	1,02	0,00	0,00	6,00
	TNF	1,00	1,98	0,00	0,00	10,00
	Total	,65	1,49	0,00	0,00	10,00
Sedimentasyon (bazal) (mm/saat)	DMARD	20,44	15,72	16,00	1,00	87,00
	TNF	26,15	19,67	23,00	1,00	66,00
	Total	22,63	17,50	16,50	1,00	87,00
Sedimentasyon (1. yıl) (mm/saat)	DMARD	19,82	13,85	15,00	2,00	60,00
	TNF	26,85	18,25	21,00	3,00	70,00
	Total	22,52	15,98	17,00	2,00	70,00
CRP (bazal) (mg/L)	DMARD	11,70	26,85	4,50	1,00	222,90
	TNF	12,77	16,51	5,20	1,00	62,00
	Total	12,11	23,36	4,50	1,00	222,90
CRP (1.yıl) (mg/L)	DMARD	7,94	11,96	4,80	,10	85,60
	TNF	14,70	25,25	6,60	,20	134,00
	Total	10,57	18,51	5,15	,10	134,00
Ağrı Skoru (VAS bazal)	DMARD	24,94	20,33	20,00	0,00	80,00
	TNF	28,68	24,04	25,00	0,00	100,00
	Total	26,38	21,82	20,00	0,00	100,00
Ağrı Skoru (VAS 1.yıl)	DMARD	23,83	24,67	15,00	0,00	90,00
	TNF	31,02	30,77	20,00	0,00	100,00
	Total	26,63	27,31	20,00	0,00	100,00
Hastalık Aktivitesi (DAS28-ESH bazal)	DMARD	3,50	1,36	3,47	,56	6,53
	TNF	3,54	1,48	3,49	,21	6,68
	Total	3,52	1,40	3,47	,21	6,68
Hastalık Aktivitesi (DAS28-ESH 1.yıl)	DMARD	3,39	1,30	3,33	,49	6,50
	TNF	3,69	1,73	3,27	1,56	7,45
	Total	3,51	1,48	3,33	,49	7,45
Hastalık Aktivitesi (DAS28-CRP bazal)	DMARD	3,19	1,23	3,01	1,21	5,91
	TNF	3,18	1,35	3,04	1,21	6,70
	Total	3,19	1,27	3,03	1,21	6,70
Hastalık Aktivitesi (DAS28-CRP 1.yıl)	DMARD	3,01	1,28	2,96	,96	6,48
	TNF	3,25	1,74	3,02	,96	6,73
	Total	3,10	1,48	2,97	,96	6,73

**Tablo 5.** Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Bazal ve 1. Yıl Ortalama ve Ortanca Değerleri (Devam)

		Ortalama	Std. Dev.	Ortanca	Minimum	Maksimum
Sağlık Değerlendirme Skoru (HAQ bazal)	DMARD	0,61	0,59	0,37	0	2,37
	TNF	0,77	0,82	0,5	0	2,5
	Total	0,67	0,68	0,43	0	2,5
Sağlık Değerlendirme Skoru (HAQ 1.yıl)	DMARD	0,61	0,58	0,37	0	2,37
	TNF	0,73	0,73	0,56	0	2,62
	Total	0,66	0,64	0,37	0	2,62
Total Erozyon Skoru (bazal)	DMARD	14,1	13,854	9	0	71
	TNF	21,73	25,662	13	1	124
	Total	17,09	19,628	10,5	0	124
Total Erozyon Skoru (1.yıl)	DMARD	14,87	13,01	10,5	1	74
	TNF	20,73	24,691	12	3	129
	Total	17,17	18,602	11	1	129
Total Daralma Skoru (bazal)	DMARD	34,35	21,002	29	2	115
	TNF	42,86	27,111	36	7	132
	Total	37,69	23,853	31,5	2	132
Total Daralma Skoru (1.yıl)	DMARD	34,01	20,108	30	2	117
	TNF	42,62	26,437	36	7	135
	Total	37,38	23,071	31	2	135
Total Sharp Skoru (bazal)	DMARD	48,46	32,227	42	2	186
	TNF	64,61	50,631	49	10	256
	Total	54,79	41,04	45	2	256
Total Sharp Skoru (1.yıl)	DMARD	49,04	30,041	44	4	191
	TNF	63,33	48,916	48	11	264
	Total	54,63	38,972	46	4	264

Romatoid artritli hasta gruplarının (grup 1 ve 2) bazal ve 1. yıl takiplerinde ELISA yöntemi ile ölçülmüş olan plazma BMP2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, noggin ve sklerostin düzeylerinin ortalamaları, standart deviyasyonları, ortancaları ve minimum/maksimum değerleri ile DMARD ve TNF $\alpha$  kullanan hastalar tek bir grup (Ntoplam=125) olarak değerlendirildiğinde aynı proteinlerin düzeylerinin ortalamaları, standart deviyasyonları, ortancaları ve minimum/maksimum değerleri tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Bazal ve 1. Yıl Kemik Morfojen Protein Alt Grupları ile İnhibitörlerinin (noggin, sklerostin) Ortalama ve Ortanca Değerleri (ng/ml)

Proteinler (ng/ml)		Ortalama	Standart Deviyasyon	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>BMP2 (Bazal)</b>	DMARD	2,25	2,16	1,37	,01	7,74
	TNF	2,67	2,27	1,67	,05	7,93
	Toplam	2,41	2,20	1,48	,01	7,93
<b>BMP2 (1.yıl)</b>	DMARD	2,93	2,50	1,98	,71	8,00
	TNF	3,60	2,73	2,38	,77	8,00
	Toplam	3,19	2,60	2,03	,71	8,00
<b>BMP3 (Bazal)</b>	DMARD	16,64	6,63	17,71	1,10	37,03
	TNF	21,01	4,85	20,56	10,86	35,44
	Toplam	18,32	6,35	18,52	1,10	37,03
<b>BMP3 (1.yıl)</b>	DMARD	14,67	7,45	12,32	2,36	40,00
	TNF	18,82	12,06	12,71	6,54	40,00
	Toplam	16,26	9,66	12,40	2,36	40,00
<b>BMP4 (Bazal)</b>	DMARD	87,01	43,89	77,10	11,76	219,88
	TNF	70,24	46,91	59,17	,59	202,77
	Toplam	80,57	45,65	72,69	,59	219,88
<b>BMP4 (1. yıl)</b>	DMARD	97,24	69,58	60,67	21,49	240,00
	TNF	112,87	83,81	68,05	4,60	240,00
	Toplam	103,24	75,42	61,78	4,60	240,00
<b>BMP5 (Bazal)</b>	DMARD	3,56	1,74	3,09	,01	8,00
	TNF	2,19	1,59	1,34	1,05	6,34
	Toplam	3,04	1,81	2,57	,01	8,00
<b>BMP5 (1.yıl)</b>	DMARD	3,20	2,41	2,03	,88	8,00
	TNF	3,69	2,66	2,09	1,23	8,00
	Toplam	3,39	2,51	2,05	,88	8,00
<b>BMP6 (Bazal)</b>	DMARD	34,74	15,64	30,71	6,02	76,86
	TNF	25,16	14,60	21,20	1,67	63,56
	Toplam	31,06	15,90	27,17	1,67	76,86
<b>BMP6 (1.yıl)</b>	DMARD	36,74	26,01	27,79	7,07	150,00
	TNF	36,97	26,84	23,80	8,70	80,00
	Toplam	36,83	26,22	25,61	7,07	150,00
<b>BMP7 (Bazal)</b>	DMARD	5,14	2,49	4,83	,04	12,00
	TNF	3,60	2,54	3,05	,81	10,96
	Toplam	4,55	2,61	4,27	,04	12,00
<b>BMP7 (1.yıl)</b>	DMARD	3,70	3,15	2,55	,90	12,00
	TNF	4,75	3,97	2,65	1,22	12,00
	Toplam	4,11	3,51	2,55	,90	12,00



**Tablo 6.** Bazal ve 1. Yıl Kemik Morfojen Protein Alt Grupları ile İnhibitörlerinin (noggin, sklerostin) Ortalama ve Ortanca Değerleri (ng/ml) (Devam)

Proteinler (ng/ml)		Ortalama	Standart Deviyasyon	Ortanca	Minimum	Maksimum
BMP9 (Bazal)	DMARD	332,35	164,81	289,02	5,00	761,88
	TNF	215,33	209,29	111,16	56,89	800,00
	Toplam	287,41	191,17	253,17	5,00	800,00
BMP9 (1.yıl)	DMARD	249,40	220,55	160,42	48,70	800,00
	TNF	452,99	525,07	187,49	65,45	1500,00
	Toplam	327,58	379,73	166,67	48,70	1500,00
BMP14 (Bazal)	DMARD	4,50	2,86	3,64	,01	12,50
	TNF	2,86	2,46	1,59	1,10	10,35
	Toplam	3,87	2,82	3,26	,01	12,50
BMP14 (1.yıl)	DMARD	3,53	3,25	2,04	,65	12,00
	TNF	4,79	4,24	2,44	1,23	12,00
	Toplam	4,01	3,70	2,12	,65	12,00
Noggin (Bazal)	DMARD	53,05	24,60	54,60	1,00	130,00
	TNF	71,92	19,23	66,90	43,80	146,00
	Toplam	60,29	24,42	60,98	1,00	146,00
Noggin (1.yıl)	DMARD	45,26	44,51	29,14	19,56	200,00
	TNF	70,71	66,17	33,23	20,57	200,00
	Toplam	55,04	55,03	31,47	19,56	200,00
Sklerostin (Bazal)	DMARD	68,40	27,23	69,05	1,40	154,75
	TNF	85,80	20,68	82,30	49,85	149,15
	Toplam	75,08	26,25	76,50	1,40	154,75
Sklerostin (1.yıl)	DMARD	41,85	61,37	25,52	18,35	300,00
	TNF	82,42	92,38	47,43	13,49	300,00
	Toplam	57,43	77,04	27,33	13,49	300,00
Bazal DMARD Grubu (N=85) TNF Grubu (N=53) Toplam (N=138)				1. Yıl DMARD Grubu (N=77) TNF Grubu (N=48) Toplam (N=125)		
Kırmızı: Kontrol grubundan düşük Mavi: Kontrol grubundan yüksek						

**Kontrol grubunun ortalama ve ortanca değerlerine göre;**

1) **BMP2** --> DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında ayrı ayrı ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ve 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri daha **düşüktür**.

2) **BMP3** --> DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında ayrı ayrı ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ve 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri daha **yüksektir**.

3) **BMP4** --> DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında ayrı ayrı ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ve 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri daha **düşüktür**.

4) **BMP5** --> DMARD grubunun bazal ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile DMARD ve TNF grupları ile tüm hastalar tek grup olarak değerlendirildiğinde 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri daha **yüksektir**. TNF $\alpha$  grubunun ve tüm hastalar tek grup olarak değerlendirildiğinde bazal ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile 1. yıl DMARD, TNF $\alpha$  ve tüm hasta grubunun ortanca değerleri daha **düşüktür**.

5) **BMP6** --> DMARD grubunun bazal ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile DMARD ve TNF grupları ile tüm hastalar tek grup olarak değerlendirildiğinde 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri daha **yüksektir**. TNF $\alpha$  grubunun ve tüm hastalar tek grup olarak değerlendirildiğinde bazal ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile 1. yıl DMARD, TNF $\alpha$  ve tüm hasta grubunun ortanca değerleri daha **düşüktür**.

6) **BMP7** --> DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında ayrı ayrı ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ölçümlerinin ortalaması ve 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile TNF grubunun bazal ölçümlerinin ortancası daha **düşüktür**. DMARD grubunun ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde ölçümlerinin ortancası daha **yüksektir**.

7) **BMP9**--> DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında ayrı ayrı ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile 1. yıl ölçümlerinin ortanca değerleri ve DMARD grubu ile tüm hastaların 1. yıl ölçümlerinin ortalama değerleri daha **düşüktür**. TNF $\alpha$  grubunun 1. yıl ölçümlerinin ortalama değeri daha **yüksektir**.

8) **BMP14** --> DMARD grubunun bazal ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile TNF $\alpha$  grubunun 1. yıl ölçümlerinin ortalama değeri daha **yüksektir**. TNF $\alpha$  grubunun ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile DMARD grubunun ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri ile TNF $\alpha$  grubunun 1. yıl

ölçümlerinin ortanca değeri daha **düşüktür**.

9) Noggin --> DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında ayrı ayrı ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ve 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri daha **yüksektir**.

10) Sklerostin --> DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında ayrı ayrı ve tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde bazal ve 1. yıl ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri daha **yüksektir**.

DMARD ve TNF $\alpha$  gruplarında plazma kemik morfojen protein alt gruplarının ve inhibitörlerinin başlangıçtaki ve 1 yıl sonraki düzeylerinin karşılaştırması tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Hasta Gruplarında Plazma Kemik Morfojen Protein Alt Gruplarının ve İnhibitörlerinin Bazal ve 1. Yıl Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması (Test İstatistiği<sup>a)</sup>)

Gruplar		Z	p değeri
DMARD	<b>BMP2 (1.yıl) – BMP2 (bazal)</b>	-2.668 <sup>b</sup>	<b>,008</b>
	<b>BMP3 (1.yıl) – BMP3 (bazal)</b>	-2.615 <sup>c</sup>	<b>,009</b>
	BMP4 (1.yıl) – BMP4 (bazal)	-.140 <sup>b</sup>	,889
	BMP5 (1 yıl) – BMP5 (bazal)	-1.455 <sup>c</sup>	,146
	BMP6 (1.yıl) – BMP6 (bazal)	-.099 <sup>b</sup>	,921
	<b>BMP7 (1.yıl) – BMP7 (bazal)</b>	-4.396 <sup>c</sup>	<b>,000</b>
	<b>BMP9 (1.yıl) – BMP9 (bazal)</b>	-3.648 <sup>c</sup>	<b>,000</b>
	<b>BMP14 (1.yıl) – BMP14 (bazal)</b>	-2.856 <sup>c</sup>	<b>,004</b>
	<b>Noggin (1.yıl) – Noggin (bazal)</b>	-2.887 <sup>c</sup>	<b>,004</b>
	<b>Sklerostin (1.yıl) – Sklerostin (bazal)</b>	-5.740 <sup>c</sup>	<b>,000</b>
TNF $\alpha$	<b>BMP2 (1.yıl) – BMP2 (bazal)</b>	-3.005 <sup>b</sup>	<b>,003</b>
	BMP3 (1.yıl) – BMP3 (bazal)	-1.328 <sup>c</sup>	,184
	<b>BMP4 (1.yıl) – BMP4 (bazal)</b>	-3.836 <sup>b</sup>	<b>,000</b>
	<b>BMP5 (1.yıl) – BMP5 (bazal)</b>	-4.626 <sup>b</sup>	<b>,000</b>
	<b>BMP6 (1.yıl) – BMP6 (bazal)</b>	-2.380 <sup>b</sup>	<b>,017</b>
	BMP7 (1.yıl) – BMP7 (bazal)	-1.923 <sup>b</sup>	,054
	<b>BMP9 (1.yıl) – BMP9 (bazal)</b>	-3.939 <sup>b</sup>	<b>,000</b>
	<b>BMP14 (1.yıl) – BMP14 (bazal)</b>	-4.246 <sup>b</sup>	<b>,000</b>
	Noggin (1.yıl) – Noggin (bazal)	-1.621 <sup>c</sup>	,105
	<b>Sclerostin (1.yıl) – Sclerostin (bazal)</b>	-2.800 <sup>c</sup>	<b>,005</b>

a. Wilcoxon Signed Ranks Test b. Based on negative ranks. c. Based on positive ranks.

### **DMARD grubunda;**

a) 1. yıl ile bazal ölçümler karşılaştırıldığında **BMP2, 3, 7, 9, 14 ile noggin ve sklerostin** düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

b) 1. yıl ile bazal ölçümler karşılaştırıldığında **BMP4, 5 ve 6** düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

c) **1. yıl ölçümlerindeki BMP2** düzeylerinin ortanca değeri başlangıç düzeylerinin ortanca değerinden istatistiksel anlamlı olarak daha **yüksektir (p=0,008)**.

d) **1. yıl ölçümlerindeki BMP3, 7, 9, 14, noggin ve sklerostin** düzeylerinin ortanca değeri başlangıç düzeylerinin ortanca değerinden istatistiksel anlamlı olarak daha **düşüktür (sırasıyla p=0,009, p<0,001, p<0,001, p=0,004, p=0,004, p<0,001)**.

DMARD grubunun 1. yıl ölçümlerinde saptanan BMP2, 3, noggin ve sklerostin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun ölçüm düzeylerinin ortanca değerlerine yaklaşmaktadır.

### **TNF $\alpha$ grubunda;**

a) 1. yıl ile bazal ölçümler karşılaştırıldığında **BMP2, 4, 5, 6, 9, 14 ve sklerostin** düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

b) 1. yıl ile bazal ölçümler karşılaştırıldığında **BMP3, 7 ve noggin** düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

c) **1. yıl ölçümlerindeki BMP2, 4, 5, 6, 9, 14** düzeylerinin ortanca değeri başlangıç düzeylerinin ortanca değerinden istatistiksel anlamlı olarak daha **yüksektir (sırasıyla p=0,003, p<0,001, p<0,001, p=0,017, p<0,001, p<0,001)**.

d) **1. yıl ölçümlerindeki sklerostin** düzeyinin ortanca değeri başlangıç düzeyinin ortanca değerinden istatistiksel anlamlı olarak daha **düşüktür (p=0,005)**.

TNF $\alpha$  grubunun 1. yıl ölçümlerinde saptanan BMP2, 4, 5, 6, 9, 14 ve sklerostin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun ölçüm düzeylerinin ortanca

değerlerine yaklaşmaktadır.

DMARD ve TNF $\alpha$  hasta gruplarında klinik değerlendirme ölçütlerinin (ağrı skoru, hastalık aktivitesi, sağlık değerlendirme anket skoru, sedimentasyon, CRP, hassas ve şiş eklem sayıları) ve radyografik değerlendirme ölçütlerinin başlangıçta ve 1. yıldaki değerlerinin karşılaştırılması tablo 8'de gösterilmiştir. DMARD grubunda, başlangıç düzeyine göre 1. yıl değerlendirmesindeki CRP düzeyindeki artış istatistiksel anlamlı olarak farklı ( $p=0.047$ ) olup diğer klinik değerlendirme ölçütleri açısından başlangıç ve 1. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. TNF $\alpha$  grubunda klinik değerlendirme ölçütleri açısından başlangıç ve 1. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

Her iki hasta grubunda ve tüm hastalarda total erozyon, total eklem aralığında daralma ve total sharp skorları bakımından başlangıç ve 1. yıl değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

**Tablo 8.** Hasta Gruplarında Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Bazal ve 1. Yıl Düzeylerinin Karşılaştırılması (Test İstatistiği<sup>a</sup>)

Gruplar	Değerlendirme Ölçütleri	Z	p değeri
DMARD	Ağrı Skoru (VAS 1.yıl – VAS bazal)	-0.710 <sup>c</sup>	,478
	Hastalık Aktivitesi (DAS28 ESH 1.yıl – DAS28 ESH bazal)	-0.401 <sup>c</sup>	,688
	Hastalık Aktivitesi (DAS28 CRP 1.yıl – DAS28 CRP bazal)	-1.117 <sup>c</sup>	,264
	Sağlık Değerlendirme Skoru (HAQ 1.yıl – HAQ bazal)	-,244 <sup>c</sup>	,807
	Sedimentasyon (1.yıl) – Sedimentasyon (bazal)	-.615 <sup>b</sup>	,538
	<b>C-Reaktif Protein (CRP 1.yıl – CRP bazal)</b>	<b>-1.983<sup>c</sup></b>	<b>,047</b>
	Hassas Eklem (1.yıl) – Hassas Eklem (bazal)	-.036 <sup>c</sup>	,971
	Şiş Eklem (1.yıl) – Şiş Eklem (bazal)	-1.391 <sup>c</sup>	,164
	<b>Total Erozyon Skoru (1.yıl) – Total Erozyon Skoru (bazal)</b>	<b>-6,206<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>
	<b>Total Daralma Skoru (1.yıl) – Total Daralma Skoru (bazal)</b>	<b>-3,656<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>
	<b>Total Sharp Skoru (1.yıl) – Total Sharp Skoru (bazal)</b>	<b>-6,127<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>

**Tablo 8.** Hasta Gruplarında Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Bazal ve 1. Yıl Düzeylerinin Karşılaştırılması (Test İstatistiği<sup>a</sup>) (Devam)

Gruplar	Değerlendirme Ölçütleri	Z	P değeri
TNF $\alpha$	Ağrı Skoru (VAS 1.yıl – VAS bazal)	-1.078 <sup>b</sup>	,281
	Hastalık Aktivitesi (DAS28 ESH 1.yıl – DAS28 ESH bazal)	-.907 <sup>b</sup>	,364
	Hastalık Aktivitesi (DAS28 CRP 1.yıl – DAS28 CRP bazal)	-.757 <sup>b</sup>	,449
	Sağlık Değerlendirme Skoru (HAQ 1.yıl – HAQ bazal)	-,763 <sup>b</sup>	,445
	Sedimentasyon (1.yıl) – Sedimentasyon (bazal)	-.158 <sup>b</sup>	,875
	C-Reaktif Protein (CRP 1.yıl – CRP bazal)	-1.249 <sup>c</sup>	,212
	Hassas Eklem (1.yıl) – Hassas Eklem (bazal)	-.829 <sup>b</sup>	,407
	Şiş Eklem (1.yıl) – Şiş Eklem (bazal)	-1.832 <sup>b</sup>	,067
	<b>Total Erozyon Skoru (1.yıl) – Total Erozyon Skoru (bazal)</b>	<b>-4,425<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>
	<b>Total Daralma Skoru (1.yıl) – Total Daralma Skoru (bazal)</b>	<b>-4,789<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>
	<b>Total Sharp Skoru (1.yıl) – Total Sharp Skoru (bazal)</b>	<b>-5,209<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>

a. Wilcoxon Signed Ranks Test b. Based on negative ranks. c. Based on positive ranks

**Tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde** bazal ve 1. yıl kemik morfojen protein plazma düzeyleri ile klinik ve radyografik değerlendirme ölçütlerinin karşılaştırması tablo 9'da gösterilmiştir. Buna göre **BMP2, 3, 4, 7, noggin ve sklerostin düzeylerinin başlangıçtaki ve 1. yıl takiplerindeki düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.** Klinik değerlendirme ölçütlerinden ise sadece CRP düzeyinin başlangıç ve 1. yıl düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ve **1. yıl CRP** düzeylerinin ortancası bazal düzeylerin ortancasından daha **yüksektir (p=0,21)**. Radyografik değerlendirme ölçütlerinin tümünde başlangıç ve 1. yıl düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

**Tablo 9.** Tüm Hastalar Tek Bir Grup Olarak Değerlendirildiğinde Bazal ve 1. Yıl Kemik Morfojen Protein Plazma Düzeyleri ile Klinik ve Radyografik Değerlendirme Ölçütlerinin Karşılaştırılması (Test İstatistiği<sup>a)</sup>)

	Z	p değeri
<b>BMP2 (1.yıl) – BMP2 (bazal)</b>	-3.919 <sup>b</sup>	<b>,000</b>
<b>BMP3 (1.yıl) – BMP3 (bazal)</b>	-3.034 <sup>c</sup>	<b>,002</b>
<b>BMP4 (1.yıl) – BMP4 (bazal)</b>	-2.298 <sup>b</sup>	<b>,022</b>
BMP5 (1.yıl) – BMP5 (bazal)	-1.299 <sup>b</sup>	,194
BMP6 (1. yıl) – BMP6 (bazal)	-1.595 <sup>b</sup>	,111
<b>BMP7 (1. yıl) – BMP7 (bazal)</b>	-2.849 <sup>c</sup>	<b>,004</b>
BMP9 (1.yıl) – BMP9 (bazal)	-.568 <sup>c</sup>	,570
BMP14 (1.yıl) – BMP14 (bazal)	-.144 <sup>c</sup>	,885
<b>Noggin (1.yıl)- Noggin (bazal)</b>	-3.276 <sup>c</sup>	<b>,001</b>
<b>Sklerostin (1.yıl) – Sklerostin (bazal)</b>	-6.168 <sup>c</sup>	<b>,000</b>
Ağrı Skoru (VAS 1.yıl – VAS bazal)	-.183 <sup>b</sup>	,855
Hastalık Aktivitesi (DAS28 ESH 1.yıl – DAS28 ESH bazal)	-.220 <sup>b</sup>	,826
Hastalık Aktivitesi (DAS28 CRP 1.yıl – DAS28 CRP bazal)	-.378 <sup>c</sup>	,705
Sağlık Değerlendirme Skoru (HAQ 1.yıl – HAQ bazal)	-,185 <sup>b</sup>	,853
Sedimentasyon (1.yıl) – Sedimentasyon (bazal)	-.554 <sup>b</sup>	,580
<b>C-Reaktif Protein (CRP 1.yıl – CRP bazal)</b>	-2.313 <sup>c</sup>	<b>,021</b>
Hassas Eklem (1.yıl) – Hassas Eklem (bazal)	-.512 <sup>b</sup>	,608
Şiş Eklem (1.yıl) – Şiş Eklem (bazal)	-.347 <sup>b</sup>	,728
<b>Total Erozyon Skoru (1.yıl) – Total Erozyon Skoru (bazal)</b>	<b>-7,594<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>
<b>Total Daralma Skoru (1.yıl) – Total Daralma Skoru (bazal)</b>	<b>-6,007<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>
<b>Total Sharp Skoru (1.yıl) – Total Sharp Skoru (bazal)</b>	<b>-8,031<sup>b</sup></b>	<b>,000</b>
a. Wilcoxon Signed Ranks Test b. Based on negative ranks c. Based on positive ranks.		

**1. yıl ölçümlerindeki BMP2** düzeyinin ortanca değeri başlangıç düzeyinin ortanca değerinden istatistiksel anlamlı olarak daha **yüksektir (p<0.001)**. **1. yıl ölçümlerindeki BMP3, 4, 7, noggin ve sklerostin** düzeylerinin ortanca değerleri başlangıç düzeylerinin ortanca değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak daha **düşüktür (sırasıyla p=0,02, p=0,022,**

**p=0,004, p=0,001, p<0,001).**

BMP alt grup ve inhibitörlerinin 1. yıl plazma düzeylerinin gruplararası ikili karşılaştırılmaları tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırması (1. Yıl)

<b>Dunn Testi Sonuçları (Düzeltilmiş p değerleri)</b>			
	<b>Kontrol-DMARD</b>	<b>Kontrol-TNF<math>\alpha</math></b>	<b>DMARD-TNF<math>\alpha</math></b>
<b>BMP2</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>	0,386
<b>BMP3</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	1
<b>BMP4</b>	<b>0,003</b>	0,129	1,000
<b>BMP5</b>	<b>0,038</b>	0,823	0,845
<b>BMP7</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,557
<b>BMP9</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,153
<b>BMP14</b>	<b>0,001</b>	0,275	0,353
<b>Noggin</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,425
<b>Sklerostin</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>

#### **4.3. BAŞLANGIÇ VE 1. YIL SONUNDAKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ İLE BMP ALT GRUP VE İNHİBİTÖRLERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR**

DMARD grubundaki hastaların başlangıçtaki klinik değerlendirme ölçütleri, yaşları, tanı aldıkları süreleri ve total erozyon skorları ile BMP alt grup ve inhibitörlerinin plazma düzeyleri arasındaki korelasyon tablo 11'de gösterilmiştir.



**Tablo 11. DMARD Grubunun Başlangıç Değerlendirme Ölçütleri ile BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon**

		BMP2	BMP3	BMP4	BMP5	BMP6	BMP7	BMP9	BMP14	Noggin	Sklerostin
Tanı Süresi	r	-0,086	-0,015	0,028	-0,048	-0,027	0,082	-0,032	-0,124	-0,031	-0,122
	p	0,433	0,893	0,798	0,662	0,804	0,455	0,772	0,258	0,781	0,264
Yaş	r	<b>-,371**</b>	-0,192	-0,069	<b>-,282**</b>	<b>-,297**</b>	<b>-,312**</b>	<b>-,240*</b>	-0,168	-0,07	<b>-,221*</b>
	p	<b>0</b>	0,078	0,533	<b>0,009</b>	<b>0,006</b>	<b>0,004</b>	<b>0,027</b>	0,124	0,523	<b>0,042</b>
Hassas Eklem	r	<b>-,246*</b>	-0,184	-0,001	<b>-,278*</b>	-0,185	<b>-,224*</b>	-0,179	<b>-,237*</b>	-0,088	<b>-,328**</b>
	p	<b>0,023</b>	0,093	0,995	<b>0,01</b>	0,089	<b>0,039</b>	0,102	<b>0,029</b>	0,424	<b>0,002</b>
Şiş Eklem	r	-0,152	-0,157	0,045	-0,061	-0,016	-0,032	0,031	-0,025	-0,007	-0,209
	p	0,165	0,151	0,682	0,58	0,883	0,769	0,78	0,823	0,949	0,055
Sedimentasyon	r	-0,03	-0,09	0,118	-0,124	-0,034	-0,062	-0,052	-0,121	-0,056	<b>-,234*</b>
	p	0,783	0,411	0,284	0,257	0,757	0,572	0,638	0,269	0,609	<b>0,031</b>
CRP	r	-0,045	-0,04	0,087	0	0,083	0,04	0,098	0,012	-0,011	-0,125
	p	0,684	0,717	0,431	0,998	0,45	0,716	0,372	0,913	0,922	0,255
Ağrı (VAS)	r	-0,174	0,024	0,096	-0,134	-0,048	-0,07	-0,103	-0,1	-0,029	<b>-,225*</b>
	p	0,112	0,827	0,382	0,221	0,664	0,527	0,349	0,363	0,794	<b>0,038</b>
DAS28 ESH	r	<b>-,236*</b>	-0,143	0,055	<b>-,259*</b>	-0,145	-0,19	-0,149	<b>-,216*</b>	-0,097	<b>-,358**</b>
	p	<b>0,03</b>	0,193	0,619	<b>0,017</b>	0,184	0,081	0,173	<b>0,047</b>	0,379	<b>0,001</b>
DAS28 CRP	r	<b>-,257*</b>	-0,145	0,029	<b>-,236*</b>	-0,117	-0,165	-0,125	-0,192	-0,069	<b>-,330**</b>
	p	<b>0,018</b>	0,186	0,795	<b>0,03</b>	0,285	0,132	0,255	0,078	0,53	<b>0,002</b>
HAQ	r	<b>-,294**</b>	-0,116	0,056	<b>-,218*</b>	-0,155	<b>-,223*</b>	-0,184	<b>-,254*</b>	-0,134	<b>-,372**</b>
	p	<b>0,006</b>	0,29	0,613	<b>0,045</b>	0,157	<b>0,04</b>	0,091	<b>0,019</b>	0,222	<b>0</b>
Erozyon	r	-0,113	-0,031	0,195	-0,052	-0,025	-0,032	-0,041	-0,136	-0,081	<b>-,232*</b>
	p	0,322	0,789	0,085	0,65	0,824	0,781	0,72	0,232	0,478	<b>0,04</b>
Daralma	r	-0,172	-0,092	-0,037	-0,081	-0,013	0,007	-0,066	-0,169	-0,012	-0,141
	p	0,13	0,421	0,744	0,475	0,912	0,954	0,561	0,136	0,919	0,215
Sharp	r	-0,189	-0,057	0,029	-0,097	-0,04	-0,018	-0,094	-0,189	-0,054	-0,179
	p	0,096	0,619	0,801	0,393	0,729	0,877	0,41	0,096	0,638	0,115

### DMARD grubunda (bazal);

- 1) Yaş ile BMP2, 5, 6, 7, 9 ve sklerostin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 2) Hassas eklem sayısı ile BMP2, 5, 7, 14 ve sklerostin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 3) Hastalık aktivite skorlarından DAS28 ESH ile BMP 2, 5, 14 ve sklerostin arasında; DAS28 CRP ile BMP2, 5 ve sklerostin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır.

- 4) Sağlık değerlendirme anket skoru (HAQ) ile BMP2, 5, 7, 14 ve sklerostin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 5) Radyografik değerlendirme ölçütlerinden total erozyon skoru ile sklerostin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 6) Sklerostin ile sedimentasyon ve ağrı skoru (VAS) arasında da istatistiksel anlamlı ilişki vardır.

#### **DMARD grubunda (1. yıl);**

Hassas ve şiş eklem sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeyleri, ağrı, hastalık aktivitesi, sağlık değerlendirme anketi ve radyografik değerlendirme ölçütleri ile BMP alt grupları ve inhibitörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

#### **TNF $\alpha$ grubunda (bazal);**

Tanı süresi, yaş, hassas ve şiş eklem sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeyleri, ağrı, hastalık aktivitesi, sağlık değerlendirme anketi ve radyografik değerlendirme ölçütleri ile BMP alt grupları ve inhibitörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

#### **TNF $\alpha$ grubunda (1. yıl);**

Hassas eklem sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeyleri, ağrı, hastalık aktivitesi, sağlık değerlendirme anketi ve ve radyografik değerlendirme ölçütleri ile BMP alt grupları ve inhibitörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Şiş eklem sayısı ile BMP6 ve noggin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ( $r=-0,297$   $p=0,04$ ,  $r=-0,286$   $p=0,048$ ).

#### **Tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde (bazal);**

Hastaların başlangıçtaki klinik değerlendirme ölçütleri, yaşları, tanı aldıkları süreleri ve ve radyografik değerlendirme ölçütleri ile BMP alt grup ve inhibitörlerinin plazma düzeyleri arasındaki korelasyon tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Tüm Hastaların Başlangıç Değerlendirme Ölçütleri ile BMP Alt Grup ve İnhibitörlerinin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

		BMP2	BMP3	BMP4	BMP5	BMP6	BMP7	BMP9	BMP14	Noggin	Sklerostin
Tanı Süresi	r	-0,015	0,042	-0,051	-0,134	-0,107	-0,04	-0,117	<b>-,178*</b>	0,081	-0,009
	p	0,861	0,627	0,555	0,118	0,211	0,639	0,171	<b>0,037</b>	0,348	0,919
Yaş	r	<b>-,284**</b>	-0,156	-0,037	-0,142	<b>-,188*</b>	<b>-,185*</b>	-0,146	-0,097	-0,118	-0,129
	p	<b>0,001</b>	0,067	0,663	0,096	<b>0,027</b>	<b>0,03</b>	0,087	0,259	0,168	0,133
Hassas Eklem	r	<b>-,174*</b>	-0,134	0,015	-0,121	-0,083	-0,105	-0,05	-0,11	-0,063	<b>-,250**</b>
	p	<b>0,041</b>	0,117	0,865	0,159	0,332	0,222	0,56	0,201	0,461	<b>0,003</b>
Şiş Eklem	r	-0,096	-0,111	0,047	0,025	0,019	0,034	0,065	0,043	0,001	-0,16
	p	0,261	0,194	0,585	0,767	0,825	0,691	0,446	0,613	0,986	0,06
Sedimentasyon	r	-0,068	0,03	0,059	-0,09	-0,048	-0,067	-0,048	-0,085	-0,01	-0,112
	p	0,428	0,731	0,493	0,294	0,579	0,437	0,573	0,321	0,91	0,191
CRP	r	-0,078	0,066	0,084	0,011	0,038	0,028	0,054	0,032	0,014	-0,11
	p	0,361	0,444	0,328	0,894	0,655	0,741	0,526	0,714	0,868	0,2
Ağrı (VAS)	r	-0,093	0,051	0,056	-0,075	-0,037	-0,02	-0,042	-0,047	0,019	-0,117
	p	0,277	0,55	0,513	0,379	0,67	0,815	0,621	0,585	0,821	0,17
DAS28 ESH	r	-0,163	-0,069	0,037	-0,121	-0,077	-0,084	-0,047	-0,097	-0,039	<b>-,236**</b>
	p	0,056	0,422	0,664	0,158	0,37	0,326	0,584	0,256	0,646	<b>0,005</b>
DAS28 CRP	r	<b>-,177*</b>	-0,074	0,039	-0,093	-0,048	-0,057	-0,019	-0,067	-0,036	<b>-,234**</b>
	p	<b>0,038</b>	0,386	0,647	0,278	0,58	0,507	0,825	0,437	0,674	<b>0,006</b>
HAQ	r	<b>-,198*</b>	-0,087	0,022	-0,081	-0,074	-0,089	-0,075	-0,126	-0,077	<b>-,204*</b>
	p	<b>0,02</b>	0,31	0,794	0,342	0,386	0,299	0,385	0,139	0,372	<b>0,016</b>
Erozyon	r	-0,113	-0,049	0,051	-0,127	-0,1	-0,107	-0,105	-0,156	-0,025	-0,133
	p	0,2	0,579	0,566	0,15	0,256	0,226	0,234	0,075	0,774	0,133
Daralma	r	-0,076	0,007	-0,01	-0,106	-0,036	-0,067	-0,08	-0,123	0,063	-0,011
	p	0,393	0,935	0,911	0,229	0,685	0,452	0,365	0,165	0,474	0,904
Sharp	r	-0,115	-0,002	-0,006	-0,134	-0,077	-0,094	-0,114	-0,153	0,025	-0,056
	p	0,194	0,979	0,948	0,128	0,382	0,29	0,195	0,082	0,776	0,528

- 1) Tanı aldıkları süre ile BMP14 arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 2) Yaş ile BMP2, 6 ve 7 arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 3) Hassas eklem sayısı ile BMP2 ve sklerostin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 4) Hastalık aktivite skorlarından DAS28 ESH ile sklerostin arasında; DAS28 CRP ile BMP2 ve sklerostin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır.

- 4) Sağlık değerlendirme anket skoru (HAQ) ile BMP2 ve sklerostin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır.
- 5) şiş eklem sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeyleri, ağrı skoru (VAS) ve radyografik değerlendirme ölçütleri ile BMP alt grup ve inhibitörleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktur.

**Tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde (1. Yıl);**

Hassas ve şiş eklem sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeyleri, ağrı, hastalık aktivitesi, sağlık değerlendirme anketi ve radyografik değerlendirme ölçütleri ile BMP alt grupları ve inhibitörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma romatoid artritli hastalarda BMP alt gruplarının ve inhibitörlerinin plazma düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve bu düzeylerin 1 yıl arayla değerlendirilip hastalık aktivitesi, klinik ve radyografik değerlendirme ölçütleri ile arasında korelasyon olup olmadığının incelendiği ilk klinik çalışmadır.

Çalışmanın hipotezinde RA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre BMP 2-4-5-6-7-9-14 proteinlerinin düşük; BMP antagonistlerinden BMP3, noggin ve sclerostin proteinlerinin ise yüksek olması beklenmekteydi.

Çalışmada BMP alt grup ve inhibitörlerinin başlangıç plazma düzeyleri sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DMARD tedavisi alan hastalarda BMP2 ve BMP4 düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken BMP3, noggin ve sklerostin düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. BMP alt grup ve inhibitörlerinin 1. yıl plazma düzeyleri sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DMARD tedavisi alan hastalarda BMP2, BMP4, BMP7, BMP9, BMP14 düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken BMP3, BMP5, noggin ve sklerostin düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Bu 1 yıl süren takip çalışmasında başlangıçta kontrol grubu ile benzer düzeyde olan BMP7, BMP9 ve BMP14'ün çalışma hipotezinde belirtildiği gibi RA hastalarında düşük bulunması BMP2 ve BMP4'ün hastalık başladıktan hemen sonra; BMP7, BMP9 ve BMP14'ün ise hastalığın ilerleyen aşamalarındaki mekanizmalarda rol aldığı düşünülenilir. Hipotezde de beklendiği şekilde çalışmada BMP inhibitörü olan BMP3, noggin ve sklerostin düzeyleri hem başlangıçta hem de 1.yıl takip değerlendirmesinde RA hastalarında daha yüksek bulunmuştur.

Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu klinik çalışmada 40 ankilozan spondilit, 40 RA ve 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş olup RA hastalarının bazal serum BMP2 düzeylerinin ortalaması kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. RA hasta ve kontrol grubu

arasında BMP4 ve BMP7 düzeylerinin ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış. Park ve arkadaşlarının çalışmasında RA hastalarının tamamı DMARD tedavisi alırken bu çalışmadan farklı olarak içlerinden 12 tanesi kemik metabolizmasını etkilediği bilinen glukokortikoid kullanıyormuş. Aynı zamanda hastalar bu çalışmadan daha genç ve hastalık süreleri de daha kısa olmakla birlikte hasta sayısı bu çalışmadan daha azdır (32).

TNF $\alpha$  tedavisi alan hastalarda ise başlangıç BMP2, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP9 ve BMP14 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken BMP3, noggin ve sklerostin düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. TNF $\alpha$  tedavisi alan hastaların 1. yıl plazma düzeyleri sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise BMP2, BMP7 ve BMP9 düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken BMP3, noggin ve sklerostin düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Başlangıçta ve 1. yılda BMP inhibitörleri RA hastalarında daha yüksektir. Başlangıçta BMP4, BMP 5, BMP6 ve BMP14 kontrol grubundan düşük olmasına rağmen 1 yıl sonra kontrol grubuyla benzer düzeye gelmeleri bu proteinlerin TNF $\alpha$  tedavisine yanıt olarak normal düzeye ulaştıklarını düşündürmektedir. Ayrıca bu proteinler hastalığın erken aşamalarındaki mekanizmalarda da rol alıyor olabilirler.

RA hastalarının (DMARD ve glukokortikoid kullanan 49 hasta) sağlıklı kontrollerle (N=25) kıyaslandığında periferdeki kan hücrelerinde (kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak) BMP4 ve BMP6 ekspresyonunun RA hastalarında düşük olduğu bulunmuş. BMP4 ile RA hastalık aktivitesi arasında da bu çalışmadakiyle benzer şekilde negatif ilişki olduğu bildirilmiş. Çalışmaya 65 yaşın üstündeki hastalar da dahil edilmiş. Aynı çalışmada 65 yaşından küçük hastaların (N=25) yaş ortalaması bu çalışmadakine benzer iken Grcevic ve arkadaşlarının çalışmasında 65 yaşından küçük RA hastalarının DAS28 skoru (ortalama 5,6) bu çalışmadan daha yüksektir. Metotreksat kullanan hastalarda da BMP2 ekspresyonu kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (25). Bu tez çalışmasında ise hem DMARD hem TNF $\alpha$  tedavisi alan gruplarda BMP2 düzeyi daha düşük

saptanmıştır.

Tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde başlangıç plazma düzeyleri sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BMP2, BMP4, BMP5, BMP6, BMP9, BMP14 düzeyleri daha düşük iken; BMP3, BMP7, noggin ve sklerostin düzeyleri daha yüksektir. 1. yıl plazma düzeyleri ise sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BMP2, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP9, BMP14 düzeyleri daha düşük iken; BMP3, noggin ve sklerostin düzeyleri daha yüksektir.

DMARD tedavisi alan hastalarda 1. yıldaki BMP3, BMP7, BMP9, BMP14, noggin ve sklerostin düzeyleri başlangıç düzeylerinden istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken 1. yıl BMP2 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak başlangıç düzeyinden daha yüksektir. TNF $\alpha$  tedavisi alan hastalarda ise 1. yıl sklerostin düzeyi başlangıç düzeyinden istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken; 1. yıl BMP2, BMP4, BMP5, BMP6, BMP9, BMP14 düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak başlangıç düzeylerinden daha yüksektir. Bu sonuçlar hastalığın tedavisi ile düşük olan BMP alt gruplarının düzeylerinin 1. yıl değerlendirmesinde yükselerek kontrol grubunun değerlerine yaklaştığını; aksine yüksek olan inhibitörlerin ise 1. yılda düzeylerinin azalarak kontrol grubuna yaklaştığını göstermektedir.

Tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde 1. yıldaki BMP3, BMP4, BMP7, noggin ve sklerostin düzeyleri başlangıç düzeylerinden istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken 1. yıl BMP2 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak başlangıç düzeyinden daha yüksektir.

Klinik çalışmalarda BMP sinyal yolağı ile iskelet hastalıklarındaki inflamatuvar sürecin ilişkili olduğu gösterilmiştir (33). Lories ve arkadaşları tarafından RA hastalarının artritli eklemlerinin sinoviyumunda BMP2 ve BMP6 ekspresyonunun olduğu ve bu ekspresyonun TNF $\alpha$  ve interlökin-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerle arttığı gösterilmiştir. BMP sinyal yolağı artritte kırık ve kemik iyileşmesinin yanısıra inflame sinoviyal dokuda bulunan fibroblast benzeri sinovisit popülasyonunun düzenlenmesinde (BMP2

apoptotik, BMP6 anti-apoptotik) de rol oynuyor olabilir. (23).

Bramlage ve arkadaşları BMP4 ve BMP5 ekspresyonunun RA hastalarının sinoviyal dokusunda azaldığını göstermişlerdir (16). Takahashi ve arkadaşları BMP7'nin, sıçanda artrit varlığında inflamasyonu baskılayarak kıkırdak dejenerasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (34).

Başlangıç değerlendirmesine göre DMARD grubunda hassas ve şiş eklem sayılarının ortalaması 1. yılda daha düşük; aksine TNF $\alpha$  kullanan hastalarda hassas ve şiş eklem sayılarının ortalamaları 1. yılda daha yüksektir. CRP düzeylerinin ise tedavi ile azalması beklenirken DMARD, TNF $\alpha$  gruplarında ve tüm hastalarda CRP düzeylerinin ortancası 1. yılda daha yüksek olup bu artış DMARD kullanan hastalarda ve tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlıdır.

Başlangıç değerlendirmesinde DMARD tedavisi alan hastaların hassas eklem sayıları daha yüksek olup (istatistiksel anlamlı farklılık olmasa da) hassas eklem sayısı ile BMP2, BMP5, BMP7, BMP14 ve sklerostin düzeyleri arasında başlangıçta istatistiksel anlamlı ilişki vardır. 1. yılda hassas eklem sayısında düşüş olmakla birlikte bu proteinler ile mevcut olan ilişki birinci yılda saptanmamıştır. TNF $\alpha$  kullanan hastaların hem başlangıçta hem de 1. yılda bakılan proteinler ile hassas eklem sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar ışığında BMP2, BMP5, BMP7, BMP14 hastalığın erken aşamasındaki (henüz TNF $\alpha$  ilaçlarının başlanmadığı) mekanizmalarda rol alırken; hastalığın ilerleyen aşamalarındaki mekanizmalarda rol almıyor olabilirler.

Verschueren ve arkadaşları RA hastalarına antiromatizmal tedaviden önce ve sonra sinoviyal biyopsi yaptıktan sonra sinoviyal dokuda BMP sinyal yolağının aktivasyonunu ve inflamasyonun derecesini araştırmışlar. Antiromatizmal tedavinin (DMARD) sinoviyumda inflamasyonu azalttığı halde sinoviyumdaki BMP aktivasyonu üzerine DMARD tedavisinin etkisinin olmadığı sonucuna varmışlar. Ayrıca BMP regülasyonunun bir kısmının inflamasyondan bağımsız olduğu ve sinoviyumun hemostazı ile sinoviyal patoloji ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (26).



DMARD tedavisi alan hastaların başlangıçta BMP2, BMP5, BMP14 ve sklerostin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve HAQ skorları arasında; BMP7 ile HAQ skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır. BMP2, BMP5, BMP7, BMP14 ve sklerostin düzeyleri ile uzun hastalık süresinin olduğu TNF $\alpha$  kullanan hastalarda bu ilişkinin olmaması bu proteinlerin yine hastalığın erken aşamalarında rol aldığını düşündürmektedir.

İn vitro olarak TNF $\alpha$ 'nın BMP2-uyarılmış alkalen fosfataz aktivitesini inhibe ettiği ve BMP proteinlerinin kullandığı Smad sinyalini Ras/Rho/MAPK yolağı üzerinden inhibe ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (35, 36). Eguchi ve arkadaşları tarafından in vivo olarak sistemik ya da lokal etanersept uygulamasının sistematik yan etkiye neden olmaksızın BMP aracılı kemik oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (37).

Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu klinik çalışmada RA hastalarında BMP2, BMP4 ve BMP7 serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi (DAS28 ve Larsen skorları) arasında korelasyon saptanmamıştır (32).

Çalışmada DMARD tedavisi alan hastaların total erozyon skoru ile başlangıç sklerostin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır. Sklerostin BMP2, BMP4, BMP6 ve BMP7'yi antogonize eder (22). Sklerostin osteositlerden eksprese olarak Wnt-aracılı kemik formasyonunu engeller (38). Sklerostin Wnt-uyarılmış kemik oluşumunu engelleyerek dolaylı yoldan BMP-aracılı kemik oluşumunu etkilemektedir (39). Osteoartrit ve ankilozan spondilitte sklerostin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak azalmışken RA hastalarının osteositlerinin büyük çoğunluğunda sklerostin pozitif ve düşük serum sklerostin düzeyinin ankilozan spondilitli hastalarda yeni sindesmofit oluşumuyla ilişkili olduğu Appel ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. (38). Beyer ve Schett tarafından romatoid artritte görülen lokal erozyonların sklerostinin inhibe edilmesiyle önlenebileceği belirtilmiştir (40).

Swierkot ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada metotreksat tedavisi altındaki serum osteoprotegerin (OPG), RANKL, Dkk-1 ve sklerostin düzeylerini RA hastalarında (30 kadın) ve kontrol grubunda (12 kişi) ölçmüşler. Metotreksat tedavisinden önce ve sonra bakılmış olan serum

sklerostin düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış. Hasta ve kontrol gruplarında serum sklerostin konsantrasyonu benzer bulunmuş (41).

TNF $\alpha$  tedavisi alan hastaların başlangıç ve 1. yıl BMP alt grup ve inhibitör plazma düzeyleri ile klinik ve radyografik değerlendirme ölçütleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktur. Sadece 1. yıl BMP6 ve noggin plazma düzeyleri ile şiş eklem sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır. Şiş eklem düzeyi hastalık aktivitesinin göstergesidir. TNF $\alpha$  tedavisi alan hastaların başlangıç değerlendirmesine göre şiş eklem sayılarının ortalaması 1. yılda daha yüksektir. TNF $\alpha$  tedavisi alan grupta BMP6 düzeyi başlangıçta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olmasına rağmen birinci yılda BMP6 düzeyine göre kontrol grubu ile TNF $\alpha$  tedavisi alan grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. BMP6 düzeyi başlangıçta şiş eklem sayısı ile korele değilken 1 yıl sonra BMP6 plazma düzeyi kontrol grubuyla benzer olduğu halde şiş eklem sayısı ile ilişkili olması BMP6'nın hastalığın aktif olduğu zaman sinovyumdaki inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde de başlangıçta BMP2 ve sklerostin düzeyleri ile hastalık aktivitesi/HAQ skorları ile hassas eklem sayısı ilişkili iken birinci yılın sonunda bmp protein alt grup ve inhibitörleri ile değerlendirme ölçütleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tüm hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde CRP düzeyi istatistiksel anlamlı olarak 1. yılda başlangıç düzeylerine göre daha yüksektir. Bu durum BMP2 ve sklerostinin hastalığın erken aşaması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Van der Zee ve arkadaşları BMP alt gruplarını aminoasit benzerliklerine göre sınıflamışlardır. Buna göre BMP2, BMP4 ve BMP5, BMP6, BMP7 benzer aminoasit grupları içermektedir (42). BMP2 ve BMP4 aktivin reseptör-benzeri kinaz (ALK) 3 reseptörüne afinite gösterirken; BMP5, BMP6 ve BMP7 ise ALK-2 ve ALK-6 reseptörlerine afinite göstermektedir (43). İnsanda BMP2, BMP7 ve BMP14 genleri 20. kromozomda; BMP5 ve BMP6 genleri 6. kromozomda lokalizedir (44). BMP alt grupları da gruplar

halinde ortak mekanizmalar ile etkili olabilirler.

BMP aktivitesi hem kondrosit matriks sentezini hem de matriks metalloproteinaz 13 (MMP-13) üretimini uyarmaktadır. BMPler bu nedenle eklem kıkırdağı için koruyucu olmakla birlikte bir taraftan da eklemin biyolojik içeriğinde değişikliğe neden olarak (belki yaşlanmaya bağlı olarak) BMPlerin ekleme zararlı etkileri olabilir (45).

Radyografik değerlendirme sonuçlarına göre total erozyon skoru dışında diğer radyografik değerlendirme ölçütleri ile BMP alt grupları ve inhibitörleri arasında ilişki saptanmamıştır. Her iki hasta grubunda ve tüm hastalarda 1. yıl değerlendirmesinde radyografik değerlendirme ölçütleri ile protein düzeyleri arasında ilişki yoktur. Bu durum BMP alt gruplarının ve inhibitörlerinin hastalığın ileri aşamalarında görülen eklem aralığında daralma ve erozyon ile (sklerostin hariç) ilişkili olamayabileceğini düşündürmekte olup bu proteinlerin hastalığın erken aşamasında görülen sinoviyal inflamasyon ya da kıkırdak harabiyet mekanizmalarında rol alabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmaya göre, BMP alt grup ve inhibitörleri takip ve prognoz yerine hastalığın erken aşamalarındaki mekanizmalarla ilişkili olabilir.

## ÖZET

### PLAZMADA KEMİK MORFOJEN PROTEİN (BMP) AİLESİNİN ARTRİT İLE İLİŞKİLİ ALT GRUPLARI OLAN 2, 3 (OSTEOGENİN), 4, 5, 6, 7 (OP-1), 9 (GDF2), 14 (GDF5)ÜN VE BU ALT GRUP İNHİBİTÖR (NOGGİN, SKLEROSTİN) DÜZEYLERİNİN ROMATOİD ARTRİT HASTALIK AKTİVİTESİ, KLİNİK VE RADYOLOJİK PROGRESYONUyla İLİŞKİLENDİRİLMESİ

**Giriş/Amaç:** Romatoid artrit (RA) ilerleyici kemik destrüksiyonu osteoblast ve osteoklast aktivitesindeki dengesizliğe bağlıdır. Kemik morfojen proteinler (BMP) osteoblastların farklılaşmasını uyararak kemik hasarını iyileştirir. BMPlerin ve inhibitörlerinin kemik destrüksiyon mekanizmasındaki rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu prospektif çalışmanın amacı plazma BMP2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, noggin, sklerostin düzeylerini RA hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırmak ve bu proteinler ile hastalık aktivitesi, klinik ve radyolojik progresyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Metod:** 1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterlerini karşılayan 138 RA hastası (Grup1=DMARD kullanan 85, Grup 2= anti-TNF $\alpha$  kullanan 53) ve 80 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplar yaş ve cinsiyet olarak benzerdi. 125 RA hastası (Grup1=77, Grup2=48) çalışmayı tamamladı. Hassas/şiş eklem, ESH, CRP, DAS28-ESH, DAS28-CRP, ağrı ve HAQ değerlendirildi. Yapısal hasar van der Heijde Modifiye Sharp Skorlama Yöntemi (mTSS) ile değerlendirildi. BMPlerin, noggin ve sklerostinin plazma düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. BMP ve inhibitörlerinin ölçümü, HAQ, mTSS ve klinik değerlendirme 1 yıl sonra hasta gruplarında tekrarlandı. Grup 1 ve grup 2 arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bazal ve 1. yıl ölçümler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. P değeri 0.05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastalık süresi anti-TNF $\alpha$  grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu (p=0.005). RA hastalarında plazma BMP 2, 4, 5, 6, 7, 9, 14 düzeyleri daha düşük; BMP alt grup inhibitörlerinden BMP3, noggin ve

sklerostin daha yüksekti. Başlangıç değerlendirmesinde DMARD grubunda hastalık aktivite skorları ile BMP2, 5, 14, sklerostin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. 1. yıl takip sonuçlarında sağlıklı gönüllülere göre DMARD grubunda BMP2, 3, 4, 5, 7, 9, 14, noggin ve sklerostin istatistiksel anlamlı olarak farklı iken anti-TNF $\alpha$  grubunda BMP2, 3, 7, 9, noggin ve sklerostin düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak farklıydı. 1. yıl takip verilerinde BMP alt grupları ile HAQ, DAS28-ESH, DAS28-CRP ve radyografik skorlar arasında ilişki yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışmaya göre, BMP alt grup ve inhibitörleri takip ve prognoz yerine hastalığın erken tanısının konulması ile ilişkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, Kemik morfojen protein, noggin, sklerostin, hastalık aktivitesi, radyografik progresyon

## ABSTRACT

### PLASMA LEVELS OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN (BMP) SUBGROUPS 2, 3 (OSTEOGENIN), 4, 5, 6, 7 (OP-1), 9 (GDF2), 14 (GDF5) WHICH ARE RELATED WITH ARTHRITIS AND THEIR INHIBITORS (NOGGIN, SCLEROSTIN) IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS AND CORRELATION WITH DISEASE ACTIVITY, CLINICAL AND RADIOGRAPHIC PROGRESSION

**Background/Purpose:** Progressive bone destruction occurs in rheumatoid arthritis (RA) due to imbalance of osteoblast/osteoclast activity. Bone morphogenetic proteins (BMPs) regenerate bone damage by stimulating the differentiation of osteoblasts. Effects of BMPs and their inhibitors in the mechanism of bone destruction have not been identified yet. The aim of this prospective study is to compare plasma levels of BMP 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, noggin, sclerostin in RA patients and healthy volunteers and to assess correlations of these proteins with disease activity, clinical and radiographic progression in RA.

**Methods:** 138 RA patients (Group 1=85 using DMARDs, Group 2=53 using anti-TNF $\alpha$ ) fulfilling the 1987 ACR RA Classification Criteria and 80 healthy volunteers aged 18-65 years were recruited. All groups were matched by age and sex. 125 RA patients (Group1=77, Group2=48) reached to the end of study. Tender/swollen joint, ESR, CRP, DAS28-ESR, DAS28-CRP, pain and HAQ were evaluated. Structural damage was measured by van der Heijde Modified Sharp Scoring Method (mTSS). Plasma levels of BMPs, noggin and sclerostin were measured by ELISA method. Measurement of BMPs and their inhibitors, HAQ, mTSS and clinical assessment were repeated 1 year later in patient groups. Differences between group 1 and 2 were compared by Mann-Whitney U test. Baseline and 1-year data were compared by Wilcoxon test. P value of 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Disease duration was statistically longer in anti-TNF $\alpha$  group ( $p=0.005$ ). Plasma levels of BMP 2, 4, 5, 6, 7, 9, 14 were decreased; however BMP subgroup inhibitors which are BMP 3, noggin and sclerostin were increased in RA patients. Also, the correlation between BMP2, 5, 14, sclerostin and disease activity scores were statistically significant in DMARD group at baseline evaluation. In 1 year follow-up data BMP 2, 3, 4, 5, 7, 9, 14, noggin, sclerostin were statistically significant in DMARD group and BMP2, 3, 7 and 9 were statistically significant also in anti-TNF $\alpha$  group when compared with the plasma levels of healthy volunteers. There was no correlation between BMP subgroups and HAQ, radiographic scores, DAS28-ESR, DAS28-CRP in both of the patient groups in 1 year follow-up data.

**Conclusion:** These results imply the relevance of BMPs and their inhibitors mainly with early diagnosis of RA rather than follow-up and prognosis.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, bone morphogenetic protein, noggin, sclerostin, disease activity, radiographic progression

## KAYNAKLAR

1. Barland P, Novikoff AB, Hamerman D. Electron microscopy of the human synovial membrane. *The Journal of Cell Biology*. 1962; 14:207-220.
2. Qu Z, Garcia CH, O'Rourke LM, Planck SR, Kohli M, Rosenbaum JT. Local proliferation of fibroblast-like synoviocytes contributes to synovial hyperplasia. *Arthritis Rheumatology*. 1994; 37(2):212-220.
3. Shiozawa S, Tokuhisa T. Contribution of synovial mesenchymal cells to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 1992; 21(4):267-273.
4. Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheumatology*. 1984; 27(9):968-975.
5. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *American Journal of Pathology*. 1998; 152(4):943-951.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology* 31(3):315-324(1988)
7. MacGregor AJ. Classification criteria for rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1995; 9(2):287-304.
8. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early arthritis. *Annals of the*



Rheumatic Diseases. 2003; 62:611-616.

9. Pensec VD, Saraux A, Berthelot JM. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2004; 31:66-70.
10. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified Disease activity scores which include twenty-eight joint counts, Development and validation in a prospective longitudinal study of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995; 38:44-48.
11. Küçükdeveci AA. Functional Assessment Measures in Osteoarthritis. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2011; 14, Özel Sayı 1 : (37-44).
12. Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Kutsal YG. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011. Baskı, Kısım 7, Bölüm 135; 2199-2220.
13. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001 921-966.
14. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J, Nohe A. Bone Morphogenetic Proteins:A critical review. *Cellular Signalling*. 2011; 23 609–620.
15. Fortier AL, Barker UJ, Strauss JE, McCarrel MT, Cole JB. The Role of Growth Factors in Cartilage Repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011; 469(10), 2706-2715.
16. Bramlage CP, Haupl T, Kaps C, Ungethum U, Krenn V, Pruss A, Muller GA, Strutz F, Burmester GR. Decrease in expression of bone morphogenetic proteins 4 and 5 in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research Therapy*. 2006; 8:R58.

17. Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene*. 2005; 357:1–8.
18. Issack PS, DiCesare PE. Recent Advances Toward the Clinical Application of Bone Morphogenetic Proteins in Bone and Cartilage Repair. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead NJ)*. 2003; 32(9), 429-36.
19. Storm EE, Huynh TV, Copeland NG, Jenkins NA, Kingsley DM, Lee SJ. Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF $\beta$  superfamily. *Nature* 1994; 368, 639–643.
20. Daluiski A, Engstrand T, Bahamonde MH, Gamer LW, Agius E, Stevenson SL, Cox K, Rosen V, Lyons KM. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nature Genetics*. 2001; 27, 84– 88.
21. Devlin RD, Du Z, Pereira RC, Kimble RB, Economides AN, Jorgetti V, Canalis E. Skeletal over-expression of noggin results in osteopenia and reduced bone formation. *Endocrinology*. 2003; 144, 1972– 1978.
22. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, Shpektor D, Jonas M, Kovacevich BR, Staehling-Hampton K, Appleby M, Brunkow ME, Latham JA. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *European Molecular Biology Organization Journal*. 2003; 22, 6267– 6276.
23. Bone Morphogenetic Proteins 2 and 6, Expressed in Arthritic Synovium, Are Regulated by Proinflammatory Cytokines and Differentially Modulate Fibroblast-Like Synoviocyte Apoptosis. Lories RJU, Derese I, Ceuppens JL, Luyten FP. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; Vol. 48, No. 10, pp: 2807–2818.
24. Hay E, Lemonnier J, Fromigue O, Marie PJ. Bone morphogenetic protein-2 promotes osteoblast apoptosis through a Smad-independent,

- protein kinase C-dependent signaling pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276:29028–36.
25. Grcevic D, Jajic Z, Kovacic N, Lukic IK, Velagic V, Grubisic F, Ivcevic S, Marusic A. Peripheral Blood Expression Profiles of Bone Morphogenetic Proteins, Tumor Responsiveness Be Used as Markers of the Form of Arthritis, Disease Activity and Therapeutic Necrosis Factor-superfamily Molecules, and Transcription Factor Runx2 Could Be Used as Markers of the Form of Arthritis, Disease Activity, and Therapeutic Responsiveness. *The Journal of Rheumatology*. 2010; 37;246-256.
  26. Verschueren PC, Lories RJ, Daans M, Théate I, Durez P, Westhovens R, Luyten FP. Detection, identification and in vivo treatment responsiveness of bone morphogenetic protein (BMP)-activated cell populations in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(1):117-23.
  27. Marinova-Mutafchieva L, Taylor P, Funa K, Maini RN, Zvaifler. Mezenchymal cells expressing bone borphogeneticprotein receptors are present in the rheumatoid arthritis joints. *Arthritis and Rheumatism* 2000; Vol. 43 No. 9; 2046-2055.
  28. Daans M, Lories RJU, Luyten FP. Dynamic activation of bone morphogenetic protein signalling in collagen-induced arthritis supports their role in joint homeostasis and disease. *Arthritis Research Therapy*. 2008; 10:R115.
  29. Chubinskaya S, Frank BS, Michalska M, Kumar B, Merrihew CA, Thonar EJ, Lenz ME, Otten L, Rueger DC, Block JA. Osteogenic protein 1 in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis: relationship with disease and levels of hyaluronan and antigenic keratan sulfate. *Arthritis Research Therapy*. 2006; 8:R73.
  30. Choi Y, Arron RJ, Townsend JM. Promising Bone-related Targets for Rheumatoid Arthritis Therapy. *Nature Review of Rheumatology*. 2009;

5(10), 543-548.

31. Lories R. The Balance of Tissue Repair and Remodeling in Chronic Arthritis. *Nature Review of Rheumatology*. 2011; Oct 18;7(12), 700-7.
32. Park MC, Park YB, Lee SK. Relationship of bone morphogenetic proteins to disease activity and radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2008; 37; 200-4.
33. Grgurevic L, Christensen GL, Schulz TJ, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in inflammation, glucose homeostasis and adipose tissue energy metabolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016; 27 105–118.
34. Takahashi T, Muneta T, Tsuji K, Sekiya I. BMP-7 inhibits cartilage degeneration through suppression of inflammation in rat zymosan-induced arthritis. *Cell Tissue Research*. 2011; 344 321–332.
35. Nakase T, Takaoka K, Masuhara K, Shimizu K, Yoshikawa H, Ochi T. Interleukin-1 beta enhances and tumor necrosis factor-alpha inhibits bone morphogenetic protein-2-induced alkaline phosphatase activity in MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Bone (NY)*. 1997; 21:17–21.
36. Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, Otani H, Inagaki K, Miyoshi T, Goto J, Yamamura M, Makino H. Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor-alpha inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. *Journal of Endocrinology*. 2008; 196:601–613.
37. Eguchi Y, Wakitani S, Imai Y, Naka Y, Hashimoto Y, Nakamura H, Takaoka K. Antitumor necrotic factor agent promotes BMP-2-induced ectopic bone formation. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2010; 28:157–164.

38. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009; 60(11):3257-62.
39. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280:26770–5.
40. Beyer C, Best GS. Novel targets in bone and cartilage. *Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010; 24 489-496.
41. Świerkot J, Gruszecka K, Matuszewska A, Arch PW. Assessment of the Effect of Methotrexate Therapy on Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Immunology Therapy Experiments*. 2015; 63:397-404.
42. van der Zee M, da Fonseca RN, Roth S. TGF beta signaling in *Tribolium*: vertebrate-like components in a beetle. *Development Genes and Evolution*. 2008; 218(3e4):203-13.
43. Luyten FP, Dell’Accio F, De Bari C. Skeletal tissue engineering: opportunities and challenges. *Best Practice Research Clinical Rheumatology*. 2001; 15:759–69.
44. Bandyopadhyay A, Yadav PS, Prashar P. BMP signaling in development and diseases: A pharmacological perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2013; 85 857–864.
45. van der Kraan PM, Davidson ENB, van den Berg WB. Bone Morphogenetic Proteins and articular cartilage To serve and protect or a wolf in sheep clothing’s?. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010; 18 735-741.

## EKLER

### EK-1: KLİNİK ARAŞTIRMA HASTA TAKİP FORMU

TARİH:

ADI-SOYADI:

TELEFON NO:

CİNSİYET: KADIN ERKEK

DOĞUM TARİHİ:

BAŞKA BİR HASTALIK VARLIĞI: EVET HAYIR

HİPERTANSİYON

DİYABETES MELLİTUS

ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞI

DİĞER

AÇIKLAMA (DİĞER HASTALIKLARI):

RA HARİCİ KULLANDIĞI İLAÇLAR:

AİLEDE ROMATİZMAL HASTALIK ÖYKÜSÜ: EVET HAYIR

AÇIKLAMA (EVET İSE):

RA İÇİN İLK EKLEM ŞİŞLİĞİ HANGİ YIL BAŞLADI? ..... Semptom süresi:..... ay

RA TEŞHİSİ İLK KEZ HANGİ YIL KONULDU?..... Hastalık süresi:..... ay

AÜTF FTR'DE NE ZAMANDIR TAKİPTESİNİZ?..... ay

METOTREKSAT KULLANMAYA İLK KEZ HANGİ AY/YIL BAŞLADINIZ? .....

BİYOLOJİK AJAN KULLANMAYA İLK KEZ HANGİ AY/YIL BAŞLADINIZ? .....

ROMATOİD FAKTÖR POZİTİF NEGATİF

CCP POZİTİF NEGATİF

Kullandığı İlaç	İlacın Dozu	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Bitiş Sebebi*
NSAİD				
METOTREKSAT				
STEROİD				
LEFLUNOMİD				
HİDROKSİKLOKİN				
SULFASALAZİN				
İNFLİKSİMAB				
ETANERSEPT				
ADALİMUMAB				
GOLİMUMAB				
DİĞER**				

\*1 = İlacın etkisiz olması

2 = Yan etki

3 = Kendi isteği ile

4 = Diğer

\*\* DİĞER AÇIKLAMA:

	<b>BAŞLANGIÇ</b>	<b>BİR YIL SONRA</b>
<b>BMP2</b>		
<b>BMP3 (Osteogenin)</b>		
<b>BMP4</b>		
<b>BMP5</b>		
<b>BMP6</b>		
<b>BMP7 (OP-1)</b>		
<b>BMP9 (GDF2)</b>		
<b>BMP14 (GDF5)</b>		
<b>NOGGIN</b>		
<b>SCLEROSTIN</b>		
<b>ESR</b>		
<b>CRP</b>		



**EK-2: DAS 28 – HASSAS EKLEM – ŞİŞ EKLEM FORMU (BAŞLANGIÇ)**

TARİH:

HASTA ADI-SOYADI:

		SOL VÜCUT YARIMI		SAĞ VÜCUT YARIMI	
		HASSAS	ŞİŞ	HASSAS	ŞİŞ
OMUZ					
DİRSEK					
EL BİLEĞİ					
MKP	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
PIP	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
DİZ					
TOPLAM					

TOPLAM HASSAS EKLEM SAYISI: ..... (0 - 28)

TOPLAM ŞİŞ EKLEM SAYISI: ..... (0 – 28)

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESR):.....

C REAKTİF PROTEİN DÜZEYİ (CRP): .....

AĞRI YOK

ŞİDDETLİ AĞRI

GÖRSEL ANALOG SKALA (VAS) HASTALIK AKTİVİTESİ:..... (0 – 100 mm)

DAS 28 ESR\*: .....

DAS 28 CRP\*: .....

\* Online hesaplama: (ACR/EULAR Hesaplama Yöntemi)

**DAS 28 – HASSAS EKLEM – ŞİŞ EKLEM FORMU (1 YIL SONRA)**

TARİH:

HASTA ADI-SOYADI:

**SOL VÜCUT YARIMI****SAĞ VÜCUT YARIMI**

		<b>HASSAS</b>	<b>ŞİŞ</b>	<b>HASSAS</b>	<b>ŞİŞ</b>
<b>OMUZ</b>					
<b>DİRSEK</b>					
<b>EL BİLEĞİ</b>					
<b>MKP</b>	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
<b>PIP</b>	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
<b>DİZ</b>					
<b>TOPLAM</b>					

TOPLAM HASSAS EKLEM SAYISI: ..... (0 - 28)

TOPLAM ŞİŞ EKLEM SAYISI: ..... (0 – 28)

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESR):.....

C REAKTİF PROTEİN DÜZEYİ (CRP): .....

AĞRI YOK

ŞİDDETLİ AĞRI

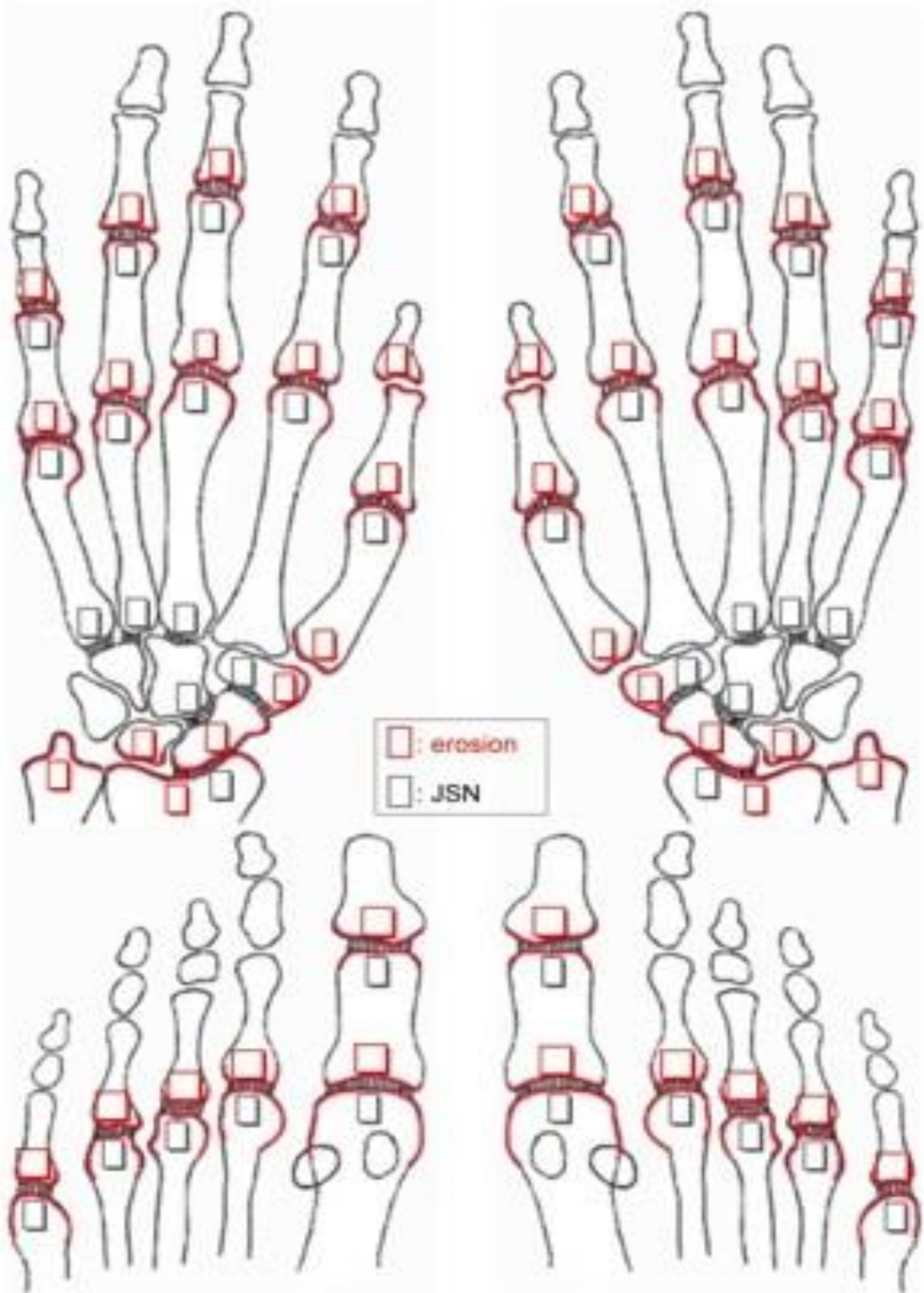
GÖRSEL ANALOG SKALA (VAS) HASTALIK AKTİVİTESİ:..... (0 – 100 mm)

DAS 28 ESR\*: .....

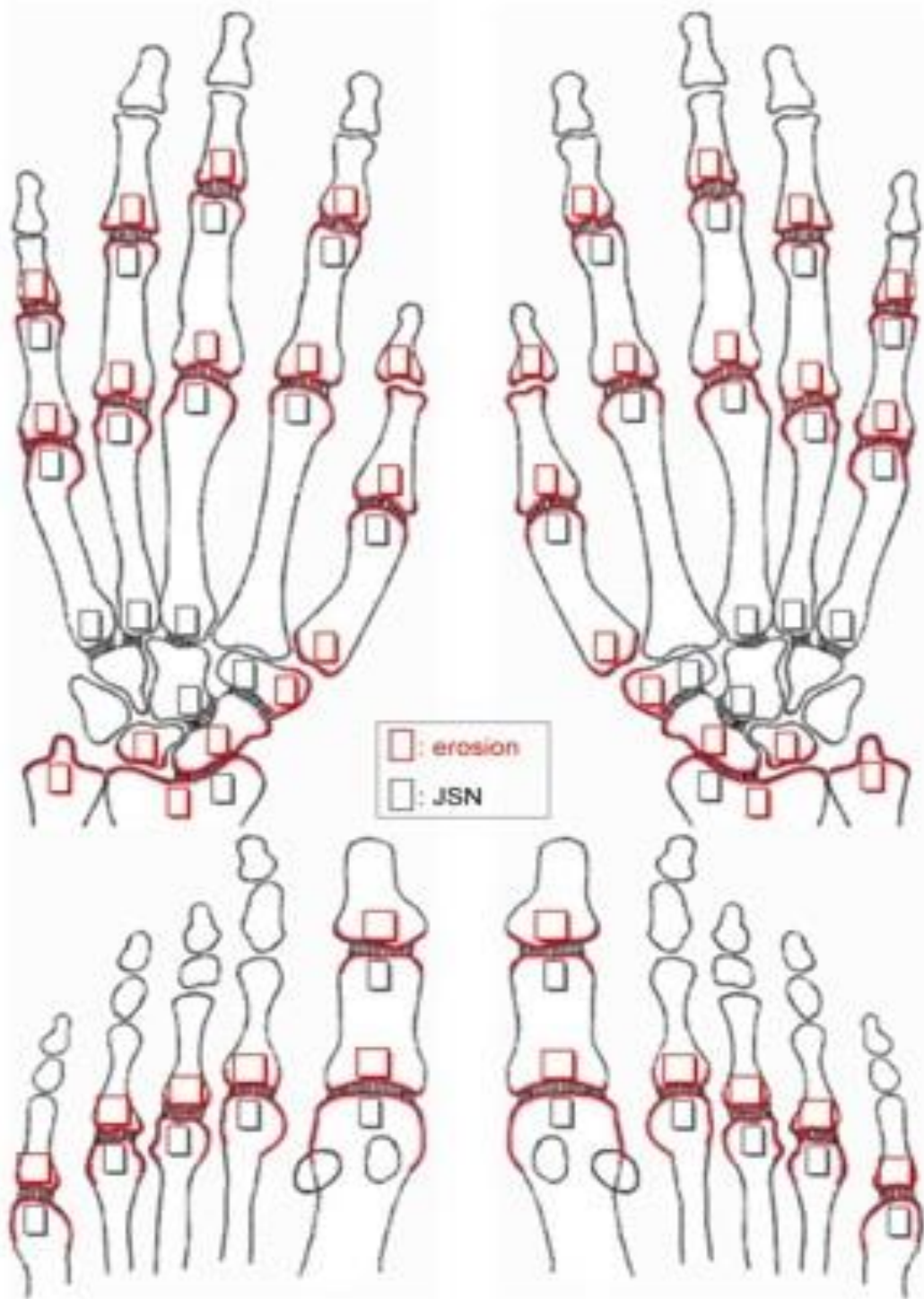
DAS 28 CRP\*: .....

\* Online hesaplama: (ACR/EULAR Hesaplama Yöntemi)

### EK-3: MODİFİYE SHARP SKORLAMA METODU (BAŞLANGIÇ)



**MODİFİYE SHARP SKORLAMA METODU (BİR YIL SONRA)**



EL: Her bir elde erozyon için 16, eklem aralığında daralma için 15 alan değerlendirilmektedir.

AYAK: 10 metatarsofalangeal ve 2 interfalangeal eklem değerlendirilir.

#### EKLEM ARALIĞINDA DARALMA

0 = Normal

1 = Fokal ya da şüpheli

2 = Jeneralize; Orjinal eklem aralığı %50'nin üzerinde korunmuştur.

3 = Jeneralize; Orjinal eklem aralığı %50'nin altında korunmuştur veya sublüksasyon vardır.

4 = Kemik ankilozu veya tam lüksasyon

#### EROZYON

0 = Normal

1 = Ayrılma

2 = Genişleme

3 = Kemiğin orta noktasını aşmayan genişleme

4 = Kemiğin orta noktasını aşan genişleme

5 = Tam kollaps

<b>BAŞLANGIÇ</b>	<b>MS SKORU</b>
HER İKİ EL EKLEM ARALIĞINDA DARALMA TOPLAM	
HER İKİ EL EROZYON TOPLAM	
HER İKİ EL TOPLAM SKORU	
HER İKİ AYAK EKLEM ARALIĞINDA DARALMA TOPLAM	
HER İKİ AYAK EROZYON TOPLAM	
HER İKİ AYAK TOPLAM	
TÜM EKLEM ARALIKLARINDA DARALMA TOPLAM	
TÜM EKLEMLERDE EROZYON TOPLAM	
TÜM EKLEMLERDE EROZYON VE DARALMA TOPLAM	
<b>BİR YIL SONRAKİ TAKİPLERDE</b>	
HER İKİ EL EKLEM ARALIĞINDA DARALMA TOPLAM	
HER İKİ EL EROZYON TOPLAM	
HER İKİ EL TOPLAM SKORU	
HER İKİ AYAK EKLEM ARALIĞINDA DARALMA TOPLAM	
HER İKİ AYAK EROZYON TOPLAM	
HER İKİ AYAK TOPLAM	
TÜM EKLEM ARALIKLARINDA DARALMA TOPLAM	
TÜM EKLEMLERDE EROZYON TOPLAM	
TÜM EKLEMLERDE EROZYON VE DARALMA TOPLAM	

Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol. 1999;26:743-5.

**EK-4: SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ SORU FORMU (HAQ FORMU)**

	0*	1**	2***	3****
<b>GİYİNME/GENEL BAKIM</b>				
1. Ayakkabı bağlama ve düğme ilikleme dahil kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?				
2. Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?				
<b>OTURUP/KALKMA</b>				
3. Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?				
4. Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?				
<b>YEMEK YEME</b>				
5. Bıçakla etinizi kesebiliyor musunuz?				
6. Dolu bir fincanı ya da bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?				
7. Açılmamış karton süt kutusunu açabiliyor musunuz?				
<b>YÜRÜYÜŞ</b>				
8. Düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?				
9. Beş basamak merdiven çıkıp inebilir misiniz?				
<b>HİJYEN</b>				
10. Tüm vücudu yıkayıp, kurulanabiliyor musunuz?				
11. Banyo yapabiliyor musunuz?				
12. Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?				
<b>UZANMA</b>				
13. Başınızın üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kg ağırlığındaki bir nesneye uzanıp nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?				
14. Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor musunuz?				
<b>KAVRAMA</b>				
15. Araba kapılarını açabiliyor musunuz?				
16. Daha önce açılmamış bir kavanozun kapağını açabiliyor musunuz?				
17. Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?				
<b>DİĞER AKTİVİTELER</b>				
18. Evin dışındaki işleri (ör.alışveriş) yapabiliyor musunuz?				
19. Arabaya binip inebiliyor musunuz?				
20. Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?				
TOPLAM: TOPLAM/20:				

\*Hiç zorlanmadan \*\* Biraz zor \*\*\* Çok zor \*\*\*\* Yapamıyorum