

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

**ROMATOİD ARTRİTTE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3
DÜZEYLERİ VE DİĞER HASTALIK PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Türkan TUNCER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Arzu KAYA**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arzu KAYA

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

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

Doç. Dr. Arzu KAYA

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Arzu KAYA’ya, yetişmemde büyük katkıları olan fakültemizden ayrılmış bulunan değerli hocam Prof.Dr. Ayhan KAMANLI’ya, hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı Yrd. Doç Dr. Arif GÜLKESEN’e, ve Yrd. Doç. Dr.Gürkan AKGÖL’e,

Hasta takibinde titiz yaklaşımlarından ve bilgisinden faydalandığım Doç. Dr. Hasan Ulusoy’a,

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Emel SABAZ KARAKEÇİ, Uzm. Dr. Meral ORHAN, Uzm. Dr. Derya ÇETİNTAŞ, Uzm. Dr. Sibel ERTÜRKLER, Uzm. Dr. Ayşe Ülkü ASLAN GÜVEN, Uzm. Dr. Tülün KAYA GÜÇER, Uzm. Dr. Semra AKTÜRK’e,,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Gül AYDEN KAL, Dr. Gökhan ALKAN, Dr. Mustafa GÜR, Dr. Nevzat YEŞİLMEN, Dr. Umut BAKAY, Dr. Ali GÜRBÜZ, Dr. Engin APAYDIN’a,

Biyokimyasal analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Doç.Dr. Dilara KAMAN’a, tezimi hazırlarken desteklerini esirgemeyen hemşire Fatma ÇAMUR’a, tezime olan katkılarından dolayı klinik sorumlu hemşiremiz Şükran SAĞIN’a, klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterimize,

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

ÖZET

Bu çalışmanın amacı romatoid artrit (RA) hastalarında serum matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve RA'teki klinik önemini belirlemektir.

Amerikan romatoloji cemiyetinin RA tanı kriterlerini karşılayan ve en az bir yıldır bu tanıyla takip edilen 59 RA'lı hasta (43 kadın, 16 erkek) ve 29 sağlıklı kontrol (21 kadın, 8 erkek) çalışmaya dahil edilerek karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) hesaplandı. Fiziksel fonksiyon kapasitesi (disability) sağlık değerlendirme anketinin (HAQ) ve Nottingham sağlık profili ile değerlendirildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) ve anti cyclic citrullinated peptide (ANTI-CCP) düzeyleri rutin laboratuvar metodlarıyla belirlendi. Serum MMP-3 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. El eklemlerinin radyografik değerlendirmesi modifiye Larsen skorlamasına göre yapıldı.

Yaş ve cinsiyet açısından RA'lı hastalarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.371$, $p=0.963$). Ortalama hastalık süresi 9 ± 7.5 (1-30) yıl ve ortalama DAS28 skoru 3.94 ± 1.3 olarak bulundu. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda serum MMP-3 anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0.001$). Ortalama serum MMP-3 düzeyi yüksek/orta hastalık aktiviteli grupta düşük aktiviteli gruba göre anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0.001$). Hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar göstergeleri ile serum MMP-3 arasında anlamlı ilişki saptandı. Aynı şekilde eklem hasarının radyolojik değerlendirilmesiyle serum MMP-3 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$).

Bu çalışma RA'lı hastalarda serum MMP-3 düzeylerinin yüksek olduğunu ve hastalık aktivitesi, eklem hasarı ile korele olduğunu göstermektedir. Bu nedenle serum MMP-3 düzeyleri hastalık aktivitesini takipte yeni bir parametre olabilir. Bu bulguları doğrulamak için daha fazla katılımcının olduğu çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, matriks metalloproteinaz-3

ABSTRACT

SERUM MATRIX METALLOPROTEINASE-3 LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE ASSESMENT OF THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY

The aim of this study is to compare serum Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls to determine their clinical significance in patients with RA.

Fifty nine patients (43 women, 16 men) with RA according to American Collage of Rhematology criteria and at least one year follow up, enrolled in this study and compared twenty nine healthy controls (21 women, 8 men). To evaluate disease activity score 28 (DAS28) was calculated. Physical function capacity (disability) was assessed with Health Assesment Quastionnarie (HAQ) and Nottingham Health Profile (NHP). Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C Reactive Protein (CRP), Rheumatoid Factor (RF) and anticyclic citrullinated peptide (ACCP) levels were determined by routine laboratory methods. Serum MMP-3 levels of the patients with RA and healthy controls were measured by ELISA. Radiographic assesment of hands joints was evaluated accordind to the modified Larsen score.

Between patients with RA and healthy controls, there was no significant difference with respect to the gender and age (respectively $p=0.361$, $p=0.963$). The mean disease duration was 9 ± 7.5 years, and the mean DAS28 score was 3.94 ± 1.3 in patients with RA. Serum MMP-3 levels were significantly higher ($p<0.001$) in patients with RA compared to healthy controls. While the mean serum MMP-3 levels were significantly different between the high/modare active and low active group ($p<0.001$). Serum MMP-3 levels were positively correlated with clinical and laboratory parameters of disease activity. There was a significant correlation between radiological scoring of joint damage and serum MMP-3 levels ($p<0.001$).

This study shows that Serum MMP-3 levels were increased in RA patients in comparison to control group and there was a significant correlation with the disease activity and joint damage. Thus serum MMP-3 levels may be a new usefull parameter in following the disease activity and joint damage. The sample of our study can be enlarged and further studies are required.

Keywords: Rheumatoid arthritis, matrix metalloproteinase

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	2
1.1.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri	2
1.1.1.1. Genetik Faktörler	2
1.1.1.2. Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler	3
1.1.1.3. Çevresel Faktörler	3
1.1.1.4. Otoantijenler	4
1.1.2. Patogenez	4
1.1.2.1. Sinovyal membran ve sinovyal sıvı	6
1.1.2.2. Romatoid artritte sinovyal membran	7
1.1.2.3. Romatoid artritte eklem hasarı	8
1.1.3. Klinik	9
1.1.3.1. Eklem Tutulumu	9
1.1.3.2. Romatoid Artrit'in Eklem Dışı Tutulumları	12
1.1.4. Laboratuar bulguları	15
1.1.4.1 Romatoid faktör (RF)	15
1.1.4.2. Anti-CCP Antikor	16
1.1.4.3. Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (anti-MCV)	16
1.1.4.4. Kartilaj Oligometrik Matris Protein (COMP)	17
1.1.4.5. Matris Metalloproteinaz-3 (MMP-3)	17
1.1.4.5.1. Latent MMP'lerin Aktivasyon Mekanizmaları	18
1.1.4.5.2. MMP Ekspresyonunun Regülasyonu	19

1.1.4.5.3. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörlerinin (TIMP) Yapıları ve Fonksiyonları	20
1.1.4.5.4. Matriks Metalloproteinaz Ve Romatoid Artrit İlişkisi	20
1.1.4.6. Anti-interlökin-1 α	23
1.1.4.7. Akut Faz Proteinleri	23
1.1.4.7.1. CRP	23
1.1.4.7.2. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH)	23
1.1.4.8. Hematolojik Testler	23
1.1.5. Radyolojik Bulgular	24
1.1.5.1 Erken hastalık	24
1.1.5.2.Ultrasonografi bulguları	26
1.1.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	26
1.2. Tanı	26
1.2.1.Fonksiyonel Değerlendirme	28
1.2.1.1. Hasta Anketleri (HAQ)	28
1.2.1.2. Ağrı Ölçümü	28
1.2.1.3. Fiziksel Ölçümler	29
1.2.2. Romatoid Artritte Aktivite Saptanması	29
1.2.2.1. Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması	29
1.2.2.2. Laboratuar Bulgularıyla Aktivite Saptanması	30
1.2.2.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması	30
1.2.2.4. Genel indeksler	30
1.2.3. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı Klinik Seyir ve Prognoz	30
1.2.3.1. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı	30
1.2.3.2. Klinik Seyir	31
1.2.3.3. RA'da Remisyon Kriterleri	32
1.3. Tedavi	32
1.3.1. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	32
1.3.1.1. Akut dönem	33
1.3.1.2. Subakut dönem	33
1.3.1.3. Kronik dönem	33
1.3.2. RA'da kullanılan ilaçlar:	34

1.3.2.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar(NSAİİ)	34
1.3.2.2. Hastalığı–Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	34
1.3.2.3. Metotreksat	35
1.3.2.4. Hidroksiklorokin	35
1.3.2.5. Sülfasalazin	35
1.3.2.6. Siklosporin	36
1.3.2.7. Kortikosteroidler	36
1.3.2.8. Leflunomid	36
1.3.2.9. Kombinasyon tedavisi	37
1.3.3. Cerrahi Tedavi	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1. Hasta grubu	40
2.2. Klinik değerlendirmeler	40
2.3. Laboratuvar değerlendirmeleri	42
2.4. Radyografik değerlendirme	42
2.5. İstatistiksel analizler	43
3. BULGULAR	44
4. TARTIŞMA	54
5. KAYNAKLAR	64
6. EKLER	85
7. ÖZGEÇMİŞ	91

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri	27
Tablo 2.	Modifiye Larsen skorlaması	42
Tablo 3.	Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda demografik ve klinik özellikler	44
Tablo 4.	Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli laboratuvar özellikler	45
Tablo 5.	Romatoid artritli hastaların tedavi protokollerine göre dağılımı	46
Tablo 6.	Romatoid artritli hastalar ve kontrol Grubunda serum MMP-3 düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 7.	Yüksek/orta hastalık aktivitesi olan romatoid artritli hastalar ile düşük hastalık aktivitesi olanların karşılaştırılması	47
Tablo 8.	Erken ve Geç Romatoid artrit olgularının karşılaştırılması	48
Tablo 9.	Metotreksat ve biyolojik ajan alan hastalar ile metotreksat dışındaki diğer DMARD'lerden birini kullanan hastaların karşılaştırılması	49
Tablo 10.	Romatoid artritli hastalarda (N=59) DAS28 skoru ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	50
Tablo 11.	Romatoid artritli hastalarda (N=59) serum MMP-3 düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	51
Tablo 12.	Yüksek/orta ve düşük hastalık aktiviteli gruplarda serum MMP-3 düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	52
Tablo 13.	Yüksek/orta ve düşük hastalık aktiviteli gruplarda DAS 28 ile çeşitli klinik-laboratuvar parametrelerinin ilişkisi	52
Tablo14.	Gruplara göre serum MMP-3 oranlarının değerlendirmesi	53

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American College of Rheumatology
Anti-TNF-α	: Anti Tümör Nekrozis Faktör- α
CD	: Cluster Differentiation
CRP	: C-reaktif protein
CCP	: Cyclic Citrullinated Peptide
COMP	: Kartilaj Oligomerik Matriks Proteini
DAS 28	: Hastalık Aktivite Skoru 28
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
DİF	: Distal İnterfalangeal eklem
ECM	: Ekstraselüler Matriks
ELISA	: Enzim-Like Immun Assay
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HAQ	: Sağlık Değerlendirme Anketi
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
IL	: Interlökin
IFN	: Interferon
GSD	: Genel sağlık değerlendirmesi
GMCSF	: Granülosit Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
MCV	: Anti-Mutated Citrullinated Vimentin
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal Eklem
MMP-3	: Matriks metalloproteinaz
MTF	: Metatarsofalangeal eklem
MTX	: Metotreksat
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHP	: Nottingham sağlık profili
NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PIF	: Proksimal interfalangeal
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid Faktör

SSZ	: Sulfasalazin
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TNF-α	: Tumor Nekroz Faktörü- α
TGF	: Transforming Growth Factor
TIMP	: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
VAS	: Vizüel Analog Skala
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

1. GİRİŞ

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

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

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RA tanısının erken konulmasında ve eklem hasarının belirlenmesinde rol oynadığı bildirilen parametrelerden biri de Matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3)'tür. RA'da kıkırdak ve kemik hasarının esas sebebi, çeşitli hücrelerden salınan ve kollajen ile agrekanı yıkan aktif proteinaz düzeylerinin artmasıdır. Metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) aktif MMP'leri inhibe ederek bağ dokusu yıkımını önlemekte önemli rol oynarlar. RA'da ekspresyonu çok fazla artan MMP-3'ün, TIMP tarafından yetersiz inhibisyonu sonucu eklem erozyonun geliştiği düşünülmektedir. Serum MMP-3 düzeylerinin RA'da eklem hasarının erken belirteci olduğuna dair veriler hızla yoğunlaşmaktadır (4).

Bu çalışmada; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması neticesinde sakatlıklara yol açan RA'lı hasta gruplarında serum MMP-3 düzeyini saptama ve diğer hastalık aktivasyon parametreleri ile olan ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

1.1. Tanım

Romatoid artrit etyolojisi bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan ve eklem çevresinde progresif yıkım ile seyreden kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (5). Eklem sinovyasında başlayan inflamasyon, pannus formasyonunun oluşmasıyla kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olmaktadır. Gelişen eklem deformasyonları hareket kabiliyetini kısıtlar. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi belirgin düzeyde azalır (5-7). Bu yüzden erken tedavi önem kazanmaktadır. Kronik bir hastalık olan RA tedavisinde amaç bireye normal, fonksiyonel, bağımsız bir yaşamının sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu da eklem hasarının önlenmesi, kontrol altına alınması veya ağrının azaltılmasıyla sağlanabilir (8).

1.1.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Romatoid artrit genel nüfusun yaklaşık %0.5-1'ini etkiler (9, 10). RA her yaşta görülebilmekle beraber genellikle genç erişkinlerin hastalığıdır. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır (11). İleri yaşlarda kadın erkek oranının eşitlendiği bilinmekle beraber, kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir. RA insidansı 70. dekada kadar yaşla birlikte artmaktadır (10, 12). RA etyolojisi ise bilinmemekle beraber hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir.

1.1.1.1. Genetik Faktörler

Romatoid artrit oluşumunda birçok genetik faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Monozigotik ikizlerde RA oluşmasının relatif riski, akrabalık ilişkisi olmayanlara göre 12 ile 65 kat daha yüksektir. Genlerinin %50 kadarı ortak olan dizigotik ikizlerde sadece 2-17 kat bir risk artışı görülmektedir. Bu fark RA gelişiminde genetiğin rolü olduğunu desteklemektedir (13, 14).

Günümüze kadar risk faktörü olarak üzerinde en fazla çalışılmış olan gen HLA (Human Leukocyte Antigen - İnsan Lökosit Antijeni)'dir. HLA genlerinin başlıca fonksiyonu T hücre aktivasyonu ve antijenlerin bu hücrelere sunulmasıdır. Bir diğer görevleri ise henüz matürasyonu gerçekleşmemiş olan T hücrelerinin timustaki seleksiyonunun düzenlenmesidir. HLA-DR ve RA arasındaki ilişki 1978 yılında yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (15). Bu çalışmada HLA DR4 RA hastalarında %70 oranında pozitif iken kontrol hasta grubunda %28 oranında pozitif

olarak tespit edilmiş ve HLA DR4 pozitif kişilerde RA oluşumu için relatif riskin 4-5 kat arttığı belirtilmiştir (15).

Ancak son çalışmalarda HLA ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın oluşumundan veya sinovite olan yatkınlığından ziyade, hastalığın şiddeti ve kronikleşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin RA'nın daha ciddi bir formu olan Felty's sendromunun HLA-DRB1 pozitif hastalarda gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (16).

1.1.1.2. Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler

Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür. Bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kadın hormonlarının immün sistem üzerindeki stimülasyon etkisi üzerinde durulmaktadır (17). Gebelik ve oral kontraseptiflerin RA gelişiminde koruyucu etkisi söz konusudur (18). Duyarlı bireylerde ilk gebelik sonrası saptanan artmış risk hormonal değişimlere veya fetusun paternal HLA antijenlerine bağlı olabilir (19). Doğum sonrasında gözlenebilen alevlenmelerin ise proinflamatuvar bir hormon olan prolaktin hormonunun artışına veya bu hormona karşı artmış yanıtla bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca nullipariteninde RA gelişimi için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (20). Östrojenin hastalık patogenezinde rolü olduğunu düşündüren diğer bir faktör ise nullipar olan ve oral kontraseptif kullanmayan bayanlarda RA için dört kat artmış risk taşıdıklarının tespit edilmesidir (17).

1.1.1.3. Çevresel Faktörler

Hastalık gelişiminde çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörlerin dışında saptanabilen hastalığa yatkınlık oluşturabilecek tüm faktörler çevresel faktörler olarak ifade edilirler. Ancak bu faktörlerin bir kısmı diyet, sigara, kahve kullanımı, enfeksiyonlar gibi gerçekten çevresel faktörler olmasına karşın, hormonal değişiklikler, gebelik, laktasyon gibi açıkça genetik temeli olmayan internal faktörler de olabileceğinden “genetik dışı konakçı faktörleri” daha uygun bir tanımlama olabilir (21).

Hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığına inanılan bir mikroorganizma bugüne kadar tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak insanlarda birçok bakteri, virus ya da spiroketler poliartrit oluşturabilirler. Bazı hastalarda sinovyal dokularda

difteroid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir, ancak benzer mikroorganizmalar nonromatoid dokuda da tespit edilmiştir. Mikoplazmaların, piyojenik bakterilerin ve mikobakterilerin etiyolojik rolleri üzerinde durulmuş ancak yeterli kanıtlar elde edilememiştir. Mikobakteriyum tüberkülozisin kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (9, 22).

1.1.1.4. Otoantijenler

Romatoid artritte immün yanıtın süreklilik arz etmesine aritrojenik antijen veya antijenler katkıda bulunabilirler. Bunlara örnek olarak tip II kollojen, kartilaj glikoprotein-39, immünglobulin G, sitrüllinlenmiş peptidler ve ısı şok proteinleri verilebilir (23-27).

Vücutta sadece eklem kıkırdağı ve gözde bulunan tip II kollajene RA'li hastaların eklemlerinde yapısı değiştirilmiş, antijenik özellik kazanmış şekilde rastlanmaktadır. Çeşitli şekillerde yapısı değiştirilen bu antijenler antikorlarla ekleme antijen-antikor kompleksi oluşturup immün yanıtta katkıda bulunurlar (23). Ayrıca RA'li hastaların eklem sıvısından elde edilen T lenfositlerin in vitro olarak tip II kollajene karşı reaksiyon verip proliferere olduğu, kronik eklem inflamasyonunu tetiklediği ve bu yüzden tip II kollajenin immün yanıtta ve inflamasyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (28, 29).

1.1.2. Patogenez

T lenfositler ve CD4+ hafıza hücreleri immün cevabın erken ve en önemli komponenti olup genellikle postkapiller ve venüller etrafında, HLA-DR pozitif makrofaj ve dendritik hücrelere yakın pozisyonda yer alırlar. CD8+T lenfositler ise daha az sayıda olup ve tüm dokularda yaygın olarak bulunmaktadırlar. RA patogenezinde dokudaki inflamatuvar süreci CD4+T hücrelerin aktivasyonunun başlattığı düşünülmektedir. Aktive olan CD4+T lenfositler interferon gama (IFN- γ) ve IL-2 gibi sitokinleri sentezleyerek diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları stimüle eder. IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler ise aktive olan makrofajlardan sentezlenmektedirler. IFN- γ ile inkübasyonun ardından monositlerde morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gözlenir. MHC sınıf II ve Fc

reseptörleri tanımlamaya başlarlar. IFN- γ , kollagen sentezini engelleyen bir fonksiyona da sahiptir (9).

Yardımcı T lenfositlerin aktive etmesiyle B lenfositler plazma hücrelerine dönüşmektedir. Plazma hücrelerinden ise Ig ve RF sekrete edilmekte ve bu Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluşturmaktadırlar. Oluşan immün kompleksler, eklem boşluğunda kompleman aktivasyon yolu ile kemotaktik faktörlerin sentezlenmesine sebep olurlar. Salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi ile damar geçirgenliği artar, böylece polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanması gerçekleşir. Polimorfonükleer lökositler ve monositler lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapımına ve serbestleşmesine sebep olurlar. Histamin gibi vazoaaktif peptitler mast hücrelerinden sentezlenmekte ve inflamasyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin girişini kolaylaştırmaktadırlar (9). Bu süreç sinovyumda hücre sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Histolojik olarak incelendiğinde ise; sinovyumun saran hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, neovaskularizasyon, tromboz, mikrovasküler hasar, gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikler ve küçük kan damarları etrafında toplanmış mononükleer hücre birikimi tespit edilir (30).

Hastalığın patogenezinde sitokinlerin de oldukça önemli rolleri vardır. Sitokinlerin başlıca fonksiyonları hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi sağlamak, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immün cevabın regülasyonunu sağlamaktır. Özellikle sinovyada sitokin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Sitokinler içerisinde ise en belirgin artışlar TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü- α) ve IL-1'de gözlenir. Bu sitokinler lenfosit kemotaksisini, angiogenezisi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini stimüle ederler. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, granulosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) gibi sitokinlerin de önemli fonksiyona sahip oldukları tespit edilmiştir. Fazla miktarda sentezlenen IL-6 sebebiyle trombosit sayısının, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve gama globülin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (31). Diğer pro-inflamatuvar sitokinler arasında nitrik oksit, prostoglandinler, lökotrienler ve oksijen radikalleri sayılabilir. Neovaskularizasyon sürecini stimüle eden faktörler ise hipoksi,

vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir. Vasküler endotel yüzeyinde E-Selektin ve intersellüler adezyon molekülleri de bol miktarda bulunur (32).

Hastalığın kronikleştiği süreçte özellikle tip A ve tip B sinovyal hücrelerde olmak üzere sinovyal tabakada hücre infiltrasyonunda artış gözlenmektedir. Hücre artışı sonucu villöz özellik gösteren pannus dokusu gelişir. Bu dokuda yer alan makrofajların sentezledikleri proteinaz ve kollajenazların etkisi sonucunda subkondral kemikte erazyonlar başlar. Pannus dokusu etkisini özellikle kıkırdak ile kemiğin birleştiği alanlarda gösterir. Pannus eklem kıkırdağını hasara uğratarken eklem aralığı giderek daralır. Buna ilaveten subkondral kemik boyunca da ilerleyen pannus dokusu yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına sebep olur. Tüm bu süreç sonunda ise eklemde deformasyon gelişir (32).

1.1.2.1. Sinovyal membran ve sinovyal sıvı

Fibroblast benzeri sinovisitler ve sinoviyal makrofajlar kıkırdak ve kemik hasarının çoğundan sorumludur. Her iki hücre popülasyonu matris MMP, IL-1, TNF- α ve cathepsin gibi RA patogeneğinde önemli rol alan doku yıkımına neden olacak enzimleri üretebilirler (33).

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

Tip A hücreler kemik iliğinden köken alan "makrofaj benzeri" hücrelerdir. Tip A hücrelerin başlıca fonksiyonları sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi, sekresyonudur. Yine fagositoz, antijen sunumu, birçok inflamatuvar mediatörün ve doku yıkımına neden olan enzimlerin üretiminde katkıda bulunurlar. İntimal, subintimal tabakalar ve kıkırdak pannus birleşimi RA'da makrofajların başlıca birikim yerleridir Makrofajlar neoanjiogeneşte önemli rol almanın yanı sıra IL-1 ve TNF- α salgırlar. Oluşan yeni kan damarları kıkırdak ve kemiğe komşu daha derin alanlara girdikçe yıkıma neden olan maddeler daha fazla hasar oluştururlar (33).

Diğer hücre tipi mezenkimal kökenli olan ve fibroblast benzeri morfolojileri ile bilinen **Tip B hücrelerdir**. Bu hücrelerin Granüllü endoplazmik retikulum ve ribozom gibi bazı salgılayıcı komponentleri bulunmaktadır. Kıkırdak ve kemik yıkımında birincil rol oynayan hücrelerdir. Çok sayıda inflamatuvar ve yıkım mediatörleri sentezleyebilirler. Bunlara örnek olarak MMP'ler, sitokinler ve araziidonik asit metabolitleri verilebilir (33).

1.1.2.2. Romatoid artritte sinovyal membran

Romatoid artritli hastaların sinovyumunda en erken tespit edilen patolojik yanıtın neovaskularizasyon olduğu tespit edilmiştir. İnflamatuvar sürecin bir parçası olan neovaskularizasyonla birlikte çeşitli değişiklikler de gözlenmektedir. Bunlar arasında sinovyal sıvı artışı, sinoviyuma lenfosit göçü, polimorfonükleer lökositlerin sinovyal sıvıya geçişi sayılabilir. Yeni kan damarlarının oluşmaması halinde üzerinde sinovit gelişecek ana yapı oluşamayacağından RA anjiogenez bağımlı bir hastalık olarak bilinir (34, 35). Normalde bir-iki kat olan intimal tabaka kalınlığı hastalık ilerlemesiyle birlikte dokuz-on kata çıkar ve bu artışın tip A ve tip B sinoviyositlerin aşırı proliferasyonu sonucu olduğu bilinmektedir.

Sinovyal membrandaki aşırı kalınlaşmanın bir diğer nedenide subintimal tabakadaki yoğun mononükleer lökosit infiltrasyonu, vasküler proliferasyon ve ödemdir. RA'da gelişen pannus dokusu ise eklem içerisine uzanarak komşu kıkırdak ve kemik dokuya invaze olan ve villöz proliferasyon oluşturan hipertrofik sinovyal membran olarak tanımlanmaktadır. Romatoid sinovyumda gelişen lokal iskemi, kan damarlarındaki artışa rağmen pannus dokusunun metabolik ihtiyaçlarının tam sağlanamamasından kaynaklanmaktadır. İskemi sonucu neovaskularizasyonu stimüle eden sitokinler olan VEGF, MAF (Macrophage Angiogenic Factor), ENA-78 (Epithelial Neutrophil Activating Peptide-78), prostoglandin E1/E2, IL-8 ve angiopietin düzeyleri daha da artar (34-36). İnflamatuvar süreçte ana rol oynayan sitokin TNF-alfa'dır. Proinflamatuvar sitokin olan TNF-alfa aynı zamanda angiopietin-1 reseptör üretimini artırarak anjiogenezini stimüle etmektedir (37). Diğer bazı sitokinler ise angiogenezini inhibe etmektedir. Bunlar IFN- γ , IL-1, TGF-beta, endostatin ve angiostatindir (38-39). Ayrıca in-vitro ortamda IL-8 'e karşı geliştirilen antikorlarında angiogenezini baskıladığı gösterilmiştir (40).

Ayrıca romatoid sinovyumda multinükleer hücreler ve mast hücrelerinde de artış tespit edilmiştir. Multinükleer hücrelerin önemli özelliklerinden biri fazla miktarda matriks metalloproteinaz enzimi üretebilme yeteneğine sahip olmalarıdır (41). Artan mast hücreleri ise çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, histamin, prostoglandin ve lökotrienleri sekrete etmelerinin yanında matriks metalloproteinazların aktive eden tryptase enzimini sekrete ederek inflamasyonda önemli rol alırlar (42).

1.1.2.3. Romatoid artritte eklem hasarı

Romatoid artritte eklem hasarında rol oynayan esas hücreler inflamasyonun sonucu olarak eklem göç eden lökositler ve sinoviyositler, kondrositler, osteoklastlar gibi eklem yapısı hücreleridir. Çeşitli hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin önemli fonksiyonlarından biri ise endotel hücrelerini uyarıp, inflamatuvar hücrelerin sinovyuma geçişini düzenleyen adezyon moleküllerinin sentezini sağlamaktır. Bu adezyon moleküllerinden olan E selektin ve P selektin inflamatuvar hücrelerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasını sağlamaktadır.

Giderek hipertrofiye uğrayan sinovyal doku çevre dokular ve eklem içine doğru uzanır. Hipertrofiye olmuş sinovyumun (pannus) direk kemik ve kıkırdak invazyonu kıkırdak, eklem kapsülü, tendon hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bu hasara katkıda bulunan diğer faktörler ise proinflamatuvar sitokinler ile uyarılan polimorfonükleer lökositler, sinoviyositler ve kondrositlerden sekrete edilen MMP'lerdir (43-46). Kıkırdak yıkımıyla eş zamanlı olarak TNF- α ve IL-18 tarafından uyarılan T lenfosit ve kemik iliği stromal hücrelerinin yüzeyinde RANKL ekspresyonu artar, bu molekül osteoklastogenezi uyararak kemik yıkımına (kemik erozyonları ve periartiküler osteopeni) neden olur (47-48).

Artritlerde kıkırdak ve kemik hasarının esas sebebi, çeşitli hücrelerden salınan ve kollajen ile agrekanı yıkan aktif proteinaz düzeylerinin artmasıdır. Aktif MMP'ler TIMP tarafından inhibe edilirler ve TIMP'lar bağ dokusu yıkımını önlemede önemli rol oynarlar. RA'da ekspresyonu çok fazla artan MMP-3'ün, TIMP tarafından karşılanamaması sonucu eklem erozyonunun geliştiği düşünülmektedir. MMP-3 düzeylerinin RA'da eklem erozyonunun ilerlemesinin erken belirteci olduğuna dair veriler hızla yoğunlaşmaktadır (4).

1.1.3. Klinik

Romatoid artritli hastaların %55-65'inde hastalık genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş, sinsi bir seyir göstereren, sistemik veya artiküler olabilen semptomlarla başlamaktadır. Eklem bulguları ortaya çıkmadan önce yorgunluk, halsizlik, ellerde şişlik veya yaygın kas ağrıları gibi non-spesifik şikayetler başlayabilir. Simetrik eklem tutulumu klasik tutulum şekli olup hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin hale gelir, asimetric tutulum ise nadir değildir (49).

Tipik eklem tutulumu genellikle simetrik poliartiküler şişlik, ağrı, hassasiyet ve fonksiyon kaybıdır. Pek çok hastanın en önemli problemi olan eklem ağrısı hastalığın prognozunu belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ölçütlerden biridir. Direkt palpasyon ile eklem hassasiyeti tespit edilir. Uzun süren sabah tutukluğu RA'nın tipik bir bulgusu olup varlığı ağrının inflamatuvar özellikte olduğunu gösterir. Eklem içinde fazla miktardaki sıvı varlığı veya sinoviyal proliferasyon sonucu eklem şişliği gelişmektedir. Cilt ile altta yatan kemik arasında sinoviyal proliferasyon palpe edilir. İnflame eklemlere komşu kaslarda atrofi ve güçsüzlük oluşabilir. İnflamasyonun neden olduğu hasara bağlı olarak deformiteler zaman içinde gelişir (49).

Metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) eklemler hastaların hemen hemen hepsinde etkilenmiştir. Sinoviyal özellik gösteren tüm eklemleri tutabilmekle birlikte genellikle MKF, PİF ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar, daha sonra el ve ayak bilekleri, dirsekler, omuzlar, dizler ve kalçalar tutulur (49).

1.1.3.1. Eklem Tutulumu

El ve El Bileği; MKF, PİF ve el bileği RA'da en sık ve en erken tutulan eklemleridir. PİF ve MKF eklemlerde simetrik füziform şişlik RA'nın tipik tutulum şeklidir. İleri yaş RA hastalarında bereberinde bulunan osteoartrite bağlı DİF eklem tutulumu olabilir, tek başına tutulum beklenmemektedir (50). Ayrıca RA'da yapılan çalışmalar eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir (51).

Başlangıçta şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı ön plandayken zaman içinde RA için tipik olan çeşitli deformiteler gelişir. Kuğu boynu deformitesi DİF ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PİF eklem hiperekstansiyonu sonucu gelişir. PİF eklem

fleksiyonu ile birlikte DİF eklem hiperekstansiyonuna düğme iliği (boutonniere) deformitesi denir. MKF eklem tutulumuna bağlı olarak gelişen deformitelerden biri parmakların metakarplara göre volar subluksasyonu iken bir diğeri ulnar deviasyonudur. El bileğinin ulnar deviasyonu büyük oranda radyal deviasyon ile birlikte (50).

Sinoviyum ile kaplı olan parmak tendonlarında fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak, tendon rüptürleri ve ekstansör sinovite bağlı el bileğinin dorsal yüzünde şişlikler ortaya çıkabilir. Karpal tünelde tenosinovite bağlı olarak median sinir sıkışması olabilir ve sıklıkla bilateral karpal tünel sendromu gelişir (50).

Dirsek; Ekstansiyon kısıtlılığı dirsekte en erken bulgudur. Dirsek medialindeki lezyonlar ulnar sinire, lateralindeki lezyonlar ise radial sinirin posterior interossöz dalına bası yaparak tuzak nöropatisine neden olabilirler (52).

Omuzlar; Hastalığın ilerleyen dönemlerinde omuz tutulumu daha sık görülmektedir. Gelişen sinovit humerus başı ve glenoidal fossada erozyon ve hasara neden olur. Sinovite ek olarak çevre dokularda bursit ve tendinit gibi inflamatuvar lezyonlar görülür. Rotator kafta zayıflık ve yırtıklar sonucu superior subluksasyon gelişebilir (52, 53).

Servikal Omurga; Servikal omurların tutulumu ihmal edilmemesi gereken bir durumdur ve ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Oksipital bölgede baş ağrısı veya hareketle artan boyun ağrısı servikal tutulum için uyarıcı özellikte olan semptomlardır. Yapılan bir çalışmada RA hastalarının el, ayak ve servikal omurga grafileri yıllık olarak takip edilmiş, servikal omurlardaki tutulumun el ve ayak eklemlerindeki tutulumla paralel olarak ilerlediği gösterilmiştir. En sık tutulan kısım oksipitoatlantoaksiyal bileşkedir (54). Diğer sinoviyal eklemler gibi atlantoaksiyal eklemlerde de proliferasyon ve instabilite gelişebilir. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm'i geçmeyen boşluğun genişlemesidir. Atlantoaksiyal subluksasyon varlığında, boynun fleksiyon sırasında odontoid çıkıntının spinal korda bası yapma tehlikesi vardır. Baş ve boyun ağrısı, parestezi, güçsüzlük, geçici iskemik atak, mesane ve anüste sfinkter kusuru ortaya çıkabilir. Özellikle entübe edilecek RA hastalarında asemptomatik servikal omurga tutulumu ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (50).

Torakal, Lomber ve Sakral Omurga; Omurganın torakal, lomber ve sakral bölümleri genellikle korunmuştur. Ancak apofizer eklemler istisnadır; nadiren apofizer eklemlerde oluşan sinoviyal kistler spinal korda taşabilir, ağrı ve nörolojik defisite neden olabilir (50).

Kalça eklemi; Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kalça tutulumu daha sık görülür. Direkt palpasyon veya inspeksiyonla kalça tutulumunun belirlenmesi güçtür ancak hareket kısıtlılığı, hareketle veya yük verme ile ağrı, kalça tutulumu olduğunu gösterir. İleri kartilaj destruksiyonu ve iki taraflı erozyonların gelişmesi ve mevcut tabloya osteoporozun da katılarak asetabulumun pelvis içine ilerleyerek asetabuler protrüzyon gelişmesine neden olur (52, 53).

Diz eklemi; RA'da sık gözlenen diz tutulumu bazen erken dönemde ilk tutulan eklem olarak karşımıza çıkabilir ve hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir. RA'da erken evrede diz ekstansiyon kısıtlılığı gelişebilir. Dizlerde effüzyon, kuadriseps atrofi ve fonksiyon deformitesi oluşabilmektedir. Diğer nadir olmayan patoloji ise popliteal fossada palpe edilebilen Baker kistidir. Rüptüre olan Baker kisti baldırda şişlik ve ağrıya neden olabilir. Bu durum akut tromboflebit ile ayırıcı tanıya girmektedir. Diz eklemi ile ilgili diğer bir durum ise progresif sinovite bağlı olarak gelişen sekonder osteoartritir (50).

Ayak Bileği ve Ayak; Ayak bileği, ayak tutulumu el eklemleri kadar sık görülür. Hastaların %10'unda ilk erozyonlar MTF eklemlerde izlenir Ayak çevresinde yaygın gode bırakan ödem, arka ayakta subtalar ve talonavikular eklemlerde gelişen sinovit nedeni ile ağrı, katılık, subtalar dislokasyon görülebilir. Ayrıca subaşiller bursit ve retrokalkaneal bursit de görülebilir ve bunlar romatoid nodüllerle birlikte olabilir (52, 55). Halluks valgus deformitesi sıktır. Halluks varus deformitesi de görülür. Ayak ağrısı oluşturan bir diğer neden de tarsal tünel sendromudur. Ayak deformitesi sonucu ağrıyı yoğunlaştıran nasırlaşmalar ve cilt ülserleri de gelişebilir (53, 55). Tibial-talar eklem subtalar ve midtarsal eklemlere göre daha az tutulur. İnatçı sinovit kırık kayıbına ve kemik-kemik teması sonucu irritasyona neden olur. İlerleyen erozyonlara rağmen eklem stabil olarak kaldığından ayak bileği tutulumu çok fazla fonksiyon kaybına yol açmaz (52).

Diğer Eklemler; Krikoaritenoid ve temporomandibüler eklem ile kulağın küçük kemikleri daha nadir tutulan eklemlerdir. Krikoaritenoid tutulumu konuşurken

veya yutkunurken ortaya çıkan dolgunluk hissi ile ortaya çıkabilir. Temporomandibüler eklem tutulumu eklem üzerinde ağrı, hassasiyet, ağzın yeterince açılmaması ile kulak içindeki küçük kemiklerin erozyonu ve kısalması ise işitme azlığı ile sonuçlanır (50).

1.1.3.2. Romatoid Artrit'in Eklem Dışı Tutulumları

Subkutan Nodüller; Seropozitif hastaların %20'sinde görülen subkutan nodüller, seronegatif olanlarda daha nadir karşımıza çıkmaktadır. Bu nodüller hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (56). Nodüller daha çok dirsek ekstensör yüzü, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşil tendonu gibi basınç alanları üzerinde yer alır. Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak ufalır hatta kaybolabilirler. Fakat metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile nodüllerde büyüme olabilmektedir (57, 58).

Karaciğer Tutulumu; Aktif RA'da karaciğer enzimlerinde özellikle serum glutamik oksaloasetik transaminaz ve alkalen fosfatazda yükselmeler görülebilir (59). İnflamasyonun kontrol altına alınmasıyla karaciğer enzimlerindeki yükseklik normale döner. Felty sendromunda hastaların % 65'inde karaciğer tutulumu vardır. Bu sendromda karaciğer enzimleri normal olsa bile histolojik bozukluklar görülebilir (60).

Hematopoetik Sistem Tutulumu; RA'da anemi oldukça sıktır ve nedenleri multifaktöriyeldir. En sık normokrom normositer kronik hastalık anemisi olabilir. NSAİ ve diğer ilaçlara bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi görülebilir. Ayrıca folik asit eksikliği ve ilaç tedavisine sekonder kemik iliği supresyonu sonucu makrositer anemi oluşabilir. Poliartiküler tutulumu olanlarda ve aktif hastalarda trombositoz olabilir. Romatoid artritli hastalarda ayrıca immünsupresif ve sitotoksik ilaçlar sonucu veya altın, penisilamin, salazoprin tedavisine bağlı trombositopeni görülebilir (50).

Akciğer Tutulumu; Akciğer tutulumu sıktır. Genellikle asemptomatik olan plevra tutulumunun yapılan otopsi çalışmalarında tahmin edilenden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Plevral effüzyonlar ve plörezi spontan gerileyebileceği gibi kalıcı effüzyonlar fibrozis ile sonuçlanabilir. Parankimal pulmoner nodüller genellikle seropozitif RA'lılarda gözlenir ve asemptomatiktir. RA'da pulmoner

nodüllerle birlikte pnömokonyozun görülmesi Kaplan Sendromu olarak adlandırılır ve pulmoner nodüller 1 cm'den büyük ve periferik yerleşimlidir. Difüz interstisiyel fibrosis, bronşiolitis obliterans, subplevral nodülün rüptüre olması ile bronkopulmoner fistül, buna bağlı pnömotoraks ve ampiyem görülebilir. Ayrıca difüz interstisiyel fibrosis ve pulmoner vaskülitte bağlı pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir. RA tedavisinde kullanılan MTX, D-penisilamin ve altın da pulmoner tutulumu sebep olabilir (55, 61).

Göz Tutulumu; RA'te en sık görülen göz tutulumu %10-35 oranla keratokonjonktivitis sikkadır. Hastalık şiddeti ile ilişki göstermez ve tedavisi semptomatiktir. Bir diğer tutulum episklerittir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Daha nadir görülen sklerit, nodüler, difüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA'te görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit sayılabilir (62).

Nörolojik Tutulum; Periferik nöropati sıkışmaya, vaskülitte veya ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Elektromiyografi çalışmalarında RA'da en sık gözlenen tuzak nöropati dışında, hafif distal simetrik nöropati, tek veya multipl mononöropati veya ağır distal sensorimotor nöropati şeklinde ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (63). En fazla etkilenen sinirler ise median, ulnar ve posterior tibial sinirdir. Mononörit, romatoid artrit vaskülit eşlik ettiğinde görülür. Atlantoaksiyel subluksasyon servikal miyelopatiye neden olabilir. Serebral vaskülitte, amiloidoza ve nodüllere bağlı olarak inme, nöbet, kanama, ensefalopati ve menenjit de görülebilir (50).

Böbrek Tutulumu; RA'de genellikle böbrek tutulumu görülmez. Ancak nadiren düşük dereceli membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit ve sekonder reaktif amiloidoz tanımlanmıştır. Hastaların renal biyopsisinin yapıldığı bir çalışmada en yaygın histopatolojik bulgunun mesengial glomerulonefrit, nefrotik sendromu olanlarda ise en yaygın amiloidozis olduğu görülmüştür (64). Ayrıca altın tuzları, siklosporin, D-penisilamin ve NSAİİ gibi çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak da böbrek tutulumu gelişebilir. RA'de hastaların %25'inde saptanan mikroalbuminürinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (65).

Amiloidozis; Nadir görülen bir komplikasyondur. Sistemik amiloidoz böbrek, barsak, karaciğer, kalp ve cilt gibi tüm organları tutabilir, kronik aktif inflamasyona sekonder olarak gelişir ve kötü prognozludur. RA'da amiloidoz geliştiğinde en sık tutulan organ böbrek, proteinüri de en sık bulgudur ve hastaların % 70'inde görülür (66, 67). Aktif RA'lı hastaların serumlarında amiloid A protein konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (68).

Kas Tutulumu; RA'de görülen kas zayıflığı, genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlıdır. Ayrıca beslenme problemleri, medikasyon ve nörolojik disfonksiyon da buna katkıda bulunur. Nadiren inflamatuvar miyopati de görülebilir ve serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinde yükselme olabilir. Bu durumda kas liflerinde dejenerasyonla seyreden hücrel infiltrasyon görülebilir. RA'de görülen kas tutulumları daha çok sekonder olup ilaçlara bağlıdır. D-penisilamine bağlı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidrosiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir (62).

Romatoid Vaskülit; RA'de görülen bir çok klinik bulguların temelinde küçük damar vaskülit rol oynar. Subklinik vaskülit daha çok seropozitif hastalarda yaygındır ve bu hastalardan yapılan cilt biyopsisinde immün depozitler saptanmıştır. Subklinik vaskülitin uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki damarlarda belirgin olmak üzere küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Bu hastalarda HLA-DRB1'in pozitiflik oranı vaskülit olmayan hastalara göre daha yüksektir (69). Romatoid vaskülit görülen hastalar yüksek serum RF titreleri, düşük serum komplemanı, kriyoglobulinler ve dolaşan immün komplekslere sahiptirler. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızında artma, anemi, trombositoz ve düşük serum albümini tespit edilir (70). Patolojik olarak erken dönemde damar duvarında fibrinoid nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, geç dönemde ise arter duvarında fibrozis, oklüzyon ve rekanalizasyon görülebilir. Sistemik vaskülit ise daha nadir olup genellikle 10 yıldan uzun sürmüş olan RA hastalarında görülür. Nadiren hastalığın başlangıcında mevcuttur. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Bu hastalar destrüktif eklem hastalığı, romatoid nodüller ve yüksek titrede RF pozitifliği ile daha ağır hastalık kliniğine sahiptirler. Küçük damar vaskülit daha çok cildi tutar ve tırnak yatağında

infarkt, parmak uçlarında gangren ve bacak ülserlerine neden olur. Klinik hastaların çoğunda bu belirtiler ile sınırlı kalır. Vaza nervorumların tutulması sonucu distal sensoriyal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multipleks görülür. Venlerin tutulması sonucu palpabl deri purpuraları, daha büyük damarların tutulması sonucu mezenter veya serebral arterit gelişebilir (62).

Kalp Tutulumu; Akut ve kronik inflamatuvar hastalık olan RA’te vaskülit, nodüler yapı, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozisin etkileriyle kardiak tutulum ortaya çıkar. En sık kardiak tutulum perikardittir. Semptomatik perikardit nadir olmasına karşın, RA’li hastaların %50’sinde hem otopsi çalışmaları hem de ekokardiografik değerlendirme perikard tutulumunu ortaya koymuştur. Nodüler granümatöz veya diffüz fibrosis nedeniyle myokardial tutulum gelişebilir. Endokardit, nodül veya vaskülit nedeniyle kapak yetersizliği, iletim bozuklukları, koroner arter tıkanıklığı görülebilir (61, 71).

1.1.4. Laboratuvar bulguları

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

1.1.4.1 Romatoid faktör (RF)

İlk kez 1940 yılında Waaler, romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglütine eden bir faktör gözlemiştir (72). Bunu takiben bu faktör romatoid faktör (RF) olarak isimlendirilmiştir. Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)’ne karşı gelişen antikorlardır (73).

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

Romatoid Faktörün pozitif olduğu hastalıklar

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

-**Viral enfeksiyonlar**; AİDS, enfeksiyöz mononükleaz, hepatit, influenza, aşılama

-**Paraziter enfeksiyonlar**; Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariazis

-**Kronik bakteriyel enfeksiyonlar**; Tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella

-**Kanserler**; Lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası

-**Diğer hiperglobulinemik durumlar**; Kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz vs. (9, 32, 74).

1.1.4.2. Anti-CCP Antikor

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

Tamamen sağlıklı kan donörlerinde yapılan hastalık öncesi çalışmalarda, RA klinik semptomlarının ortaya çıkmasından yıllar önce Anti-CCP ve RF'nin her ikisinin de tespit edilebildiği gösterilmiştir. Rantapa ve arkadaşlarının RA semptom ve bulguları olmayan, kan donörü olarak kan veren bireylerde gerçekleştirdikleri çalışmada, ilerleyen süreçte 83 kişide RA gelişmiştir. Bu hastaların ise 27'sinde (%33.7' sinde) hastalık başlamadan önce Anti-CCP pozitifliği saptanmıştır. Anti-CCP pozitifliğinin tespiti ve semptomların belirmesi arasında geçen süre ortalama 2.5 yıl olup, bir hastada 9 yıl öncesine kadar uzandığı gösterilmiştir (75). Nielen ve arkadaşları, 79 hastayı, RA oluşumundan 5 yıl önce incelemişlerdir. Anti-CCP'nin RA gelişimi tahmin etmede duyarlılığını %29 ve özgüllüğünü % 99.5 saptamışlardır (76).

1.1.4.3. Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (anti-MCV)

Sitrüline proteine karşı oluşan otoantikor ailesinin bir üyesidir. Anti-Sa antikoruna da denilen bu antikorun RA için özgüllüğü %95'in üzerinde, duyarlılığı ise %20-25, ilerlemiş RA'da da %47 olarak rapor edilmiştir (77). Tanısal değeri tartışmalıdır.

1.1.4.4. Kartilaj Oligometrik Matriks Protein (COMP)

Kartilaj oligometrik matriks protein artiküler kartilajdaki tip 2 kollajen liflerini bağlayarak stabilizasyonu sağlayan bir glikoproteindir (78). Sinoviya, tendon ve menisküs gibi diğer yapılarda da yer alır. COMP'un serum seviyelerindeki değişiklik, kartilaj turnoverındaki değişikliklerin potansiyel belirteçidir (79). Sinoviyal sıvıdaki artmış COMP düzeyi diz travmalarında, osteoartritte ve RA' da görülür (80). RA'da serum düzeyindeki artış, gelecekte özellikle küçük eklem hasarı olacağını gösterir (81). Ayrıca RA'da düşük COMP düzeylerinin biyolojik ajan tedavisine hızlı ve yüksek oranda yanıt vereceğinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (82).

1.1.4.5. Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3)

Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler proteinaz ailesinin önemli bir üyesidir. En önemli görevleri ekstrasellüler matriks bileşenlerinin (ECM) yıkılmasıdır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçte görev aldıkları bilinmektedir. Bu enzimler ECM'in turnoverı, doku remodelingi, angiogenez, morfogenez ve gelişimde oldukça önemli sayılabilecek bir konuma sahiptir.

Matriks metalloproteinazların embriyonik gelişim, ovulasyon, kemik remodelingi ve yara iyileşmesi, hücre migrasyonu, invazyon, proliferasyon ve apoptozis gibi birçok fizyolojik olayda önemli fonksiyonları vardır (4, 83).

Matriks metalloproteinazların dokudaki miktarı ve aktivitelerindeki kontrol edilemeyen artışların ECM yıkımı yoluyla akut ve kronik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı tahmin edilmektedir. MMP'lerin aktivitesindeki bu artışının bir çok hastalık patogenezinde sorumlu olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu hastalıklar arasında kardiyak hastalıklar, ateroskleroz, periodontal hastalık, tümör hücre metastazı ve artritler gibi birçok hastalık bulunmaktadır (4).

Matriks metalloproteinazlar hakkında ilk bilgi Jerome Gross ve Charles Lapiere tarafından 1962 yılında yayınlanmıştır. MMP'lerin molekül ağırlıklarının 19 - 92 kDa arasında değiştiği bilinmektedir (84). Günümüzde MMP ailesinin 25 üyesi tanımlanmıştır.

Matriks metalloproteinazlar birçok farklı hücrede sentezlenirler. MMP-1; makrofaj, monosit, fibroblast, keratinosit, kondrosit, hepatosit ve bir çok tümör

hücresinden, MMP-8; kondrositler, sinovial fibroblastlar ve endotelial hücrelerden, MMP-3 ve MMP- 10; fibroblastik hücreler, normal ve trasforme squamous epitelial hücrelerden sentezlenir. MMP-9; keratinosit, monosit, alveolar makrofajlar, PMN lökositler ve malign hücrelerin çoğundan sentezlenir (4, 83, 85).

Matriks metalloproteinazlar 17-29 aminoasit ihtiva eden sinyal peptit bölgesi, 77-87 aminoasit içeren amino terminal propeptit bölgesi ve 170 aminoasit içeren katalitik bölgeden meydana gelmektedir. Katalitik bölgenin aktif merkezinde çinko atomu ve çinko atomuna bağlı korunmuş sistein aminoasiti mevcuttur. Katalitik bölge aynı zamanda çinko-bağlayıcı bölüm ve korunmuş metiyonin aminoasiti bulundurur. Bu lokalizasyon, MMP'lerin stabilitesini ve enzimatik aktivitesini korumak için katalitik çinko atomuna ek olarak yapısal çinko atomu ve 1 ya da 3 tane kalsiyum atomu ihtiva eder (4, 83, 86).

Bazı MMP üyelerinde esas yapıya ek olarak farklı bölgeler de bulunur. Jelatinaz sınıfından MMP-2 ve 9, kollajen ve jelatin etkileşimleri için gerekli fibronektin benzeri bölüm ve 210 aminoasit içeren C-terminal hemopeksin benzeri bölümden oluşur. Hemopeksin benzeri bölüm substrat spesifitesini belirlemede ana rol oynar. Ayrıca jelatinazların yapısında katalitik bölge ve C-terminal hemopeksin benzeri bölüm arasında prolince zengin bağlayıcı bölge bulunmaktadır (4, 83, 86). MMP'ler, nötral pH'da aktiftirler. Aynı zamanda Zn²⁺ bağımlı endopeptidazlar olarak bilinmektedirler. MMP'ler sekrete edildikleri şekilde sentezlenirler veya transmembran proenzim olabilirler. Aktif hale dönüşmeleri ise bir amino-terminal propeptidin çıkarılmasıyla gerçekleşir. Enzimin latent formda kalmasını enzimin aktif bölgesindeki çinko ile sistein rezidülerinin etkileşimi sağlamaktadır. Sistein swich mekanizmasının tetiklenmesi ile bu etkileşimin kesilmesi enzimin aktivasyonu ile sonuçlanır (4,83).

1.1.4.5.1. Latent MMP'lerin Aktivasyon Mekanizmaları

Matriks metalloproteinazların birçok fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için proteolitik kırılma ile aktif forma dönüşmeleri gerekmektedir. Üç farklı aktivasyon mekanizması tanımlanmıştır (4).

1. Stepwise aktivasyon
2. Membran tipi MMP'ler ile hücre yüzeyinde aktivasyon
3. İntrasellüler aktivasyon.

Furin tarafından aktif hale getirilen birkaç üyenin dışında inaktif zimogenler olarak hücreden sentezlenirler. Sekrete edilen proMMP'ler; reaktif ajanlar, civalı bileşikler, reaktif oksijen ve denatüranları gibi non-proteolitik ajanlar tarafından ve proteinazlar tarafından in vitro aktive edilirler. Tüm durumlarda Cyn-Zn+2 (sistein swich) etkileşiminin kesilmesi gereklidir ve bu aktivasyon stepwise aktivasyon olarak bilinir (4, 87). MMP'nin stepwise aktivasyonu esnasında ilk adım; plazmin, tripsin, elastaz ve kallikrein gibi bir proteinazlar ve diğer MMP'ler ile gerçekleşir. Bu proteinazların in vivo ortamda çoğu potent patolojik aktivatörleri olan plazmin yoluyla gerçekleşir (4, 87). İn vitro ortamda 4-aminofenil merkürük asetat (APMA), hipokloröz asit (HOCL), okside glutatyon (GSSG) ve denatüranlar (üre, sodyum dodesil sülfat) gibi non-proteolitik ajanlar tarafından da gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Ayrıca aktive olan MMP'ler de diğer proMMP'leri aktive edebilir. Örneğin membran bağımlı MMP'ler hücre yüzeyinde pro-MMP-2 enzimlerini aktive edebilir (4, 83, 86).

Plazmin, MMP'nin propeptit domeininin plazminojene hassas bölgesine atak yapar. Propeptitte konformasyonel bir değişiklik meydana gelir ve ikinci bir proteinaz (muhtemelen diğer bir MMP) ile hızla kırılarak aktive edilir. MMP'nin hücre yüzeyinde aktivasyonu, hücre migrasyonu esnasında ECM'in degradasyonunda önemlidir. Bu olaya örnek membranda bulunan MMP ile MMP-2'nin aktivasyonudur. MMP'lerin bazı üyeleri intrasellüler aktivasyona uğrayabilirler. Bu olaya örnek stromelizin (MMP-11) golgi ile ilişkili subtilisin benzeri proteinaz tarafından aktivasyonudur (4). Aktivasyon sırasında amino-terminal propeptitlerin ayrılmasıyla 10 kDa civarında peptit kaybına uğrarlar. Bu zimojen enzimlerin latent durumunu sağlayan; aktif merkezdeki çinkoya bağlanan korunmuş sistein aminoasitidir. Sistein aminoasitinin çinkodan koparılmasıyla aktivasyon gerçekleşir (86, 88).

1.1.4.5.2. MMP Ekspresyonunun Regülasyonu

Matriks metalloproteinazların çoğunun ekspresyonu normal yetişkin dokularında düşük düzeyde bulunur. Bazı fizyolojik ve patolojik remodeling süreçlerinde ekspresyonları upregüle olur. MMP fonksiyonları, hem gen aktivasyonu hem de protein aktivasyonu aşamalarında düzenlenir. MMP'lerin transkripsiyonel regülasyonu, proksimal promoter bölgelerinde yer alan AP-1

düzenleyici eleman ile sağlanır. MMP gen transkripsiyonu ekstrasellüler yerleşimli pek çok madde ile uyarılabilir: mesela sitokinler (Interlökin 1-4), büyüme faktörleri (EGF, TGF- α , TGF- β 1, TNF- α , .basic fibroblast growth faktör.), hücre-hücre etkileşimleri ve hücre-matriks etkileşimleri gibi. Bu aktivatörlerin reseptöre bağlanması ile an az 3 değişik sınıf mitojen aktive-edilmiş kinazlar (MAP) tarafından sağlanan intrasellüler olaylar zinciri ile hücre AP-1 transkripsiyon faktörü aktif hale geçirilir ve AP-1 cis elementine bağlanarak MMP geninin transkripsiyonunu sağlar (89, 90).

Matriks metalloproteinazlar gen ekspresyonu onkojenik hücresel transformasyon, fiziksel stres, kimyasal ajanlar (forbol esterleri ve ilaçlar), sitokinler, büyüme faktörlerini kapsayan efektörler ile upregüle edilir ve süpresyon faktörleri ile (TGF-beta, retinoik asit, glukokortikoidler) ile down regüle edilir.

1.1.4.5.3. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörlerinin (TIMP) Yapıları ve Fonksiyonları

Matriks metalloproteinazların proteolitik aktiviteleri hem non-spesifik (α -2 makroglobulin, α -antiproteaz gibi) hem de spesifik inhibitörler doku metalloproteinaz inhibitörleri ile engellenebilir (84). TIMP'lar, 6 disülfid bağı oluşturan 12 sistin rezidüsü içerir ve MMP'lerin çinko içeren katalitik bölgelerine bağlanırlar. MMP'lerin TIMP'lar tarafından inhibisyonu, 1:1 sitokiyometride ve nonkovalent şekilde gerçekleştirilir. Şu ana kadar tanımlanan 4 farklı grup TIMP mevcuttur (89, 91). Dolaşımdaki genel proteaz inhibitörlerinden biri α -2 makroglobulindir. Bu yapı; enzimlere kovalent olarak bağlanarak onların yapısını değiştirir, kollajenin ve diğer matriks makromoleküllerinin parçalanmasına engel olur (92).

1.1.4.5.4. Matriks Metalloproteinaz Ve Romatoid Artrit İlişkisi

Romatoid artritte kıkırdak, ligaman ve tendon hasarında öne sürülen majör mekanizma ekstrasellüler matriks bileşenlerinin enzimatik hasarıdır. Eklem kıkırdağının bozulması hastalığın erken gözlenen özelliklerinden biridir ve buna proteolitik sistemin artan aktivitesinin neden olduğu düşünülmektedir (93). MMP'ler çinko bağımlı endopeptidazlardır ve hepsinde ortak domain'ler vardır. Hepsi latent (inaktif) proenzimler olarak üretilirler ve propeptidin proteolitik kaybı aktivasyona

yol açar. MMP ailesi aktive olduğunda ve hep birlikte çalıştığında, ekstraselüler matriksin tüm bileşenlerini yıkabilirler (94).

Sinovyal doku hücreleri ve inflamatuvar hücreler tarafından üretilen proteinazlar ve inhibitörleri sinovyal sıvıya salınır ve aktif proteinazlar inhibitörlerine baskın geldiklerinde kıkırdak yüzeyini harap ederler. Esasen MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 romatoid sinovyal sıvıda saptanabilir; MMP'ler ve TIMP'lerin konsantrasyonları romatoid sinovyal sıvıda saptanan MMP aktivitesiyle ilişkilidir Bu yüzden MMP'ler romatoid sinovyal sıvıda saptanan en önemli proteinazlardır (95). Metalloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP) dizinleri yaklaşık yüzde 40-50 oranında ortaktır, insanlarda 21-28 kD arası moleküler kütleyle sahip dört farklı üyeden oluşan bir gen ailesidir (96-98). Hemen hemen bütün TIMP'ler sıkı ve kovalent olmayan kompleksler oluşturmak amacıyla 1:1 oranında bağlanarak, MMP'lerin aktivitelerini inhibe ederler (96).

Romatoid artritte eklem kıkırdağının proteinazlar tarafından üç şekilde tahrip edildiği tespit edilmiştir:

- 1- Sinovyal sıvıda bulunan proteinazlar tarafından eklem kıkırdağı yüzeyinde destrüksiyon
- 2- Proteolitik sinovyum, pannus dokusu, veya her ikisinin beraber artiküler kıkırdakla direk teması ile gelişen destrüksiyon
- 3- Kondrositlerden kaynaklanan proteinazların yol açtığı intrensek destrüksiyon

Romatoid artrit sinovyal hücrelerde hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve subkondral anjiogenezis sonucu gelişen kronik proliferatif sinovit ile karakterize olup hiperplazik sinovyum hücreleri MMP-1, MMP-3, MMP-9 ve MT-MMP'ı aynı zamanda TIMP-1 ve TIMP-3'ü gereğinden fazla üretirler (99-101).

Matriks metalloproteinaz ailesi 25 üyeden oluşmaktadır. MMP'ler hücreden proenzim olarak salgılanarak, propeptid kısmının ayrılması ile aktive olur. Kollajenaz, jelatinaz, membran tip matriks metalloproteinaz anjiogenezde en önemli MMP'lardır. Ayrıca serin proteinazlar da anjiogenezde rol oynar. Serin proteinazları, ürokinaz tipi ve doku tipi plazminojen aktivatörleri, plasmin, trombin ve aktif protein C'dir. Hem serin proteinazlar hem de MMP endotel hücreleri dahil olmak üzere pek çok hücreden sekrete edilirler (102).

Matriks metalloproteinaz enzim ailesinin alt gruplarından olan kollojenazlar RA'daki kırıkta hasarı sürecinde adı geçen ilk enzimlerdir: Bu enzim grubu kollajen üçlü heliksini aminoasit ucu yakınında belirli bir noktadan kesmektedir. Kollojenazların major substratları yerel intersitisyel kollajenlerden tip I ve II olup, tip II kırıkta en önemli kollajen bileşenidir (103). Bu grubun üyeleri fibroblast veya interstisyel kollojenaz (kollojenaz-1, MMP-1) , nötrofil kollojenazı (kollojenaz-2, MMP-8) ve kollojenaz-3'tür(MMP-13). MMP-1 ekspresyonunu RA'lı hastaların sinovyumunda OA'li hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (104, 105).

Stromelisin grubu MMP'lerin matriks bileşenleri için geniş bir substrat spesifikliği bulunmaktadır. Bu enzim grubu ile agrekan, fibronektini, laminini ve kollajen IV'i içeren bir grup ECM makromoleküllerini hidrolize ederler (106). Kollajen III, IX ve kollajen I, II, XI'un telopeptitleri aynı zamanda MMP-3 tarafından sindirilirler (107). ECM komponentlerine ek olarak MMP-3 aynı zamanda IGF-BP-3, IL-1 β , heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü, bağ doku büyüme faktörü, E-kadherin α 1 kemotripsini ve α 1proteinaz inhibitörünü aktive eder. MMP-3 'de çoğu MMP'leri aktive eder (108). Buna ek olarak MMP-3 'ün kesme ve prokollojenazları aktive etme kabiliyeti bulunmakta böylelikle ilave matriks yıkımı özelliği kazanmaktadır (109). Stromelizinler (MMP-3, 10, -11), kollojenazlar (MMP-1, -8, -13), jelatinazlar (MMP-2, -9) ve membran tipi MMP'lar (MMP-14, -17, -22, -24, -25) bilinen alt gruplardır. Stromelisin grubunun 3 üyesi Stromelisin-1 (MMP-3), stromelisin 2 (MMP-10), Stromelisin-3 (MMP-11) arasında MMP-3 RA'da en çok eksprese edilenidir. İn situ hibridizasyon çalışmaları MMP-1 için olduğu gibi MMP-3 için gen ekspresyonunun RA'da OA sinovyumundan fazla olduğunu göstermektedir. Stromelisin-1 (MMP-3) normalde yaygın olarak bulunmaz ancak büyüme faktörleri, interlökin-1 ve tümör nekrotize edici faktör (TNF)- α gibi sitokinler tarafından kolayca indüklenebilir (110).

İnflamasyonlu hücreler hariç, normal hücreler fizyolojik durumlarda dokularda MMP ve TIMP üretmezler, ancak patolojik durumlarda ekspresyonları birçok faktörün birlikte stimülasyonu ile başlatılır. MMP-3'ün inflame sinovyumdan lokal olarak üretildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. RA'lı hastalardan alınan pannus doku biyopsisi ile hücre infiltrasyonu ve matriks metalloproteinaz

ekspresyonu araştırılmış özellikle MMP-3 olmak üzere pannus dokusunda MMP ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (111).

1.1.4.6. Anti-interlökin-1 α

Anti IL-1 α pozitif olduğu RA hastalarında daha az eklem hasarının geliştiği gösterilmiştir (85). Normal popülasyonda bu antikorlar %10-60 pozitif saptanabilmektedir. Yaş, cinsiyet ve laboratuvar tekniğine göre düzeyi değişim gösterebilmektedir (112).

1.1.4.7. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri herhangi bir patoloji için özgün olmayan, ancak inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. RA düşünülen bir olguda, akut faz yanıtının yüksekliği tanıyı destekler. Ayrıca, RA tanısı kesin olan bir hastada hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtı gösterir (113).

1.1.4.7.1. CRP

Rutin uygulamada en sık kullanılan akut faz proteini. Tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. Pnömonokların "capsul" antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Normal insan serumunda 0.5 ng/dl kadar bulunur. Yangısal olayın ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca hızla normale döner (50).

1.1.4.7.2. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH)

Akut faz proteinlerindeki artışı ve inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir testtir. Kaba bir formülle erkeklerde yaşın yarısı, kadınlarda yaşa on eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar olan ESR değerleri normal olarak kabul edilir (113). CRP'e göre daha geç yükselir, daha geç düzeler. Yaş, cinsiyet, gebelik, tokluk ve eritrosit sayısı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ancak ESH'nın RA aktivitesindeki değişime duyarlılığı oldukça iyidir (50).

1.1.4.8. Hematolojik Testler

Tam kan ve gerekirse periferik yayma ile anemi değerlendirilir. Kronik hastalık anemisine bağlı normokrom normositer anemi, serum demir ve demir

bağlama kapasitesinde düşüklük tesbit edilebilir. Bazı hastalarda kemik iliği demir depolarında azalma, eritropoetin düzeylerinde yükselme saptanabilir. Demir eksikliği anemisinde ise serum demirinde düşüklük, demir bağlama kapasitesinde yükseklik saptanır. Beyaz küre sayısı normaldir, ancak şiddetli hastalığı olanlarda ve alevlenmelerde lökositöz ve trombositöz saptanabilir. Felty sendromu ve ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Periferik yayma genellikle normaldir ancak akut vakalarda PMNL hakimiyeti olabilir. %5 yada daha yüksek oranda eozinofili ile seyreden RA'da vaskülit, plöroperikardit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül insidansı yüksektir (113).

1.1.5. Radyolojik Bulgular

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

1.1.5.1 Erken hastalık

Hastalığın bu evrede tanısının konulması oldukça önemlidir. İnflamasyonun yoğun olduğu, eklem harabiyetinin, radyolojik olarak kemik ve kıkırdak yıkımının henüz görülmediği evredir. Kemik erozyonu oluşum hızı fazladır, daha sonra platoya ulaşır. Yine bu dönemde remisyon daha çok oluşur. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, diğerlerinde ise ilerlemeye devam eder (5, 74, 114).

1. Erken Evre Bulguları

a. Yumuşak Doku Sislilikleri: Eklem çevresindeki dokularda ödem ve eklemi örten tendon demetleri içerisinde sinovyal bir sıvının varlığı grafilerde yumuşak doku şişliği saptanmasına neden olan faktörlerdir. Genişleyen yumuşak dokuda belirgin bir kalsifikasyon görülmez. RA'te saptanan yumuşak doku şişliği en çok ulnanın sitiloid çıkıntısı hizasında ve PIF eklemler çevresinde dikkat çeker. Bir süre sonra bu şişliğe kemik rezorpsiyonu eşlik eder (115).

b. Ekleme Komsu Kemiklerde Osteoporoz: Subkondral olarak ortaya çıkan osteoporoz, bazen hastalığın tanısında önemli olan bir bulgu olabilir. Başlangıçta

bant tarzında görülen osteoporozun oluşmasında hipereminin etkisi yanı sıra, ağrıya bağlı kullanmama da rol oynar (115).

c. Eklem Aralığı Daralması: RA’te önceleri ortaya çıkan sıvı birikimi nedeni ile eklem aralığı bir miktar geniş görülür. Bu bulgu, küçük eklemlerdeki sıvı varlığında gözden kaçabilir. Eklem yüzü boyunca pannus formasyonunun dağılarak kartilajı harap etmesi sonucu, eklem aralığı daralır. Daralma RA’te tipik olarak bütün eklem boyunca yayılır (115).

Kemik Katılımı(Erozyonlar): RA’da sinovyanın kartilaj ve daha sonra direkt subkondral kemiğe etkisi ile marjinal erozyonlar oluşur. Erozyon çevresinde skleroz minimal ve geç bir bulgudur. RA’daki erozyonlar; kompresyon erozyonları, yüzeysel erozyonlar ve psödokist şeklindedir. Erozyonlar karpal kemiklerde, proksimal falankların kaidelerinde, metakarp başlarında, kalkaneus posterior bölümünde ve aşil tendonu yapışma yerinde görülür. İlerlemiş olgularda klavikulanın distal ucunda kemikte rezorpsiyon oluşabilir (115).

2. İlerleyici hastalık

Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta destrüktif, sakatlık gelişen tablodur (5, 114).

3. Geç hastalık:

Eklem hasarının kesin olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Olguların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır (5, 114).

Geç Evre Bulguları: RA’te geç evre bulgularının basında lüksasyon ve sublüksasyonlar gelir. En sık görülen deformasyon parmakların ulnar deviasyonudur. PIF eklemlerde ve DIF eklemlerdeki deformiteler bazen rutin radyogramlara tipik görünümde yansiyabilir. RA’nın iskelet sistemindeki genel dağılımı göz önüne alınırsa, kraniyo-servikal ve servikal bölge değişiklikleri de tanıda önemli bir özellik oluşturur. Kraniyo-servikal bölgede atlanto-aksiyal sublüksasyon görülebilir. Odontoid çıkıntı ile transvers ligaman arasında bulunan sinoviyal inflamasyon, transvers ligamanın gevşemesine ve sublüksasyona yol açar. Odontoidde oluşan erozyonlara bağlı olarak, eklem aralığı genişler. Bazen de odontoid çıkıntının tama yakın erozyonu nedeni ile kemikte ampütasyonlar oluşabilir. Sublüksasyon sonucu

posterior deplasman oluştuğunda spinal korda bası ortaya çıkabilir. RA'da eklem ve kemik deplasmanları kapsamında servikal vertebra seviyesinde olaya yol açan bir diğer neden de lezyonun diskovertebral tutulum göstermesidir (43).

1.1.5.2.Ultrasonografi bulguları

Ultrasonografinin RA'daki önemi son 5 yıl içerisinde artmıştır. Yumuşak doku, eklem, tendon ve kemik yüzeyler rahatlıkla görüntülenebilmektedir. Klinik incelemede efüzyon tespitinin zor olduğu kalça ve omuz gibi eklemlerde uygulanabilmesi, ayrıca eklem ponksiyonu ve eklem içi enjeksiyonunda kılavuz olarak kullanımı avantajları arasındadır. Direkt grafi ve MRG'de tespiti zor olan küçük kemik erozyonları tendinit, bursit gibi patolojiler USG ile saptanabilir. Renkli Doppler ile artmış sinoviyal perfüzyon tespit edilebilir (116).

1.1.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Erken RA tanısı koymada direk radyografilere göre daha faydalıdır. Bu yöntemle el bileğindeki kemik erezyonları, sinovyal hipertrofi, sinovit/pannus tenosinovit gibi değişiklikler kolaylıkla saptanabilir. Tendinit, entezit, ligament ve tendon yırtıkları, kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonları tespit edilen diğer bulgulardandır. Erken RA çalışmalarında MRG ile radyografiye göre hastalık başlangıcında eroziv hastalığın daha yüksek oranda tespit edildiği ve semptomların başlangıcından sonra aylar içerisinde birçok hastada erezyonların ortaya çıktığı saptanmıştır. İnflamatuvar artritlerde sinovitin tespitinde klinik muayeneye göre daha duyarlı bir yöntem olduğu bilinmektedir (117-119).

1.2. Tanı

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

- 1-Sabah tutukluğu; Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
- 2- 3 veya daha fazla eklemden artrit; En az 3 eklemden hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit,
- 3- El eklemlerinde artrit; El bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit,

4-Simetrik artrit; Vücutun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral MTF eklemlerin artrit,

5- Romatoid nodüller; Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylede veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller,

6- RF; Herhangi bir metod ile anormal miktarda RF pozitifliği,

7- Radyolojik değişiklikler; Ön-arka el ve el bileği radyografilerinde erezyonlar ve /veya periartiküler osteopeni,

İlk dört kriterin en az altı haftadır devam etmekte olması gerekir. Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az dört tanesinin bulunması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile RA tanısında %90 sensitivite, %89 oranında spesifite sağlanabilir (120).

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

Romatoid artrit vakalarında primer hedef, yüksek kronisite ve eklem hasarı riski olan, DMARD ile erken tedavi ihtiyacı olan hastalardır. 2010 RA sınıflama kriterlerinin hedef grubu bu hastalardır. Bununla birlikte 2010 sınıflama kriterleri ile belirlenemeyen, DMARD tedavisi gereken bir hasta popülasyonu da vardır. Bu nedenle 2010 kriterleri tanı kriterinden çok sınıflama kriterleridir (121-124)

Tablo 1. 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri (124)

1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Negatif RF ve negatif Anti CCP	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif Anti CCP	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif Anti CCP	3
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya Anormal ESH	1
< 6 hafta	0
> 6 hafta	1

1.2.1. Fonksiyonel Değerlendirme

Romatoid artritte rehabilitasyonun amacı, kişinin ihtiyaç ve sorunlarına mümkün olduğunca en üst düzeyde cevap vermektir. RA'da temel problemler; ağrı, yorgunluk, fonksiyonel kısıtlılık, fiziksel, mental ve sosyal yetersizliği içermektedir. Hastaların en büyük korkuları oluşabilecek sakatlıklardır. RA'da özellikle el fonksiyonlarının objektif testlerle belirgin olarak bozulduğu ve bu durumun günlük yaşam aktivitelerinde yetersizliğe yol açtığı saptanmaktadır. Bu durum da hastaların yaşam kalitesini kötü yönde etkilemektedir. RA'li hastalarda yaşam kalitesi ve sonuçları etkileyen rehabilitasyon programının çizilmesinde fonksiyonel durumun belirlenmesi oldukça önemlidir. Fonksiyonel değerlendirme amacı ile tek başına ya da beraber kullanılabilen yöntemler vardır. Bu yöntemler hasta anketleri, ağrı ölçümleri, hasta ve hekim tarafından yapılan genel durum değerlendirmesi ve fiziksel ölçümlerdir.

1.2.1.1. Hasta Anketleri (HAQ)

Erken RA'da HAQ (Health Assessment Questionnaire; Sağlık Değerlendirme Anketi) ile özür lülüğün gösterilmesi kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak bu belirteç radyolojik hasardan ziyade ileride gelişebilecek fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkilidir. Yine de HAQ skoru fonksiyonel kısıtlılık, iş gücü kaybı ve mortaliteyi önceden belirlemede en önemli belirteçtir ve bu nedenle erken RA'da prognozu belirleyen faktörler arasında yer almaktadır (125). HAQ günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 8 temel alanı (giyinme ve kendine bakım, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama, aktiviteler) değerlendirmektedir. Her bir alanda 2 ya da 3 soru bulunmaktadır. Bu 8 alandaki en yüksek skorlar toplanarak sonuç 8'e bölünür ve 0 (muhtemel en iyi durum) ile 3 (muhtemel en kötü durum) arasında değişen HAQ skoru elde edilir (126).

1.2.1.2. Ağrı Ölçümü

Vizüel analog skala (VAS) çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay yada dikey; "Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı" ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama kelimelerinde sahip olabilir. Genel olarak vertikal hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir (127). Hasta ağrısının şiddetini bu hat

üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. Ağrı yok başlangıcı ile bu nokta arası cm olarak ölçülüp kayda alınır (128).

1.2.1.3. Fiziksel Ölçümler

En sık kullanılan 2 fiziksel ölçüm, sıkma gücü ve yürüme süresidir. Sıkma gücünün değerlendirilmesinde, tansiyon aletinin balonu ve el için özel olarak dizayn edilmiş dinamometreler kullanılabilir. Yürüme süresi ise, belli bir mesafeyi normal hızda yürümesi istenerek ölçülen süredir. Bu fiziksel ölçümlerin doğru ve tekrarlanabilir olmadığı yönündeki genel kanaate rağmen, fiziksel ölçümler standart protokole uyularak yapıldığında mortalite ve iş gücü kaybını önceden saptamada çok önemli belirteçlerdir (127).

1.2.2. Romatoid Artritte Aktivite Saptanması

1.2.2.1. Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması

Klinik olarak eklemlerin durumunu saptamak için çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir. Ritchie artiküler indekste 52 periferik eklem hareket sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelenir.

- 0: hassasiyet yok,
- 1: hassas, Ağrı ve hassasiyet
- 2: hassas ve dokunmada yakınıyor,
- 3: hassas, dokunmada yakınıyor ve geri çekiyor şeklinde skorlanır (129).

Ayrıca 86 eklem incelenip hastalık aktivitesinin eklem büyüklüğüne göre değerlendirildiği Lansbury skalası, 68 eklem değerlendirildiği CSSRD tarafından önerilen skala, Ritchie, ARA ve Lansbury indekslerinin kombine edildiği Thompson skalası gibi indeksler de kullanılmaktadır (130-132). Fuchs ve arkadaşlarının tanımladığı skala ise EULAR tarafından RA hastalık aktivitesinin tayini ve sonuç ölçümü için standart olarak kabul edilmiştir (133). RA’te aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum tespiti de kullanılabilir. Steinbrocker’ın 1949’da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon bugün bile kullanılmaktadır (134). Bu klasifikasyon ARA tarafından 1981’de revize edilmiştir (135).

1.2.2.2. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması

Aktivite saptanması ve tedaviye yanıtı değerlendirmede akut faz proteinlerinden yararlanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Aktiviteyi hangi markerın daha iyi yansıttığı ise tartışmalıdır. ESH özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir. CRP doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir (136-138).

1.2.2.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Radyolojik değerlendirmenin hastalık aktivitesini belirlemedeki duyarlılığı sınırlıdır. Geri dönüşümsüz olan eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olması bunun nedeni olabilir. Radyolojik değerlendirme erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede önemli olabilir. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır (134). Sonradan Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir (139-141).

1.2.2.4. Genel indeksler

Hastalık aktivitesini ölçebilecek basit ve tek bir metot olmadığından klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler arasında Lansbury (142), DAS sayılabilir (143). Klinik çalışmalarda uniformite sağlamak için ARA tarafından hastalık aktivitesi tayin kriterleri önerilmiştir (144, 145).

1.2.3. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı Klinik Seyir ve Prognoz

1.2.3.1. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı

Romatoid artrit tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetric tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit

semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dır. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

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

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

3- Osteoartroz

4- Erişkin still hastalığı

5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)

6- Gut

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

8- Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, Ailesel Akdeniz Ateşi , multisentrik retikülohistiyositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da gözönüne alınmalıdır (115).

1.2.3.2. Klinik Seyir

RA'nın seyri değişkendir. Hastalığın prognozunun önceden tahmin edilmesi ise güçtür. Klinik seyir dalgalanmalar gösterir. Vakaların %10'nda erken dönemde tam remisyon olur ya da remisyona uğrar. Yüzde 10 hastada klinik bulgular ve prognoz yüz güldürücü değildir. Bu grupta yer alan hastalar çok erken dönemde tekerlekli iskemle ya da yatağa bağımlı hale gelebilirler. Bu iki grup arasında kalan hastalarda ise yıllar içinde değişik derecelerde eklem hasarı olmasına rağmen, fonksiyonel olarak işlerine devam edebilirler. RA'te kötü prognoz göstergeleri şunlardır (146):

1-RF pozitifliği

2-20'den fazla eklemden inatçı inflamasyon

3-Ayak eklemlerinin tutulması

4-Eklem erozyonlarının olması

5-Ekstraartiküler tutulum varlığı

- 6-Şiş eklem sayısının çokluğu
- 7-ESH ve CRP yüksekliği
- 8-Diz, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulması
- 9-HLA DR4 varlığı
- 10-Romatoid nodüllerin varlığı
- 11-Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
- 12-Anemi
- 13-İleri yaşta olmak

1.2.3.3. RA'da Remisyon Kriterleri

1. Onbeş dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı olmaması
4. Hareketle eklemlerde hassasiyet ve ağrı olmaması
5. Tendon kılıfları ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH erkeklerde 20 mm/h, kadınlarda 30 mm/h'ten az olması

Bu durumun yaklaşık 1 sene kadar devam ediyor olması gerekmektedir (147).

1.3. Tedavi

Son 10 yıl içerisinde RA tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Birçok yeni ilaç kullanıma girmiştir. Hastalığın tedavi edilmesinde dikkat edilmesi gereken üç nokta vardır:

- Erken tanı
- Prognositik faktörlerin belirlenmesi
- Erken ve agresif tedavi

Erken tanı konulup kısa sürede tedavi başlanan hastalarda, hastalığın ilerleyişi durdurulup kalıcı eklem hasarları engellenmiş olur. Hastalarda prognositik faktörler belirlenip tedavi buna göre başlandığında daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

1.3.1. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi ve rehabilitasyonda amaç ağrıların hafifletilmesi, eklemlerin korunması ve stabilizasyonu, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonların düzeltilmesi, dolaşımın desteklenmesi ve kontraktürlerin engellenmesidir. Ayrıca inflamasyonun hafiflemesine de etkisi olduğu bilinmektedir (148).

1.3.1.1. Akut dönem

Eklem tutulumunun yaygın, hastalık aktivitesinin de şiddetli seyrettiği hastalara kesin yatak istirahati önerilirken diğer hastalara ise mutlak yatak istirahatından kaçınılması önerilmektedir. Bu dönemde inflamasyonlu eklemlerin, istirahat splintleri ile fonksiyonel pozisyonda istirahata alınması gerekir (149). Splint uygulamanın güç olduğu eklemlere uygun anatomik postür verilir. Akut dönemde istirahat egzersizle desteklenmelidir. Çünkü uzun süreli immobilizasyon sonrası kaslarda atrofi gelişir, kontraktür oluşumu ise hızlanır. İlk olarak önerilen izometrik egzersizlerdir. Bu egzersizler, eklemi hareket ettirmeden minimum kas kasılması ile maksimum kas gerginliği sağlar. Ağrı ve inflamasyon gerilemeye başlayınca çok hafif bir şekilde pasif egzersizler uygulanmaya başlanır. Günde 1-2 kez, 2-3 tekrar şeklinde uygulanır. Daha yüksek yoğunluktaki egzersizlerin eklem ısısında artış ve eklem sıvısında lökositoya neden olduğu tespit edilmiştir (150). Akut dönemde yapılan bir diğer uygulama da kriyoterapidir. Bu uygulama soğuk paketler, buz torbaları vb. ile yapılır (150).

1.3.1.2. Subakut dönem

Bu dönemde inflamasyon oldukça gerilemiştir. Ancak ağrı şiddeti azalarak devam etmektedir. Yüzeysel ısıtıcı ajanlar kullanılabilir. Bu evrede fizyoterapistin minimal desteğiyle yardımcı aktif eklem hareket açıklığı egzersizlerine geçilebilir (151). Egzersizler ile eklemde ağrı ve zorlanmaya neden olmaktan kaçınılmalıdır. Eklemlerin korunması ve aşırı enerji kaybını önleme açısından hastanın eğitimi önemlidir. Ev içi alışkanlıklarının değiştirilmesi ve hastanın değişik alanlara adaptasyonu için ergoterapi devreye sokulur (151).

1.3.1.3. Kronik dönem

Sakatlığın olduğu ve deformitelerin geliştiği süreçtir. Bu dönemde eklem stabilitesi ya da uygunsuz yük binmesi nedeniyle hastalık aktivitesinde alevlenmeler olabilir. Yumuşak doku kontraktürlerini hafifletmek ve eklem hareket genişliğini arttırmak amacıyla pasif germe egzersizleri uygulanır. Yeterli bir statik germe sağlamak için izometrik egzersizler önerilir. Egzersiz tedavisinden önce sıcak uygulama yapılması, eklemde egzersize hazırlanması, doku beslenmesi ve analjezi sağlanması açısından yararlıdır (150).

1.3.2. RA’da kullanılan ilaçlar:

1.3.2.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar(NSAİİ)

Bu ilaçların temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) yolunu inhibe ederek araşidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandinlere (PG) ve Tromboksan A₂'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. Analjezik etkileri periferaldır (152). NSAİİ'ler genelde her RA hastasına uzun süreli olarak kullanılmasına karşın, hastalığın seyrini değiştirmezler. RA'lı hastalarda NSAİ ilaçlar, eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak hastaları oldukça rahatlatır. Ancak analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine karşın, hastalığın seyrini değiştirdikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir (153).

1.3.2.2. Hastalęı–Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Tüm RA hastaları tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içinde temel bir modifiye edici ilaç tedavisi almalıdır. En yaygın kullanılanları; hidroklorokin (HCQ), sulfasalazin (SSZ), metotreksat (MTX), leflunomid, etanercept ve infliximab'dır. Daha az olarak azotioprin, altın tuzları, D-penisilamin, minosiklin ve siklosporin'dir. Modifiye edici ajanlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde değişiklik yapar ve radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (154). DMARD'lar yüksek doz veya kombine tedavi ile ilişkili toksik yan etkilerden korunmak için RA'lı hastalarda dikkatli kullanılmıştır. Bununla beraber randomize kontrollü birkaç çalışma RA'te optimal sonuçlara ulaşmak ve hastalık aktivitesini etkili olarak kontrol etmek için erken ve agresif tedavi yaklaşımının temel olduğunu göstermiştir (155). Son zamanlarda hastalık progresyonunu engellemek için mümkün olduğu kadar erken DMARD'lara başlanmaktadır. Ağrı kontrolü için de NSAİ'ler verilmektedir. Yaklaşımdaki bu değişiklik birkaç bulguya dayanmaktadır. Bunlar

1. Eklem hasarının erken başlaması
2. DMARD'ların erken kullanıldığında belirgin faydalarının olması
3. Kombine kullanıldıklarında DMARD'larının faydasının artması
4. Yeni birkaç DMARD'm kullanılabilir ve faydalı etkilerinin iyice tespit edilmiş olması (156).

1.3.2.3. Metotreksat

Metotreksat folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda folik asidin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. İmmüsupresif bir ilaçtır. Romatolojide kullanılan düşük dozun antiinflamatuvar etkisi muhtemelen başka yollarla olmaktadır. Granülositlerin çeşitli fonksiyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. En sık kullanılan DMARD'tır. Hastalığın seyrini değiştiren bir ilaçtır. RA'da inflamasyon ve erozyonları yavaşlattığı bazı durumlarda durdurduğu gösterilmiştir. Sitostatik etkileri vardır. Kombine tedavide etkileri daha da iyidir. Gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer ve kemik iliği yan etkileri olduğundan aralıklı olarak hastalar kontrolden geçirilmelidir. RA'da dozu haftada bir gün 7.5-15 mg'dır. Gerekğinde yüksek dozlara (20 mg) çıkılır (157-160).

1.3.2.4. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta kullanılan ve iyi sonuçlar alınan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber; fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. RA'da klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. Organ tutulumuna da fazla etkileri yoktur. Deri döküntüsü, GiS problemleri, retinopati, baş ağrısı gibi yan etkileri vardır. Gebelikte kullanılabilir olmaları avantajdır (157,158).

1.3.2.5. Sülfasalazin

Bu ilaç 1930 yılında romatizma tedavisinde kullanılmak üzere bir antibiyotik (sulfapiridin) ve bir antiinflamatuvar ilacın (salisilik asit) birleşmesi ile oluşmuştur. Etkisi tam olarak bilinmemektedir. RA'da etkinliği d-penisilamin ve altın tuzlarına eşdeğerdir. Klinik ve Laboratuvar iyileşmenin yanısıra erozyon oluşumunu da yavaşlattığı görülmüştür. Etki tedaviden bir iki ay sonra görülmeye başlar. Tedavi edici doz 1-2 gr'dır. Kombine tedavide yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Gastrointestinal sistem şikayetleri ve deri döküntüsü yapabilir. Kemik iliğini baskılayabilir, İlaç kesilince düzelen azospermi yapabilir (160, 161).

1.3.2.6. Siklosporin

Siklosporin, IL-2 ve diğerk bazı sitokinlerin üretimini engelleyerek T lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterir. Nefrotoksisitesi nedeni ile problem oluşturmaktadır. Siklosporin tedavisi ile erozyonların radyografik progresyonu yavaşlatılmaktadır. Diğerk bazı ilaçlar gibi MTX tedavisi ile kombine kullanılabilir (162).

1.3.2.7. Kortikosteroidler

Hastalık modifiye edici ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. Günlük 10 mg'a kadar prednizon eşdeğeri steroid dozları RA'te semptomların rahatlatılmasında oldukça etkilidir ve eklem hasarını da yavaşlatabilirler. Osteoporoz, katarakt, Cushingoid semptomlar ve kan glukozunda yükselme gibi yan etkilerinden dolayı steroid dozu minimum etkili dozda tutulmalıdır (156). Son çalışmalar düşük doz steroidin eklem hasarını yavaşlattığı ve bu nedenle modifiye edici potansiyellerinin olduğunu göstermektedir (163). 2 yıldan daha az aktif hastalığı olanlarda düşük doz prednizolon eklemde hasar hızını yavaşlatır, fakat önceden oluşmuş erozyonlara bir etkisi yoktur. 3-5 yıldır aktif RA'li hastalarda düşük doz prednizolon daha sonraki erozyonların gelişme riskini azaltır (164). Vaskülit, akciğerk tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda yüksek doz kortikosteroid kullanılır. Bu hastalarda sistemik bulgular çok şiddetli ise pulse kortikosteroid tedavisi uygulanır. Bu tedavi için değışik protokoller vardır ve tedavi sonucu ağrı, şişlik, sabah sertliğı, ESH ve CRP gibi klinik ve laboratuvar parametrelerde dramatik bir düzelme olur (165). Ayrıca triamsinolon hexacetonid gibi uzun etkili steroidlerin eklemdeki inflamasyonu baskılamak için intraartiküler enjeksiyon şeklinde de kullanılmaktadır. Bu tedavi yalnızca birkaç eklemde kullanıldığında özellikle faydalıdır (162).

1.3.2.8. Leflunomid

Romatoid artrit tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü olan yeni bir immunomodülatör ilaçtır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler. Leflunamid oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Kararlı plazma düzeyi için 2-3

hafta gerektiğinden başlangıçta yükleme dozu verilir. Kullanımı sırasında belirli aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilir. Kombine tedavide kullanılabilir. Diğer DMARD'lar ile kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (166-168).

1.3.2.9. Kombinasyon tedavisi

Tek bir modifiye edici ajanla yapılan konvansiyonel tedavi genellikle klinik semptomları kontrol altına alma ve hastalık progresyonunu önlemede yetersizdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kombinasyon terapilerinin RA kontrolünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir ve 'step-up' yaklaşımının yerini 'step-down' almıştır. MTX+siklosporin yalnız MTX'dan daha etkili ancak yan etki gelişimi daha fazladır. MTX+HCQ+SSZ kombinasyonu yan etki artışı olmaksızın daha etkili bulunmuştur. İnfliximab, etanercept veya leflunomid'in MTX ile kombine edildiği çalışmalarda oldukça yararlı etkileri bulunmuştur (155). İnfliximab ile MTX kombinasyonunun RA'in semptom ve bulgularını azalttığı, yapısal hasarın progresyonunu inhibe ettiği, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (169). Etanercept ve MTX kombine tedavisinin, her bir ilacın tek başına kullanılmasından RA'in semptom ve bulgularının azaltılmasında ve fonksiyonel bozukluğun düzeltilmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (170).

Biyolojik ajanlar

TNF- α inhibisyonu: Aktive monosit ve makrofajlardan salınan, RA patogenezinde önemli bir rolü olan proinflamatuvar sitokin TNF- α blokajının artrit bulgularını geriletmediğinin gösterilmesinden sonra çeşitli TNF- α blokerleri geliştirilmiştir. Etanercept, TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasını bloke eden bir TNF reseptör füzyon proteindir. İnfliximab, şimerik anti-TNF- α monoklonal antikorudur (164). İnfliximab başlangıçta 3 mg/kg dozda 2 saat sürede intravenöz infüzyon şeklinde 0, 2 ve 6.haftalarda verilmeli, 8 haftada bir tedavi tekrar uygulanmalıdır. Doz, yeterli yanıt alınana kadar 10 mg/kg'a kadar arttırılmalıdır. Bu infüzyon tedavisinde kaşıntı, influenza benzeri semptomlar, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi infüzyon reaksiyonları görülebilir. Bu semptomlar antihistaminikler, glukokortikoidler ve adrenalin ile tedavi edilir. Nadir olarak ürtiker, artralji, miyalji, abdominal rahatsızlık, baş ağrısı şeklinde serum hastalığı benzeri semptomlar 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilir (171). Etanercept, subkutan

olarak 25 mg haftada iki kez ya da 50 mg haftada 1 kez uygulanır. İnjesiyon yerinde kızarıklık ve ödem oluşabilir. Bundan dolayı genellikle tedavinin kesilmesi gerekmez, fakat lokal kortikosteroidler kullanılmalıdır (172). Etanercept'in haftada iki kez 50 mg uygulanmasının, haftada iki kez 25 mg uygunmaya bir üstünlüğü olmadığı bildirilmektedir (171). Adalimumab da, etanercept ve infliximab'a benzer TNF- α blokerlerinden biridir. Adalimumab, diğer DMARD'lar ile yetersiz sonuç alınan orta derece ve şiddetli aktif RA'li hastalarda RA'in yapısal hasarında progresyonu önlemekte ve semptomları azaltmaktadır. Adalimumab tek başına ya da kombine olarak MTX ile yada diğer DMARD'lar ile kullanılabilir (173). Ayrıca TNF- α blokerlerinin ciddi infeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri de bilinmektedir (173).

Rituksimab: Rituksimab anti-CD20 monoklonal antikorudur. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2006 yılında diğer anti-TNF ilaçlara dirençli olan hastalarda rituksimab bir seçenek olarak kullanılabilceğine onay vermiştir (174).

Abatasept

Geleneksel DMARD'a veya Anti TNF tedaviye yanıtız orta derece ve ciddi aktif RA'lı hastalarda onaylanmıştır. Abatasept T lenfositlerinin yüzeyinde ve IgG'in Fc bölümünde bulunan insan rekombinant füzyon proteindir. T hücre yanıtlarının ortaya çıkabilmesi için T hücre reseptör aktivasyonu ve dentritik hücre ile T hücre arasındaki kostimulator ilişkinin kurulması gerekir. Abatasept antijen prezente eden hücrelerdeki CD80/86'ya bağlanıp T hücre CD28 ile antijen sunan hücre ilişkisini engelleyerek T hücre aktivasyonunu baskılar (175). 1,15, 30. günlerde verilen dozlardan sonra tedaviye ayda bir dozlarla devam edilir.

Anakinra

Kemik, kartilaj hasarı ve artrit gelişiminde önemli bir mediatörde IL-1'dir. Anakinra, rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 β ve IL-1 α 'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Günlük 100 mg subkutan uygulanır. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda MTX'le kombine veya tek başına kullanımı önerilmektedir (176).

1.3.3. Cerrahi Tedavi

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlar rehabilitasyonu

tamamlamaktadır. Geç dönem RA’te artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler varken, erken dönemde sonuçlar daha iyidir. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik kazanmaktadır (165).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta grubu

Çalışmaya; Fırat Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalına bağlı Romatoloji polikliniğinde RA tanısı ile takip edilen 59 hasta (43 bayan, 16 erkek) ve kontrol grubu olarak 29 sağlıklı gönüllü (21 bayan,8 erkek) alındı. Hasta grubunda RA tanısı için olan American College of Rheumatology (ACR) tarafından 1987 yılında yayınlanan sınıflandırma kriterleri kullanıldı (177). Bununla birlikte çalışmaya alınacak RA'li hastalarda en az bir yıldır RA tanısı ile takip ediliyor olma şartı arandı. Ayrıca hastaların kullanmakta oldukları hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarda (Disease modifying antirheumatic drugs= DMARD) son 3 aydır her hangi bir değişikliğe gidilmemiş (doz değişikliği hariç) olma şartı arandı.

Romatoid artrit dışında başka bir otoimmün hastalığı olanlar (sekonder sjögren sendromu hariç), akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, malignitesi olanlar, bilinen ciddi bir akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, herhangi bir endokrin hastalığı olanlar ve gebe bayanlar çalışma dışı bırakıldı. Hem hasta hem de kontrol grubunda çalışmaya dahil edebilmek için 20 yaşından küçük, 70 yaşından büyük olmaması şartı arandı.

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

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

2.2. Klinik değerlendirmeler

Çalışmaya alınan her hastanın önce yaş, cins gibi temel özellikleri, sosyoekonomik konumları, çalışma düzeyleri, öz ve soy geçmişleri ayrıntılı olarak kaydedildi.

Hastalar RA takibinde kullanılan hastalık aktivite göstergeleri açısından değerlendirildi. Geçen hafta içerisinde hastaların hissettiği ağrı şiddeti görsel analog skala (visual analog scale= VAS) ile değerlendirildi.(0= Ağrı yok, 100= en şiddetli ağrı). Hastaların genel sağlık durumu hasta ve hekim tarafından ayrı ayrı VAS ile

değerlendirildi.(0= muhtemel en iyi durum, 100= Muhtemel en kötü durum) Benzer şekilde halsizlik ve yorgunluk şiddeti hasta tarafından VAS ile değerlendirildi. Sabah tutukluğunun süresi dakika olarak belirlendi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için belirlenmiş toplam 28 eklem üzerinden şiş eklem ve hassas eklem sayısı belirlendi (178). Daha sonra şiş ve hassas eklem sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve hastanın genel sağlık durumunu VAS ile değerlendirmesinden elde edilen sonuçlar kullanılarak hastalık aktivite skoru 28 (DAS 28) hesaplandı.

Bu skor hastalık aktivitesine göre 9.4 (en yüksek hastalık aktivitesi) ile 0 (en düşük hastalık aktivitesi) arasında değişebilmektedir. Bu sisteme göre DAS28 skoru >5.1 olan hastalar yüksek hastalık aktivitesi, > 3.2 ve ≤ 5.1 olan hastalar orta hastalık aktivitesi, ≤ 3.2 olan hastalar ise düşük hastalık aktivitesi olarak sınıflandırılır. Bizde bu kriterlere uygun olarak çalışmamızdaki hastaları DAS28 skoruna göre 2 gruba ayırdık, $DAS28 \leq 3.2$ olan hastaları düşük hastalık aktivite grubu, $DAS28 >3.2$ olanları ise orta/yüksek hastalık aktivite grubu olarak değerlendirdik (178). Ayrıca RA tanısından itibaren geçen süreye göre hastaları erken (hastalık süresi ≤ 2 yıl) ve geç (hastalık süresi >2 yıl) RA olarak iki gruba ayırdık.

Hastaların genel durumu (fonksiyonel disabilite) sağlık değerlendirme anketinin (health assesment questionnaire= HAQ) Türkçe versiyonu ve Nottingham Health Profile (NHP) ile değerlendirildi. HAQ günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 8 temel alanı (giyinme ve kendine bakım, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama, aktiviteler) değerlendirmektedir. Her bir alanda 2 ya da 3 soru bulunmaktadır. Bu 8 alandaki en yüksek skorlar toplanarak sonuç 8'e bölünür ve 0 (muhtemel en iyi durum) ile 3 (muhtemel en kötü durum) arasında değişen HAQ skoru elde edilir (126).

Nottingham sağlık profili 6 ana başlık içeren 38 maddelik bir ankettir. Enerji seviyesi (3 madde), ağrı (8 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), uyku (5 madde), fiziksel mobilite (8 madde) ve sosyal izolasyon (5 madde) ile ilgili konulara evet ya da hayır şeklinde cevap verilmiştir. Her bir parametreden alınabilecek puan 0-100 arasında değişmektedir. Anketten alınabilecek maksimum total puan 600'dür (179).

2.3. Laboratuvar değerlendirmeleri

Hastaların rutin kontrolleri için bakılan biyokimya, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, ESR, CRP, RF sonuçları kaydedildi. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerde benzer tetkikler yapılarak sonuçlar kaydedildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 6 mL düz biyokimya tüpüne kan alındı. Daha sonra 5 dakika, 3000 devirde kan santrifüj edildi ve 2 mL serum ayrılıp, -80°C’de saklandı. Çalışma için yeterli olgu sayısına ulaşıldıktan sonra saklanan örnekler Fırat Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında ELISA yöntemi ile kullanılan ticari kitin (AVISCEA BIOSCIENCE, Human total MMP-3 ELISA Kit) kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

2.4. Radyografik değerlendirme

Hastaların radyografik değerlendirmesi son 6 ay içerisinde çekilmiş olan standart el-el bilek direkt radyografileri kullanılarak 1995 yılında modifiye edilen Larsen skoru ile hesaplandı. Modifiye Larsen skorlamamasında her iki elde toplam 24 eklem bölgesi 0 ile 5 arasında puanlanarak toplam bir skor elde edilir .(minimum skor 0, maksimum skor 120). Bu skorlama sisteminde 2-5. Metakarpal eklemler (her iki elde toplam 2x4=8 eklem), 2-5. Proksimal interfalangeal eklemler (her iki elde toplam 2x4= 8 eklem) ve son olarak el bileği 4 bölgeye ayrılarak (her iki elde toplam 2x4= 8 eklem) değerlendirildi (180).

Tablo 2. Modifiye Larsen skorlaması

Skor	Bulgu
0	Normal bulgular, eklem aralığı korunmuş, erozyon yok
1	1 mm çapından küçük erozyonlar veya eklem aralığında daralma
2	1 mm çapından büyük bir veya birkaç erozyon
3	Belirgin derecede erozyonlar
4	Şiddetli erozyonlar,orijinal kemik sınırları kısmen korunmuştur. eklem aralığı genellikle kaybolmuştur.
5	Mutilan değişiklikler, orijinal kemik sınırları tamamen kaybolmuştur.

2.5. İstatistiksel analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler ‘Statistical Packages for Social Sciences Version 15.0 for MS Windows’ programı ile yapılmıştır. Veriler parametrik veya nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum olarak belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için T testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi yerine Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için spearman korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 59 romatoid artritli, 29 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastaların 43'ü (%72.9) kadın, 16'sı (%27.1) erkek idi. Kontrol grubunun 21'ü (% 72.4) kadın, 8'i (%27.6) erkek idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla p=0.371, p=0.963). Hastaların yaş ortalaması 45.3 ± 8.6 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 43.3±12.6 idi. RA'li hastaların ortalama hastalık süresi 9±7.5 (1-30) yıl idi. Tablo 3'de Romatoid artritli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki demografik, klinik, laboratuvar özellikler gösterilmiştir.

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

	RA Grubu (N=59)	Kontrol Grubu (N=29)	P
Yaş (yıl)	45,3±8.6 (22-70)	43.3±12.6 (22-70)	0.371
Cinsiyet Kadın	43 (%72.9)	21 (%72.4)	0.963
Erkek	16 (%27.1)	8 (%27.6)	
Hastalık süresi (yıl)	9±7.5 (1-30)	–	–
Sabah tutukluğu süresi(dakika)	54.58±64.55 (0-300)	–	–
Ağrının şiddeti (0-100 VAS)	40.68±22.73 (10-100)	–	–
Halsizlik-yorgunluk (0-100 VAS)	45.08±16.33 (20-90)	–	–
Hastanın GSD (0-100 VAS)	40.68±19.92 (10-90)	–	–
Hekimin GSD (0-100 VAS)	20.85±16.19 (10-70)	–	–
Hassas eklemlerin Sayısı (0-28)	4.36±3.51 (0-18)	–	–
Şiş eklemlerin Sayısı (0-28)	1.03±2.3 (0-14)	–	–
HAQ skoru (0-3)	1.37±0.71 (0.3-3)	–	–
NHP-Uyku	35.13±21.77 (0-77.33)	–	–
NHP-Sosyal izolasyon	30.65±22.55 (0-100)	–	–
NHP-Emosyonel Reaksiyon	30.93±23.54 (0-100)	–	–
NHP-Ağrı	44.4±29.3 (0-100)	–	–
NHP-Fiziksel aktivite	42.5±26.8 (0-101)	–	–
NHP-Yorgunluk	46.7±31.2 (0-100)	–	–

Hastalardan 49'unda (%83.1) RF, 45'nde (%76.3) Anti CCP pozitif bulundu.

Hasta grubunun serum ESH ortalaması 33.8±25.15 mm/saat, kontrol grubunun 11.9±6.8 mm/saat idi. Serum CRP ortalaması hasta grubunda 2.5±2.7 mg/dl iken, kontrol grubunda 0.3±0.1 mg/dl idi.

Hasta grubunun ortalama DAS28 skoru 3.94±1.3 idi. Modifiye larsen skoru ortalaması 38.56±30.6 idi.

Hasta grubunun serum RF ortalaması 117.2±162.41 mm/saat, kontrol grubunun 7.99±3.4 mm/saat idi. Hasta grubunun serum Anti CCP ortalaması 407.3±411.3 U/ml, kontrol grubunun 10.16±2.9 U/ml idi. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum ESH, CRP, RF ve Anti CCP düzeyleri belirgin yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001).

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

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

	RA Grubu (N=59)	Kontrol Grubu (N=29)	P
ESR(mm/saat)	33.86±25.15 (4-96)	11.9±6.85 (2-30)	<0,001*
CRP(g/dl)	2.57±2.72 (0-9.7)	0.33±0.17 (0-0.8)	<0,001*
RF(IU/ml)	117.2±162.46 (1-876)	7.99±3.4 (1-15)	<0,001*
RF Pozitif	49 (%83.1)	0	–
Negatif	10 (%16.9)	29(100)	
Anti CCP	407.3±411.3 (3-1000)	10.1±2.9 (1-15)	0,001*
Anti CCP Pozitif	45 (%76.3)	0 (%0)	–
Negatif	14 (%23.7)	29 (%100)	
DAS28 (0-9.4)	3.94±1.3 (1.8-8.2)	–	–
Modifiye Larsen Skoru(0-120)	38.56±30.6 (6-118)	–	–

Hastalarımızın 49'u (%83.1) Kortikosteroid kullanmaktaydı ve ortalama prednisolon dozu 6.61±4.42 (0-16 mg/gün) idi. Sadece Metotreksat kullanan hasta sayısı 10 (%16.9), metotreksat ile birlikte bir veya daha fazla DMARD kullanan hasta sayısı 28 (%47.5), biyolojik ajan kullanan hasta sayısı 6 (%10.2), metotreksat dışında leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin gibi diğer DMARD kullanan hasta sayısı 15 (%24.4) idi. Tablo 5 hastaların tedavi protokollerine göre dağılımını göstermektedir.

Tablo 5. Romatoid artritli hastaların tedavi protokollerine göre dağılımı

Tedavi Protokolü	N(%)
Sadece metotreksat	10 (16.9)
Metotreksat + diğer DMARD'lerden biri/birkaçı	28 (47.5)
Metotreksat+Anti TNF	6 (10.2)
Metotreksat olmaksızın diğer DMARD'lar	15 (24.4)

RA grubunda serum MMP-3 düzeyi ortalaması 88.3±63.1 ng/ml, kontrol grubunda ise ortalama 14,2±5.5 ng/ml idi. Hasta grubunda MMP-3 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.0001).

Tablo 6. Romatoid artritli hastalar ve kontrol Grubunda serum MMP-3 düzeylerinin karşılaştırılması

	RA Grubu (N=59)	Kontrol Grubu (N=29)	P
Serum MMP-3 (ng/ml)	88.39±63.11 (11.41-207.9)	14.24±5.54 (7.23-32.13)	<0.001*

Romatoid artritli hastalar DAS28 skoruna göre kendi içinde gruplandırıldığında orta/yüksek hastalık aktivitesi olanlarda düşük hastalık aktivitesi olanlara göre serum MMP-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0.001). Her iki grup arasında ESR, CRP, DAS28 ve HAQ skoru, , anlamlı fark izlendi (P<0.001). Aynı şekilde modifiye Larsen skorunda her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (P=0.002).

Her iki grup arasında serum Anti CCP (p=0.456) ve RF (p=0.075) düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir. Bu subgruplarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan ortalama steroid ve metotreksat dozları açısından istatistiksel olarak fark olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 7. Yüksek/orta hastalık aktivitesi olan romatoid artritli hastalar ile düşük hastalık aktivitesi olanların karşılaştırılması

	Yüksek/orta hastalık aktivitesi (N=32)	Düşük hastalık aktivitesi (N=27)	P
Yaş (yıl)	53.44±11.88 (29-70)	50.37±12.02 (22-70)	0.304
Cinsiyet Kadın	19 (59.4)	24 (88.9)	0.011
Erkek	13 (40.6)	3 (11.1)	
Hastalık süresi (yıl)	8.13±7.64 (1-30)	10.04±7.33 (1-30)	0.195
ESR (mm/saat)	48.91±24.63 (6-96)	16.04±8.93 (4-39)	<0.001*
CRP (g/dl)	4.05±2.89 (0-9.7)	0.81±0.82 (0.1-4)	<0.001*
RF (IU/ml)	152.5±200 (1-876)	75.3±88.2 (4-309)	0.075
RF Pozitif	28 (%87.5)	21 (%77.8)	0.321
Negatif	4 (%12.5)	6 (%22.2)	
Anti CCP	424.7±398.04 (4-1000)	386.7±433.2 (3-1000)	0.456
Anti CCP Pozitif	27 (%84.4)	18 (%66.7)	0.111
Negatif	5 (%15.6)	9 (%33.3)	
DAS28 (0-9.4)	4.94±1.03 (3.4-8.2)	2.75±0.42 (1.86-3.2)	<0.001*
Modifiye Larsen Skoru (0-120)	45.47±25.35 (8-116)	30.37±34.59 (4-118)	0.002*
Prednisolon dozu (mg/gün)	7.59±4.4 (0-16)	5.44±4.23 (0-15)	0.035*
Metotreksat dozu (mg/hafta)	7.56±5.19 (0-15)	6.53±4.69 (0-12.5)	0.308
Serum MMP-3 (ng/ml)	122.07±61.3 (11.96-207.9)	48.48±36.8 (11.4-207.9)	<0.001*
HAQ skoru (0-3)	1.8±0.6 (0.45-3)	0.8±0.32 (0.3-1.5)	<0.001*

Hastalar hastalık süresine göre sınıflandırıldığında 13'ü (%22) erken RA, 46'sı geç RA (%78) grubundan idi. Erken RA grubunun 5'i erkek (%38,5), 8'i kadın (%61,5) idi. Geç RA grubunun ise 11'i(%23.9) erkek, 35'i kadın (76.1) idi. Erken ve geç dönemdeki RA'lı hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında serum MMP-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu iki grup arasında serum MMP-3 düzeylerini etkileyebilecek klinik ve laboratuvar parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü.

Tablo 8. Erken ve Geç Romatoid artrit olgularının karşılaştırılması

	Erken RA (N=13)	Geç RA (N=46)	P
Yaş (yıl)	46.3±13.3 (22-70)	53.6±11.1 (31-70)	0.087
Cinsiyet Kadın	8 (%61.5)	35 (%76.1)	0.297
Erkek	5 (%38.5)	11 (%23.9)	
Hastalık süresi (yıl)	1.54±0.51 (1-2)	11.1±7.19 (3-30)	<0.001*
ESR(mm/saat)	37.1±27.7 (4-89)	32.9±24.6 (5-96)	0.833
CRP(g/dl)	1.7±1.5 (0-4.5)	2.8±2.9 (0.1-9.7)	0.336
RF(IU/ml)	91.06±75.2 (4-219)	124.5±179.5 (1-876)	0.841
RF Pozitif	11 (%84.6)	38 (%77.6)	0.865
Negatif	2 (%15.4)	8 (%17.4)	
Anti CCP	446.4±417.2 (6-1000)	396.3±413.5 (3-1000)	0.530
Anti CCP Pozitif	11 (%84.6)	34 (%73.9)	0.423
Negatif	2 (%15.4)	12 (%26.1)	
DAS28 (0-9.4)	4.37±1.86 (1.86-8.27)	2.75±0.42 (1.96-6.77)	0.426
Modifiye Larsen Skoru (0-120)	36.9±28.9 (6-96)	39.2±31.36 (4-118)	0.927
Prednisolon dozu (mg/gün)	7.92±3.7 (4-16)	6.2±4.5 (0-16)	0.253
Metotreksat dozu (mg/hafta)	10±3.53 (0-15)	6.3±5.04 (0-15)	0.013*
Serum MMP-3 (ng/ml)	111±66.3 (23.8-207.9)	81.97±61.38 (11.4-207.9)	0.927
HAQ skoru (0-3)	1.66±0.85 (0.5-3)	1.2±0.65 (0.3-3)	0.179

Romatoid artrit tedavisinde en sık tercih edilen DMARD olan metotreksatın ve biyolojik ajanların serum MMP-3 düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amacıyla metotreksat ve biyolojik ajan alan hastalar ile diğer hastalık modifiye edici ilaçları kullanan hastaları karşılaştırdık. Sonuç olarak bu iki tedavi grubu arasında serum MMP-3, düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Gruplar arasında DAS28, ESR ve CRP RF, Anti CCP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 9. Metotreksat ve biyolojik ajan alan hastalar ile metotreksat dışındaki diğer DMARD'lardan birini kullanan hastaların karşılaştırılması

	MTX+Biyolojik Ajan (N=44)	MTX dışındaki DMARD (N=15)	P
Yaş (yıl)	51.23±12.49 (22-70)	54.4±10.19 (35-70)	0.475
Cinsiyet Kadın	33 (%75)	10 (%66.7)	0.531
Erkek	11 (%25)	5 (%33.3)	
Hastalık süresi (yıl)	8.86±8.1 (1-30)	9.4±5.1 (1-20)	0.295
ESR(mm/saat)	32.18±24.9 (4-96)	38.8±26 (8-88)	0.213
CRP(g/dl)	2.6±2.7 (0-9.7)	2.3±2.7 (0.3-8.8)	0.721
RF(IU/ml)	109.8±167.2 (1-876)	138.8±150.9 (6-556)	0.444
Anti CCP	401.8±421.5 (3-1000)	423.5±393.4 (4-1000)	0.812
DAS28 (0-9.4)	3.9±1.4 (1.86-8.27)	4.07±1.2 (2.3-6.55)	0.577
Modifiye Larsen Skoru(0-120)	39.8±33.1 (4-118)	34.8±22.1 (10-80)	0.924
Prednisolon dozu (mg/gün)	6.39±4.2 (0-16)	7.27±5 (0-15)	0.530
Serum MMP-3 (ng/ml)	88.3±63.8 (11.4-207.9)	88.6±63.1 (18.8-207.9)	0.917
HAQ skoru (0-3)	1.3±0.7 (0.4-3)	1.3±0.7 (0.3-3)	0.655

Tablo 10'da hastalık aktivitesinde sıkça kullanılan DAS28 skoru ile çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçlarımız gösterilmiştir. DAS28 skoru ile sabah tutukluğu, ağrı şiddeti, halsizlik-yorgunluk, hasta ve hekimin GSD, hassas ve şiş eklem sayısı gibi klinik parametreler ile ESR, CRP, MMP-3 ve larsen skoru arasında ilişki saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 10. Romatoid artrtili hastalarda (N=59) DAS28 skoru ile çeşitli klinik-laboratuar parametrelerinin ilişkisi

	DAS28	
	P	R
Yaş	0.295	0.139
Hastalık süresi	0.593	-0.071
Sabah tutukluğu	<0.001*	0.859
Ağrının şiddeti	<0.001*	0.877
Halsizlik-yorgunluk	<0.001*	0.723
Hastanın GSD	<0.001*	0.827
Hekimin GSD	<0.001*	0.873
Hassas eklem sayısı	<0.001*	0.753
Şiş eklemler sayısı	<0.001*	0.733
HAQ skoru	<0.001*	0,802
ESR	<0.001*	0.805
CRP	<0.001*	0.664
RF	0.187	0.174
Anti CCP	0.981	0.03
MMP-3	<0.001*	0.674
Modifiye larsen skoru	<0.001*	0.562
Prednisolon dozu	0.088	0.224
Metotreksat dozu	0.503	0.090

Tablo 11’de RA’lı hastalarda serum MMP-3 düzeylerinin diğer klinik ve laboratuar parametreleri ile ilişkisi gösterildi. Yaptığımız korelasyon analizlerinde serum MMP-3 düzeyi ile yaş, hastalık süresi ve metotreksat dozu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). MMP-3 düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkili tüm klinik ve laboratuar parametreleri (RF ve Anti CCP hariç) ile pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca radyolojik hasar ile (modifiye larsen skoru) serum MMP-3, düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Tablo 11. Romatoid artrtili hastalarda (N=59) serum MMP-3 düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuar parametrelerinin ilişkisi

	Serum MMP-3	
	P	R
Yaş	0.402	0.111
Hastalık süresi	0.360	-0.121
Sabah tutukluğu	<0.001*	0.696
Ağrının şiddeti	<0.001*	0.642
Halsizlik-yorgunluk	<0.001*	0.545
Hastanın GSD	<0.001*	0.604
Hekimin GSD	<0.001*	0.632
Hassas eklem sayısı	<0.001	0.531
Şiş eklemler sayısı	<0.001*	0.706
HAQ skoru	<0.001*	0,688
ESR	<0.001*	0.462
CRP	<0.001*	0.464
RF	0.019*	0.304
Anti CCP	0.229	0.159
DAS28	<0.001*	0.674
Modifiye larsen skoru	<0.001*	0.706
Prednisolon dozu	0.005*	0,364
Metotreksat dozu	0.093	0,487

Çalışmamızda hastalarımızı yüksek/orta ve düşük hastalık aktivite grubu olarak ayırıp, MMP-3 düzeyi ile çeşitli klinik ve laboratuar parametreleri arasında yaptığımız korelasyon analizlerinde serum MMP-3 düzeyinin yüksek hastalık aktivite grubunda DAS28 ve modifiye larsen skoru ile korele olduğunu saptadık. Yine sabah tutukluğu, ağrı şiddeti, HAQ skoru ile MMP-3 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yine bu subgruplarda DAS28 skoru ile sabah tutukluğu, ağrının şiddeti, halsizlik-yorgunluk, HAQ skoru, ESR ile pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yüksek hastalık aktivite grubumuzda DAS 28 skoru ile MMP-3 ve modifiye larsen skoru arasında saptadığımız pozitif korelasyon düşük hastalık aktivite grubumuzda bulunamamıştır. Bu subgruplarda DAS28 ve MMP-3 ile çeşitli klinik ve laboratuar parametreleri arasında yaptığımız korelasyon analizi sonuçlarımız Tablo 12 ve 13’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Yüksek/orta ve düşük hastalık aktiviteli gruplarda serum MMP-3 düzeyleri ile çeşitli klinik-laboratuar parametrelerinin ilişkisi

	Hafif hastalık aktivite grubu		Yüksek/orta hastalık aktivite grubu	
	p	r	p	r
Yaş	0.654	0.90	0,492	0.126
Hastalık süresi	0.594	0.107	0.786	-0.5
Sabah tutukluğu	0.01*	0.49	0.018*	0.416
Ağrının şiddeti	0,044*	0.39	0.013*	0.434
Halsizlik-yorgunluk	0.176	0.268	0.087	0.307
HAQ skoru	0.001*	0.604	0.001*	0.572
ESR	0.919	-0.21	0.95	0.3
CRP	0,709	0.75	0.392	0.157
RF	0.012*	0.476	0.80	0.047
Anti CCP	0.455	0.15	0.457	0.131
DAS28	0.260	0.225	<0.001*	0.615
Modifiye larsen skoru	<0.001*	0.652	<0.001*	0.703

Tablo 13. Yüksek/orta ve düşük hastalık aktiviteli gruplarda DAS 28 ile çeşitli klinik-laboratuar parametrelerinin ilişkisi

	Hafif hastalık aktivite grubu		Yüksek/orta hastalık aktivite grubu	
	p	r	p	r
Yaş	0.095	0.328	0.421	-0.147
Hastalık süresi	0.011*	0.482	0.564	-0.106
Sabah tutukluğu	0.023*	0.437	0.001*	0.573
Ağrının şiddeti	0.015*	0.465	<0.001*	0.713
Halsizlik-yorgunluk	0.001*	0.582	<0.001*	0.649
HAQ skoru	0.025*	0.429	<0.001*	0.705
ESR	0.04*	0.541	<0.001*	0.691
CRP	0.427	0.159	0.405	0.125
RF	0.890	0.028	0.420	-0.148
Anti CCP	0.768	-0.59	0.162	-0.253
MMP-3	0.260	0.225	<0.001*	0.615
Modifiye larsen skoru	0.069	0.355	<0.001*	0.597

Çalışmamızda serum MMP-3 cut off değeri 18.73 ng/ml olarak belirlenmiş olup, serum MMP-3'e ait sensitivite %93.2 ve spesifite % 82.8 olarak hesaplanmıştır. Tablo 14'de RA ve kontrol gruplarında MMP-3 oranlarının karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo14. Gruplara göre serum MMP-3 oranlarının değerlendirmesi

	RA	Kontrol	p
MMP-3 Pozitif	55 (%91.6)	5 (%17.8)	<0.001*
MMP-3 Negatif	5 (%8.3)	23 (%82.1)	

4. TARTIŞMA

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

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

İdeal bir otoantikor hastalık için çok yüksek derecede özgül olmalı, hastalık klinik semptomlar vermeden önce saptanabilmeli, hastalık seyrini değiştirebilen ilaç alan hastalarda bile devam eden aktif inflamasyonu yansıtılabilmeli böylece koruyucu önlemlerle hastalık gelişmesinin önüne geçilmesine imkan verebilmelidir. Romatoid artritte pek çok otoantikor üretilmektedir fakat bunların çoğunluğu hastalığa özgün değildir.

Romatoid artrit tanısının erken konulması ve gelecekte artrit formunun (erozif, nonerozif) önceden tahmin edilmesi, ortaya çıkacak eklem hasarlarını önlemede çok önemlidir. Bu nedenle son zamanlarda yapılan çalışmalar, erken tanı üzerine yoğunlaşmıştır. Kumagai ve ark. (181) yaptığı çalışmada RA tanısının erken konulması, eklem destrüksiyonun önlenmesi ve prognozun önceden tahmin edilebilmesinde çeşitli serolojik belirteçler üzerinde çalışılmış, RF'e ek olarak AntiCCP, anti agalactosyl IgG antikorları ve MMP-3'ün RA'da diagnostik markerlar olabileceği düşünülmüştür. Anti CCP otoantikorlarının %81 sensitivite, %92.4 spesifitesi ile erken RA tanısı konulmasında RF'den daha değerli olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada MMP-3 pozitif hastalarda eklem hasarı progresyonun daha hızlı olduğu bulunmuştur. MMP-3'ün eklem hasarının tahmininde ve CRP ile güçlü korelasyonu sebebiyle RA aktivite değerlendirilmesinde daha faydalı

olabileceği saptanmıştır. Bu çalışma ile CCP'nin RA için çok spesifik olduğu, aynı yüksek spesifite oranının RF için geçerli olmadığı saptanmıştır. Ancak MMP-3 ile kombine edildiğinde RF'nin spesifitesi %92'ye yükselmektedir. Bu yüzden RA tanısında önerilen ilk olarak RF'ye bakılması daha sonra RF pozitifse MMP-3, RF negatif ise Anti CCP düzeylerinin ölçülmesidir (181).

Bir diğer çalışmada ise RA'da yeni diagnostik testler araştırılmıştır. RA klasifikasyon kriterlerinde yer alan RF'nin sensitivitesinin tolere edilebilecek düzeyde olup (%69.3), spesifitesinin (%67.9) düşük olduğu saptanmıştır. Anti-CCP'nin ise yüksek sensitivite (%76.0) ve yüksek spesifitesi (%91.5) ile diğer tüm serolojik markerlardan üstün olduğu belirtilmiştir. MMP-3 bu çalışmada da CRP ile kuvvetli korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada farklı olarak MMP-3 ve Anti CCP kombinasyonunun erken RA'da sensitivitesinin %83.3 olduğu böylece erken RA'nın tespit edilmesinde bu kombinasyonun faydalı olabileceği bildirilmiştir (182).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla paralel olarak serum MMP-3 düzeyi ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. MMP-3 normalde sinovyum ve serumda yaygın olarak bulunmaz ancak büyüme faktörleri, IL-1, ve TNF- α gibi sitokinler tarafından kolayca indüklenebilir (110). CRP ve MMP-3 arasındaki bulduğumuz pozitif korelasyon akut faz reaktanlarının üretiminden sorumlu olan IL-1 ve TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin MMP-3 üretimini de stimüle etmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Ayrıca çalışmamızda serum MMP-3 için sensitivite %93.2, spesifite ise %82.8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki sınırlı hasta sayısına rağmen MMP-3'ün yüksek sensitivite ve spesifitesiyle RA tanısının konulmasında faydalı bir marker alacağını düşünülmektedir.

Romatoid artrit uzun dönem prognozun en güçlü göstergelerinden biri de progresif yapısal eklem hasarıdır. RA'da bu ilerleyici kırık ve kemik harabiyetinin aşırı MMP enzimlerinin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir (183). Metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) aktif hale gelmiş MMP'leri inhibe ederek bağ dokusu yıkımını önlemekte önemli rol oynarlar. RA'da ekspresyonu çok fazla artan MMP-3'ün, TIMP tarafından karşılanamaması sonucu eklem erozyonun geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenlerle MMP-3 düzeylerinin RA'da eklem erozyonun ilerlemesinin erken belirteci olabileceği düşünülmektedir (4).

Matriks metalloproteinazlar RA'nın patobiyolojik temelinde lokal olarak eksprese edilen anahtar düzenleyicilerdir (183-186). Romatoid artrit sinovyal hücrelerde hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve subkondral anjiogenezis sonucu gelişen kronik proliferatif sinovit ile karakterize olup hiperplazik sinovyum hücreleri MMP-1, MMP-3, MMP-9 ve MT-MMP'ı aynı zamanda TIMP-1 ve TIMP-3'ü gereğinden fazla üretirler (99-101). Bununla birlikte MMP'lerin temel fonksiyonları lokal RA sinovyumda ve eklem dışı lokal mikroçevrede gerçekleşmektedir.

Yapılan çalışmalarda, RA hastalarının sinovyal sıvı ve serumlarında yüksek MMP-3 düzeyleri saptanmıştır (186-189). Green ve ark. (186) yaptığı çalışmada 98 RA'li hasta 20 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve serum MMP-3 düzeyi RA grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Matriks metalloproteinaz-3'ün sinovyal sıvıdaki düzeyini değerlendiren Taylor ve ark. (190) yaptığı çalışmada RA'lı hastalardaki serum MMP-3'e kıyasla sinovyal MMP-3 düzeyinin birkaç yüz kat daha fazla olabileceği bu iki alan arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Kobayashi ve ark. (191) yaptığı çalışmada fonksiyonel ve radyografik olarak ileri evrede olan RA'lı ve OA'lı hastalara planlanan total diz artroplastinden önce serum örnekleri alınmış, sinovyal örneklemeler ise operasyon esnasında elde edilmiştir. Operasyon öncesi RA grubunda osteoartrit grubuna göre hem serum hem de sinovyal sıvıda yüksek MMP-3 seviyeleri gözlenmiştir. RA hasta grubunda operasyon sonrası 1. Haftada serum MMP-3 düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır. Sonuçta sinovyal sıvı ve serum MMP-3 düzeyleri arasında direk korelasyon tespit edilmiştir.

Romatoid sinovyumda yüksek MMP-3 düzeyini kanıtlayan bir diğer çalışma da Klimiuk ve ark. (192) 37 RA'lı hastadan serum ve sinovyal sıvı örnekleri alarak osteoartritli hastalarla karşılaştırmışlardır. Diğer çalışmalardan farklı olarak histolojik olarak incelenen RA'lı hastalar sinovitin özelliğine göre diffüz ve foliküler olmak üzere iki grup halinde incelenmiştir. RA'lı hastaların tüm varyantlarında OA hastalarına göre MMP-3 düzeyi yüksek bulunurken, foliküler sinoviti olan hastalarda diffüz sinoviti olanlara kıyasla daha yüksek serum MMP düzeyinin olduğu, dominant MMP'nin ise MMP-3 olduğu saptanmıştır. Yazarlar hastalığın en aktif formunun

foliküler paterndeki sinovite sahip hastalarda gözleendiğini, MMP-3'ün bu paterne sahip hastaların ayırt edilmesinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (192).

Literatürde yükselmiş serum MMP-3 düzeylerine sadece RA'da değil mikst konnektif doku hastalığı, SLE ve psöriatik artritte de saptanması MMP-3'ün inflame sinovyumdan üretildiğini ve eklem inflamasyonunu güçlü bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir (193-194). MMP'lar sinovyal fibroblastlardan, kondrositler, makrofajlar, nötrofil ve endotelial hücrelerden IL-1, TNF alfa, epidermal growth faktör gibi büyüme faktörlerine ve proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak üretilmektedir (195-196). MMP-3 inflame sinovyumdan lokal olarak eksprese edildiği için agresif destrüktif hastalığın erken süreçte tespit edilmesinde önemlidir. Klinisyenler için agresif destrüktif hastalığın tespit edilmesi önem arz etmektedir. Bu hastalarda MMP-3 üretimini supresyonunun efektif terapötik yaklaşım olabileceği vurgulanmıştır (192).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak RA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum MMP-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu durum MMP-3'ün inflamatuvar hücrelerce salındığını, inflamasyonun yoğun olduğu ve inflamatuvar hücre yükünün fazla olduğu hastalarda serum MMP-3 düzeylerinin yüksek oluşunu açıklamaktadır.

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

Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en önemli ölçütlerden biri, tutulan eklem sayısının belirlenmesidir. 28 eklem değerlendirildiği ölçütlerin daha güvenilir sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Eklem tutulumu ile ilgili skorlar genellikle diğer klinik ölçütlerle uyumludur. Radyolojik bulgular RA'te eklem hasarının göstergesi olmakla birlikte ilerlemenin hızı hastalık aktivite ölçütü olarak ele alınabilir (197, 198). Çalışmamızda RA hastalarını değerlendirmede akut faz yanıtı için ESH ve CRP ölçümlerini, uygulanması kolay ve güvenilir olması

nedeniyle hastalık aktivitesini belirlemede DAS28 skorlamasını, günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmede de HAQ ve NHP skorlamasını (199) kullanılmıştır.

Klinik uygulamalarda akut inflamasyonu belirlemek için en sık ESH ve CRP kullanılmaktadır. RA hastalarının serum ESH ve CRP düzeyleri birbiriyle paralellik gösterir. ESH ve CRP hastalık şiddeti ve radyolojik progresyon ile yakından bağlantılıdır. Ancak CRP hızlı yükselmesi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle daha spesifik aktivite belirleyicisidir. CRP'nin ısrarla yüksek kalması eklem hasarındaki hızlanmayı belirler (5). Çalışmamızda RA hastalarının ESH ve CRP düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti.

Yıldırım ve ark. (200) tarafından yapılan bir çalışmada 47 RA'li hastada DAS28 skoru ile akut faz reaktanları (ESH, CRP, haptoglobulin, ferritin ve plazma fibrinojen) arasındaki anlamlı korelasyon bulunduğu ve hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde en yararlı belirtecin CRP olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Nasonov ve arkadaşları hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ESH arasında güçlü korelasyon olduğunu bulmuşlardır (201). Bizim çalışmamızda ise DAS28 skoru temelinde hastalık aktivitesi ile ESH ve CRP, MMP-3, larsen skoru gibi laboratuvar parametreler ve yorgunluk- halsizlik, HAQ, NHP tüm alt grupları, ağrı şiddeti, şiş eklem, hassas eklem, sabah tutukluğu, hastanın GSD ve hekimin GSD gibi klinik parametreler arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde serum MMP düzeylerinin RA'da hastalık aktivitesi ile birlikte eklem hasarını yansıtabileceği, hastalığın erken dönemde tespit edilmesinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür (186-189, 192).

Yamanaka ve ark. (189) yaptığı çalışmada 82 RA'lı hastayı değerlendirmişlerdir. 26 hastanın hastalık süresi 1 yıldan daha az iken, 56 hastanın ise 5 yıldan daha fazla imiş. Hastalara herhangi bir tedavi başlanmadan kan örnekleri alınmış ve larsen metodu ile radyografik olarak değerlendirilmiştir. RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olan MMP-3 ile ESR ve CRP arasında korelasyon saptanmıştır. Başlangıçtaki Larsen skoru ile MMP-3 arasında korelasyon yok iken 6 ve 12 aydaki takiplerde güçlü korelasyon saptanmıştır. Radyolojik progresyon uzun dönem RA grubunda MMP-3 ile korele bulunurken erken RA grubunda bulunmamıştır. Bu çalışma ile MMP-3'e bağlı eklem hasarının 6-12 aylık süreçte gelişebileceği vurgulanmıştır.

Green ve ark. (186) yaptığı bir çalışmada semptomları 12 aydan daha kısa süredir var olan ve tedavi edilmemiş 98 RA'li hasta tedavi başlanmadan önce serum örnekleri alınmıştır. Başlangıç MMP-3 düzeyi ile CRP, HAQ ve larsen skoru arasında korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada RA'de hasarın genellikle erken dönemde, normal CRP düzeylerinde ve periferik eklemlerde başladığı daha sonra yükselen CRP düzeyi, büyük eklem tutulumu ve sistemik hastalığa doğru ilerlediği bildirilmiştir. Bu çalışma ile geleneksel belirteçlerin daha az hassas olduğu yani CRP düzeyinin normal olduğu, başlangıçta erozyonu olmayan hasta grubunda MMP-3 gibi lokal hasar belirteçlerinin eroziv hastalığın tespitinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle tedavi edilmemiş erken RA'da başlangıç serum MMP-3 düzeyleri hastalık aktivitesi, fonksiyonel ve radyografik sonuçlarla korele olabilir. Çalışmamızda ise hasta grubumuz hastalık süresine göre sınıflandırıldığında erken ve geç RA grubunda serum ESR, CRP, DAS28, MMP-3 düzeyi ve larsen skoru arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (186). Green ve Yamanaka çalışmalarında henüz hiçbir tedavi almamış hastaları değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise erken RA grubundaki hastaların tümü steroid, %92.3'ü ise metotreksat almakta idi. Geç RA grubumuzun %13'ü Anti TNF, %56.5'i ise metotreksat kullanmakta idi. Anti TNF kullanan tüm hastalarımız geç RA grubunda idi.

Matriks metalloproteinaz düzeyleri romatoid artritte kullanılan NSAİİ'ler (202) ve TNF antagonistleri (192) gibi hastalık seyrini değiştiren ilaçlardan etkilenmektedir. Bir çalışmada, intra artiküler kortikosteroid enjeksiyonu sonrasında sinovyumda kollajenaz gen ekspresyonunda azalma izlenmiş ve bu azalma, kortikosteroidin sinovyal kollajenaz yapımını indükliyen sitokinleri (TNF- α , IL-1) inhibe etmesi ile açıklanmıştır (183). Benzer etkiler MTX tedavisi sonrası da görülmüştür (183). Çalışmamızda erken RA ve geç RA grubunda MMP-3 düzeyinde anlamlı fark bulamamızın sebebi hastaların tümünün kortikosteroid, MTX ve Anti TNF gibi serum MMP-3 düzeyini etkileyecek ilaç kullanıyor olmaları olabilir. Ayrıca erken RA grubunu oluşturan hasta sayımız tüm hastalarımızın %28.2'sini oluşturmakta idi. Erken-geç RA grubunu oluşturan hasta sayımızın homojen olmaması bir diğer etken olabilir.

Matriks metalloproteinaz-3'ün hastalık aktivitesinin göstergesi olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. Tchvetverikov ve ark. (187) tarafından yapılan çalışmada

109 RA'lı hasta değerlendirilmiştir. Hastalar hastalık aktivitesine göre ılımlı ve yüksek hastalık aktivite grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Hastalarda başlangıçta, 1. ve 2. yılda yapılan değerlendirmelerin tümünde yüksek hastalık aktivite grubunda serum MMP-3 düzeyi yüksek saptanmıştır. DAS28 ile MMP-3 arasında da korelasyon bulunmuştur. Bizde çalışmamızda yüksek hastalık aktivitesine sahip grupta serum MMP-3 düzeyini anlamlı derecede yüksek bulduk. Bu çalışma ile paralel olarak yüksek aktivasyonlu hasta grubumuzda serum MMP-3 düzeyi ile DAS28 ve Larsen skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Matriks metalloproteinaz-3'ün hastalık aktivasyonunun yanı sıra artiküler kartilaj kaybı ve eklem hasarının progresyonunda faydalı olabileceğini bildiren yayınlarda mevcuttur. (188, 189)

Posthumus ve ark. (188) yaptığı çalışmada 78 RA'lı 19 OA'lı ve 46 kontrol grubu alınmıştır. Hasta grubu semptom süresi 1 yıldan daha az ve tedavi almayan hastalardan oluşturulmuş ve 2 yıl boyunca her 6 ayda radyografik olarak sharp metodu ile değerlendirilmişlerdir. MMP-3 için de serum örnekleri 0, 6, 12 ve 24. ayda değerlendirilmiştir. Hem OA hem de kontrol grubuna göre RA grubunda MMP-3 düzeyi yüksek saptanmıştır. Başlangıçta radyografik hasarı olmayanlarda ortalama serum MMP-3 düzeyini 33.5ng/ml, olanlarda ise 95.5 ng/ml, OA grunda ise 20 ng/ml olarak saptamışlardır. Takip sonucunda en yüksek MMP-3 düzeylerine başlangıçta erozyonu olup, 2 yılsonunda radyografik olarak progresyon gösteren grupta ulaşılmıştır. Sonuçta romatoid artrit erken fazlarında MMP-3'ün araştırılmasının agresif destrüktif hastalıkla seyredecek hastalarda prognoz ve tedaviye cevabın öngörülmesinde yardımcı olabileceği vurgulanmıştır. RA ve OA hasta grubundaki serum MMP-3 düzeyleri arasındaki fark ise RA hasta grubunda MMP-3'ün masif üretimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Yapılan hayvan modellerinde de artrit çok erken fazlarında kondrositlerde MMP-3 üretiminin uyarılabildiği ve tespit edilebildiği saptanmıştır (203).

Houseman ve ark. (204) yaptığı çalışmada 118 RA'lı hastanın semptomları 2 yıldan daha az süredir olanlar çalışmaya alınıp, bu hastalardan 62'si 8 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir. Hastalar radyografik değişime göre düşük ve yüksek progresyon grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Başlangıçtaki yüksek MMP-3 düzeyleri 8 yılda radyolojik progresyonun en önemli bağımsız faktörleri olarak belirlenmiştir. RA'lı

hastalarda uzun dönemde gelişecek sakatlığın göstergesinin MMP-3 olabileceğine dair yapılan çalışmada 1265 hasta değerlendirmeye alınmış, başlangıçta yüksek serum MMP-3 düzeyi olan hastaların ölçümden 12 ay sonraki değerlendirmelerinde eklem hasarının geliştiği gözlenmiştir (205). Young Min ve ark. (206)'da radyografik progresyonun ön görülmesinde MMP-3 düzeyinin geleneksel markırlardan daha üstün olduğunu saptamışlardır.

Biz de çalışmamızda bu çalışmalarla paralel olarak hasta grubumuzda serum MMP-3 düzeyi ile larsen skoru arasında pozitif korelasyon saptadık. Aynı şekilde MMP-3 ve ESR, CRP ve klinik hastalık parametreleri (şiş ve hassas eklem, ağrı şiddeti, HAQ, NHP, sabah tutukluğu süresi, halsizlik-yorgunluk) arasında tespit ettiğimiz anlamlı pozitif korelasyonlar, MMP-3'ün hastalık aktivitesini güçlü bir şekilde yansıtabileceğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda serum MMP-3 düzeyinin RA tedavisinde sıkça kullanılan DMARD, biyolojik ajan ve kortikosteroidlerden etkilendiği bildirilmiştir (207-209).

Mamahera ve ark. (209) yaptığı çalışmada non biyolojik DMARD (sulfasalazin, siklosporin A, takrolimus, bucillamine vb.) tedavi etkinliğinin ve eklem destrüksiyonunun tahmininde serum MMP-3 kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmış 58 RA'lı hasta değerlendirilmiştir. Non biyolojik DMARD kullanımıyla serum MMP-3 düzeylerinde azalma saptanmış, sinovyumdaki inflamasyonu gösteren önemli bir belirteç olduğu ve bu yüzden doğrudan hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği, tedavinin etkin olduğu durumlarda MMP-3 düzeyinin azaldığı bu nedenle tedaviye cevabı yansıtabileceği bildirilmiştir.

Taylor ve ark. (190) tarafından yapılan çalışmada tek bir eklem içi steroid enjeksiyonu sonrası serum MMP-3 düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir. Günümüzde ilk ve altın standart olarak tercih edilen MTX'in ise serum MMP-1 ve MMP-3 üretimini azaltarak ve TIMP-1 üretimini artırarak etki gösterdiği çeşitli yayınlarda saptanmıştır (210-213).

Courvoisier ve ark. (214) yaptığı çalışmada romatoid artrit uzun dönemde radyografik sonuçların değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesiyle MMP-3 ilişkisi araştırılmıştır. 191 erken RA'lı herhangi bir DMARD tedavisi almayan hasta çalışmaya alınmış, hastalara DMARD ve anti TNF tedavi başlanıp, başlangıçta 2, 5

ve 10. yılda değerlendirilmişlerdir. 10 yıllık takip sonunda radyolojik progresyonun başlangıçtaki ESR, CRP, MMP-3 ve CCP ile korele olduğu ve tedaviyle serum MMP-3 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Niki ve ark. (208) yaptığı bir çalışmada ise semptom süresi 9 aydan daha az olanlar erken RA, 10 yıldan fazla olanlar ise geç RA olarak sınıflandırılmıştır. Bütün hastalar klinik olarak aktif ve geleneksel DMARD tedavisi almaktayken tüm hastalara infliximab 3mg/kg dozunda 0, 2, 6 ve sonraki her 8 haftada uygulanmış. Hastalar çalışma öncesi kullandıkları NSAİİ ve kortikosteroid kullanımına ise devam etmiştir. Hastalar başlangıçta, 14, 22 ve 54. Haftada terapotik cevap için değerlendirilmişlerdir. Erken RA'lı hastalarda MMP-3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Erken RA grubunda başlangıçta ortalama 342 ng/ml olan MMP-3 düzeyi 14, 22 ve 54. Haftalarda sırasıyla 167, 116 ve 105 ng/ml olarak ölçülmüştür. Geç RA grubunda ise başlangıçta ortalama 298 ng/ml olan MMP-3 düzeyi infliximab ile tedavinin 14, 22 ve 54. Haftasında 92, 98 ve 91 ng/ml olarak ölçülmüştür.

Catrina ve ark. (215) yaptığı çalışmaya 60 RA'lı hasta alınmıştır. En az bir DMARD kullanma öyküsü bulunan hastalara 25 mg etanercept haftada iki kez uygulanmıştır. Tedaviden 8 hafta sonra alınan kan örnekleri 1. Gruba ait iken ikinci grubun kan örnekleri ise 12. Haftada alınmıştır. 1. grupta MMP-3 düzeyleri 68.1 ng/ml'den 46.5 ng/ml'ye düşerken, ikinci grupta ise 115.3 ng/ml'den 48.8 ng/ml'e gerilemiştir. Tüm hastalarda serum MMP-3 düzeyi ile başlangıç ESR ve CRP düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda başlangıç MMP-3 düzeyi tedaviden 12 hafta sonraki DAS28 değişimi ile de korele bulunmuştur. Bu çalışmada etanercept tedavisi ile MMP-3 düzeyinin düştüğünü ve radyolojik hasarın önlendiği tespit edilmiş, diğer çalışmalardan farklı olarak MMP-3 serum seviyelerinin tedavi süresince DAS skorundaki değişimle korele olduğu bulunmuştur.

Bir diğer çalışmada ise MMP-3'ün özellikle biyolojik ajanlar olmak üzere antiromatizmal ilaç tedavisinin etkinliğinin ve sinovyal inflamasyonun monitörizasyonunda basit ve non invaziv bir yöntem olduğu savunulmaktadır (216). Günümüzde Anti TNF tedaviler giderek artan oranda RA tedavisindeki yerini almaktadır. Bu nedenle hangi hastaların progresif hastalığa sahip olacağını belirlemek önem arz etmektedir. Serum MMP-3 düzeyi agresif destrüktif hastalığa sahip bireylerin tespit edilmesinde yardımcı olabilir.

Bizim çalışmamızda hastalar tedavi protokollerine göre sınıflandırıldığında metotreksat ve biyolojik ajan alan grup ile diğer DMARD (sulfasalazin, leflunomid, hidroksiklorokin) grubu arasında serum MMP-3 düzeyi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma tedavi rejimi açısından oldukça heterojendir. Gerçekten de serum MMP-3 seviyeleri kortikostreoid, biyolojik ajan ve metotreksat kullanımından etkileniyor olabilir. Günümüzde hastanın ilk RA tanısı aldığı anda DMARD tedavisinin başlanması standart bir yöntem haline gelmiştir. Bu sebeple serum MMP-3 seviyelerinin kortikostreoid, biyolojik ajan, metotreksat ve diğer hastalık modifiye edici ilaç kullanımından etkilenmesi tedavi gruplarımız arasında serum MMP-3 düzeylerinde anlamlı fark izlenmemesinin sebebi olabilir.

İdeal bir ‘hastalık göstergesi’ hastalık seyrini değiştirebilen ilaç alan hastalarda bile devam eden aktif inflamasyonu yansıtabilmelidir. Bundan dolayı MMP-3 özellikle henüz herhangi bir tedavi almamış erken RA’lı hastalarda daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. MMP-3 hastalık aktivitesini, radyografik progresyonu yansıtabilir, agresif destrüktif hastalığın tespit edilip daha agresif tedavilerle sakatlığın önlenmesinde faydalı bir marker olabilir.

Bu vaka-kontrol çalışmasının amacı RA’lı hastalarda serum MMP-3 düzeylerini araştırmak, MMP-3’ün diğer hastalık aktivasyon parametreleri ile olan ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak şu sonuçlar çıkarılabilir. Serum MMP-3 düzeyi RA’lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Yine yüksek aktivasyonlu RA hastalarında serum MMP-3 düzeyleri hafif aktivasyonlu hastalardan belirgin oranda yüksektir. Ayrıca serum MMP-3 düzeyi hem öznel hem de nesnel hastalık aktivite göstergeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu nedenle hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olabilir. Son olarak modifiye larsen skoru ile pozitif korelasyon gösteren serum MMP-3 düzeyinin eklem hasarının da belirteci olabileceği söylenebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-281.
2. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 2002; 14: 305-313.
3. Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4: 87-93.
4. Vise R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839.
- 5- Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 1549-1576.
6. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü (eds). *Hareket Sistemi Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997: 85-98.
7. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF (eds). *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 192-229.
- 8- Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Text book of rheumatology*. Fifth edition. United States of America: WB Saunders Company, 1997: 851-951.
- 9- Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Philadelphia: WB Saunders 2001: 921-966.
- 10- Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Thirteenth edition, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997; 979-992.

- 11- Cutolo M, Seriola B, Sulli A, Accardo S. Androgens in rheumatoid arthritis. In: Bjlesma JWJ, Lindan S, Van Der Barnes CG, (eds). Rheumatology Highlights 1995. Rheumatol Eur 1995; 24: 211-214.
- 12- MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Third ed, Spain: Mosby, 2003: 757-763.
13. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000; 43: 30-37.
- 14- Huizinga TW. Genetics in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17: 703-716.
- 15- Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1978; 298: 869-871.
- 16- Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4: 265-272.
17. Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. J Gend Specif Med 2002; 5: 28-37.
18. Spector TD, Roman E, Silman AJ. The pill, parity, and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 782-789.
19. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35: 152-155.
20. Spector TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 513-537.
21. Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 1-6.
22. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2004; 63: 46-49.

23. Nissim A, Winyard PG, Corrigan V, Fatah R, Perrett D, Panayi G, et al. Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within inflamed joint. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3829-3838.
24. Baeten D, Steenbakkers PG, Rijnders AM, Boots AM, Veys EM, De Keyser F. Detection of major histocompatibility complex/human cartilage gp-39 complexes in rheumatoid arthritis synovitis as a specific and independent histologic marker. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 444-451.
25. Grinnell S, Yoshida K, Jasin HE. Responses of lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis to IgG modified by oxygen radicals of peroxynitrite. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 80-83.
26. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Lim NH, Zendman AJ, et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2287-2295.
27. Van Eden W, Wick G, Albani S, Cohen I. Stress, heat shock proteins, and autoimmunity: how immune responses to heat shock proteins are to be used for the control of chronic inflammatory diseases. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1113: 217-237.
28. Terato K, Harper DS, Griffiths MM, Hasty DL, Ye XJ, Cremer MA, Seyer JM. Collagen-induced arthritis in mice: synergistic effects of E.coli lipopolysaccharide bypasses epitope specificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen. *Autoimmunity* 1995; 22: 137-147.
29. He X, Kang AH, Stuart JM. Accumulation of T cells reactive to type II collagen in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 589-593.
30. Budh M, Emery P. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10.
31. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993; 13: 45-51.
32. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). *Romatoid Artrit 1*. Baskı, İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti, 2003.

33. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002; 29: 65: 39-43.
34. Soden M, Rooney M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological analysis of the synovial membrane: search for predictors of the clinical course in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 673-676.
35. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpetery A, Koch AE. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 299-306.
36. Distler JH, Wenger RH, Gassmann M, Kurowska M; Hirty A, Gay S, et al. Physiologic responses to hypoxia and implications for hypoxia-inducible factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 10-23.
37. De Busk LM, Chen Y, Nishishita T, Chen J, Thomas JW, Lin PC. Tie 2 receptor tyrosine kinase, a major mediator of tumor necrosis factor alpha-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2461-2471.
38. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996; 87: 1153-1155.
39. Nagashima M, Asano G, Yoshino S. Imbalance in production between vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2339-2342.
40. Koch AE, Volin MV, Woods JM, Kunkel SL, Connors MA, Harlow LA, et al. Regulation of angiogenesis by the C-X-C chemokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 31-40.
41. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Edwards JC,. Giant cells in arthritic synovium. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 182-185.
42. Marone G. Mast cells in rheumatic disorders: mastermind or workhouse? *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 245-249.
43. Waldenburger JM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: Epidemiology, pathology and pathogenesis. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). *Primer on the Rheumatic Diseases*. Thirteenth Edition, New York: Springer Sci, 2008: 122-132.

44. David A. Fox. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Koopman WJ, Moreland LW (Eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Fifteenth Edition, Birmingham: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1165-1194.
45. Harris ED, DiBona DR, Krane SM. A mechanism for cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Trans Assoc Am Physicians* 1970; 83: 267-276.
46. Mohr W, Wessinghage D. The relationship between polymorphonuclear granulocytes and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1978; 37: 81-86.
47. Dai SM, Shan ZZ, Xu H, Nishioka K. Cellular targets of interleukin-18 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1411-1418.
48. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-495.
49. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 1317-1322.
50. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 19-27.
51. Padyukov L, Hytonen AM, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson LA, et al. Polymorphism in promoter region of IL10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol* 2004; 31: 422-425.
52. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology Spain*: Mosby, 2003: 765-780.
53. Fuchs HA, Sergent JS. Rheumatoid arthritis: The clinical Picture. Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997; 1041-1070.
54. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Bjorn J, Beckenbaugh RD, Weyand CM. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1311-1319.

55. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge JS, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth Ed, Pennsylvania: WB Saunders, 2001; 967-1000.
56. Brothers GB, Hadler NM. Diurnal variations in rheumatoid synovial effusions. *J Rheumatol* 1983; 10: 471-474.
57. Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during metotrexate therapy for RA. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1182-1185.
58. Combe B, Didry C, Gutierrez M, Anaya JM, Sany J. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during metotrexate therapy for RA. *Eur J Med* 1993; 2: 153-156.
59. Fernandes L, Sullivan S, McFarlane IG, Wojcicka BM, Warnes TW, Eddleston AL, et al. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in RA. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 501-506.
60. Thorne C, Urowitz MB, Wanless I, Roberts E, Blendis LM. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 35-40.
61. Matteson EL, Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Third ed, Spain: Mosby, 2003: 781-792.
62. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The ACR 1991 revised criteria for the classification of the global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 25: 498-502.
63. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinik Belirtileri ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji* 2009; 2: 1-11.
64. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
65. Pedersen LM; NordinH, SvenssonB. Microalbuminuria in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 1891-1892.

66. Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Kautiainen H, Isomäki H. Amyloidosis: incidence and early risk factors in patients with RA. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 158-161
67. Hazenberg BP, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1994; 8: 661-690.
68. Chambers RE, MacFarlane CG, Whicher JT. Serum amyloid-A protein concentration in RA and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 665-667.
69. Weyand CM, Hickok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLADRB1 genes on disease severity in RA. *Ann Intern Med* 1992; 117: 801-806.
70. Scott DG, Bacon PA, Allen C, Elson CJ, Wallington T. Ig G rheumatoid factor, complement and immune complexes in the rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 54-63.
71. Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997; 1071-1088.
72. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940; 17: 122-188.
73. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am* 1987; 13: 545-568.
74. Ertenli İ (ed). *Prospect Tıp Dergisi*. Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2003; 5: 3.
75. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2741–2749.
76. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma I, Koning MH. Specific autoantibodies precede the symptoms of

- rheumatoid arthritis: a study of serial measurement in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-386.
77. Veys EM, De Keysar F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 625-626.
 78. Hilliquin P, Menkes CJ. Rheumatoid Arthritis: evaluation and management-early and established disease. *Rheumatology*. Klippel JH, Dieppe PA (Eds). London: Mosby, 1994: 3-14.
 79. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic Laboratory Markers of Joint Damage in RA. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
 80. Wislowska M, Jablonska B. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein in Rheumatoid Arthritis and Knee Osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 278-84.
 81. Wagner E, Ammer K, Kolarz G, Krajnc I, Palkonyai E, Scherak O, et al. Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1041-1048.
 82. Morozzi G, Fabbioni M, Bellisai F, Cucini S, Simpatico A, Galeazzi M. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 54: 1354-1356.
 83. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes And Development* 2000; 14: 2123–2133.
 84. De Souza AP, Line SRP. The biology of matrix metalloproteinases. *Rev FOB* 2002; 10: 1-6.
 85. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89: 201-210.
 86. Lijnen HR. Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 163-167.

87. Birkedal-Hansen H, Moore WGI, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, De Carlo A, Engler JA. Matrix Metalloproteinases: a review. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 1993; 4: 197-250.
88. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; 74: 111-122.
89. Matrisian LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Trends Genet* 1990; 6: 121-125.
90. Overall CM, López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 657-672.
91. Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 7; 93: 178-193.
92. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1135-1149.
93. Werb Z, Alexande C. Proteinases and matrix degradation. Kelley WN Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, (eds). *Textbook of rheumatology*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 14.
94. Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 558-564.
95. Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 455-461.
96. Murphy G, Willenbrock F; Tissue inhibitors of matrix metalloendopeptidases. *Methods Enzymol* 1995; 248: 496-510.
97. Bode W, Fernandez-Catalan C, Tschesche H, Grams F, Nagase H, Maskos K. Structural properties of matrix metalloproteinases *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 639-652.

98. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases: evaluation, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477: 267-283.
99. Okada Y, (ed). *Proteinases and matrix degradation*. 1. Ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001: 55-72.
100. Yamanaka H, Makino K, Takizawa M, Nakamura H, Fujimoto N, Moriya H, et al; Expression and tissue localization of membran-types 1, 2, and 3 matrix metalloproteinases in rheumatoid synovium. *Lab Invest* 2000; 80: 677-687.
101. Takizawa M, Ohuchi E, Yamanaka H, Nakamura H, Ikeda E, Ghosh P, Okada Y. Production of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 is selectively enhanced by calcium pentosan polysulfate in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 812-820.
102. Firestein GS. Romatoid artrit. Haris E, Budd RC, Firestein GS, Gonoves MC (Eds). *Romatoloji*, 7. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 996-1043
103. Parks WC, Wilson CL, Lopez- Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 617-629
104. Gravallesse EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH. In situ hybridization studies of stromelysin collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1076-1084.
105. Firestein GS, Paine MM, Litmann BH. Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. Quantitative analysis and effect of intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1094-1105.
106. Okada Y, Nagase H, Harris ED. A metalloproteinase from human rheumatoid Synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components; purification and Characterization. *J Biol Chem* 1986; 261: 14245-14255.
107. Wu JJ, Lark MW, Chun LE, Eyre DR. Sites of stromelysin cleavage in collagen types II, IX, X and XI of cartilage. *J Biol Chem* 1999; 266: 5625-5628.

108. Nagase H. Activation mechanism of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; 378: 151-160.
109. Matrisian LM, Bowden GT, Krieg P. The MMP mRNA coding for the secreted protease stromelysin is expressed more abundantly in malignant than in benign tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 9413-9417.
110. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Biol* 2001; 17: 463-516.
111. Smeets TJM, Kraan MC, Galjaard S, Youssef PP, Smith MD, Tak PP. Analysis of the cell infiltrate and expression of matrix metalloproteinases and granzyme B in paired synovial biopsy specimens from the cartilage-pannus junction in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 561-565.
112. Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *South Med J* 2005; 98: 704-711.
113. Nishimura K, Sugiyama D, Kogato Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808.
114. Oncel S, Peker O, Goğuş F. Romatoid Artrit Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Goksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım AŞ, 2002: 422-449.
115. Gümüşdis G. Bağ dokusu hastalıkları: romatolojik hastalıklarda radyoloji Üstün E (Ed). *Klinik Romatoloji*, İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 170-174.
116. Ozgocmen S, Kiris A, Kocakoc E, Ardicoglu O, Kamanli A. Evaluation of metacarpophalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis by power Doppler technique: relationship between synovial vascularization and periarticular bone mineral density. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 384-388.
117. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 699-714.
118. Ostendorf B, Scherer A, Modder U, Schneider M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on

- imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2094-2102.
119. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216: 569-575.
 120. Gögüs F. Romatoid artrit klinik ve laboratuvar bulguları. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım AŞ, 2002: 436-449.
 121. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi 2007; 55: 69-86.
 122. O'Dell JR. Romatoid Artrit. Goldman L, Ausiello D, Ünal S (Eds). *Cecil Textbook of Medicine Elsevier and Saunders*, 2011; 341-7: 2003-2014.
 123. Dilşen N. Romatoid artrit. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzenin F, Kaysı A, Ökten A (Eds). *İç Hastalıkları* 2007; 581-7: 2709-2724.
 124. Matthias S, Martina B, Rebecca F. The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* 2011; 9: 56-61.
 125. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2751-2761
 126. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patients outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145
 127. Gracely RH. Methods of testing painmechanisms in normal man. Wall PD, Melzack R (Eds). *Singapore: Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, 1989: 257.
 128. Bird HA, Dixon JS. The measurement of pain, *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 1987; 1: 71.
 129. Ritchie DM, Boyle JA, Mc Innes JM. Clinical studies with an articular index for the assesment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968; 147: 393-406.

130. Lansbury J. Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1958; 1: 505-522.
131. Deandrade JR, Casagrande PA. Cooperating Clinics Commite of the American Rheumatism Association: a seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8: 302-334.
132. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acut phase response. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 618-623.
133. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, Pincus TA. Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 531-537.
134. Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-682.
135. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498-502.
136. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 1996; 23: 23-30.
137. Pepys MB. Rheumatoid arthritis: The role of acute phase proteins. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 1-2.
138. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 3-8.
139. Kellgreen JH, Lawrence CS. Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 485-493.
140. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standart reference films. *Acta Radiol* 1977; 18: 481-491.
141. Sharp JT. Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 221-229.

142. Lansbury J. Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1958; 1: 505-522.
143. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 916-920.
144. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American Colloge of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-738.
145. Conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials, Maastricht, The Netherlands, April 29-May 3, 1992. *J Rheumatol* 1993; 20: 525-59.
146. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. *Harrison's principles of internal medicine*. Fauci AS, Braunwald E, (Eds). 14th ed, USA, Mc Graw-Hill Companies, 1998: 1880-1888.
147. Pinals R, Masi A, Larsen R. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-1315.
148. Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM. Physical and exercise therapy for treatment of the rheumatoid hand. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 392-397.
149. Falconer J. Hand splinting in rheumatoid arthritis. A perspective on current knowledge and direct Lanyi VF. *Rehabilitation manegement in arthritis and related disorders*. Joseph Goodgold (Ed). Washington: Mosby Company, 1988: 209.
150. Lanyi VF. *Rehabilitation manegement in arthritis and related disorders*. Joseph G (Ed). 1. ed. Washington: Mosby Company. 1988: 209.
151. Lineker SC, Bell MJ, Wilkins AL. Improvements following short term home based physical therapy are maintained at one year in people with moderate to severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 165-168.
152. Furst DE, Hilson J. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. Koopman WJ (Ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2001: 665-716.

153. Kayaalp SO. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji. İstanbul: Feryal Matbaacılık, 1992; 2035-2062.
154. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
155. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001; 40: 1211-1220.
156. Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM*, 2005; 72: 1037-1047.
157. Conagan, PG, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 167-173.
158. McCune W, Vallance DK, Lynch JP. Immunosuppressive drug therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 7: 262-272.
159. Weinblatt ME. Methotrexate. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia: WB Saunders Com, 2001: 841-852.
160. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. Hamuryudan V (Ed). *Romatoid Artrit*. Ankara: MD Yayıncılık, 2002; 80-87.
161. Day OR. Sulfasalazine. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia: WB Saunders Com, 2001: 853-857.
162. Harris ED. Treatment of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge JS (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Pennsylvania: W.B. Saunders, 2001: 1001-1022.
163. Laan RFJM, Jansen TLThA, Van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38: 6-12.

164. Bresnihan B. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Third ed. Spain: Mosby, 2003; 907-913.
165. Hazes JM. Management of extra-articular disease and complications. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Third ed. Spain: Mosby, 2003; 915-935.
166. Ryan L, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 161-166.
167. Mladejonic V, Domljan Z, Rozman B. Safety and effectiveness of leflunamide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1595.
168. Prakash A, Jarvis B. Leflunamide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 58: 1137-1164.
169. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MI. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 1075-1086.
170. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Double-blind comparison of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 538-541.
171. Johnsen AK, Schiff MH, Mease Pj, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, et al. Comparison of 2 Doses of Etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: A randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006; 33: 659-664.
172. Konttinen YT, Seitsalo S, Lehto M, Santavirta S. Management of rheumatic diseases in the era of biological anti-rheumatic drugs. *Acta Orthopaedica* 2005; 76: 614-619.
173. Navarro-Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 20: 5113.

174. Ertenli İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 60-64.
175. Lundquist L. Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 2007; 24: 333-345.
176. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-624.
177. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShare DJ, Fries JF, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
178. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 470-475.
179. Andresen EM, Meyers AR. Health-related quality of life outcomes measures. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 30-45.
180. Larsen A. How to apply larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long term studies. *J Rheumatol* 1995; 22: 1974-1975.
181. Kumagai S, Nishimura K, Hayashi N, Topics on immunological tests for rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori* 2004; 52: 836-843.
182. Hayashi N, Kumagai S. New diagnostic tests for rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori*. 2003; 51: 1030-1035.
183. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (Eds). *Rheumatology*. 3rd ed. New York: Mosby, 2003: 753-937.
184. Ahrens D, Koch AE, Pope RM, Stein-Picarella M, Niedbala MJ. Expression of matrix metalloproteinase 9 (96-kd gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1576-1587.

185. Alenius GM, Jonsson S, Wallberg JS, Ny A, Rantapaa Dahlgvist S. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 760.
186. Green MJ, Gough AKS, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 83-88
187. Tchertverikov I, Lard LR, DeGroot J, Verzijl N, TeKoppele JM, Breedveld FC, et al. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1094-1099.
188. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, Cats HA, Stewart RE, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 in relation to the development of radiological damage in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 1081-1087.
189. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi A, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2000; 43: 852-858.
190. Taylor DJ, Cheung NT, Dawes PT. Increased serum pro MMP-3 in inflammatory arthritides: a potential indicator of synovial inflammatory monokine activity, *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 768-772.
191. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, Shiomi T, Kimura T, Obata K, et al. Serum Levels of Matrix Metalloproteinase 3 (Stromelysin 1) for Monitoring Synovitis in Rheumatoid Arthritis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 563-570.
192. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 28-42.
193. Keyszer G, Lambiri I, Nagel R. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), and MMP-

- 1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. *J Rheumatol* 1999; 26: 251-258
194. Zucker S, Lysik RM, Zarrabi MH. Elevated plasma stromelysin levels in arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2329-2333.
195. MacNaul KL, Chartrain N, Lark M, Tocci MJ, Hutchinson NI. Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts. Synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *J Biol Chem* 1990; 265: 17238-17245.
196. Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J Cell Biochem* 1993; 53: 288-295.
197. Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics-a necessary development? *Rheumatology* 2000; 39: 2-5.
198. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 40-46.
199. K uc kdeveci AA,  ahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the stanford health assesment questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004; 15; 51: 14-19.
200. Yıldıırım K, Karatay S, Melikoğlu MA, G reser G, Uğur M,  enel K. Associations between acute phase reactant levels and Disease Activity Score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 423-426.
201. Nassonov EL, Samsonov MY, Chichasova NV, Nikiphorova EL, Tilz GP, Demel U, et al. Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 808-810.
202. Armstrong PJ, Franklin DP, Carey DJ, Elmore JR. Suppression of experimental aortic aneurysms: comparison of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibitors. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 248-257.

203. Hasty KA, Reife RA, Kang AH, Stuart JM. The role of stromelysin in cartilage destruction that accompanies inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 388-397.
204. Houseman M, Potter C, Marshall N, LakeyR, Cawston T, Griffiths I, et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 30.
205. Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, et al. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 403–408.
206. Young-Min S, Cawston T, Marshall N, Coady D, Christgau S, Saxne T, et al. Biomarkers Predict Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis and Perform Well Compared With Traditional Markers. *Arthritis Rheumatism* 2007; 56: 3236-3247.
207. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, Leeuwen MA, Ruswijck MH. Serum matrix metalloproteinase3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 883-889
208. Niki Y, Takeuchi T, NakayamaM, Nagasawa H, Kurasawa T, Yamada H, et al. Clinical Significance of Cartilage Biomarkers for Monitoring Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Therapy. *Plosone* 2012; 7: 37447.
209. Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, Morinobu S, Tsuji G, Kawano S, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs kobe. *J Med Sci* 2010; 56: 98-107.
210. Firestein GS, Paine MM, Boyle DL. Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis. Selective decrease in synovial collagenase gene expression. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 193–200.

211. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1820–1830.
212. Martel-Pelletier J, McCollum R, Fujimoto N, Obata K, Cloutier JM, Pelletier JP. Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest* 1994; 70: 807–815.
213. Seitz M, Dayer JM. Enhanced production of tissue inhibitor of metalloproteinases by peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients responding to methotrexate treatment. *Rheumatology* 2000; 39: 637–645.
214. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 106.
215. Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, Klint E, Braat J. Anti tumor necrosis factor (TNF)- α therapy etanercept down regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 484-489.
216. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, Shiomi T, Kimura T, Obata K, et al. Serum Levels of Matrix Metalloproteinase 3 (Stromelysin 1) for Monitoring Synovitis in Rheumatoid Arthritis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 563-570

6. EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği

Aydınlatılmış onam formu

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

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

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

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

Bu çalışmada RA tanısı, takip ve prognozu açısından kontrol amaçlı rutin tetkiklerin (ESH, CRP, RF, CCP ve el grafisi) yanı sıra bazı özel laboratuvar tetkiklerine (serum MMP-3) de bakılacaktır ve bunların birbirleri ile ilişkileri araştırılacaktır. Bu amaçla 3ml toplardamar kanı alınacaktır. Hastalığın aktivitesini (yaşam kalitesine etkisi) değerlendirmek için bazı ölçümler kullanılacaktır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır.

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

Katılımcının/Hastanın Beyanı

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

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

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

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

Katılımcı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı-soyadı, ünvanı:

İmza:

EK-2 Hasta formu örneği**Romatoid Artritli Hastalarda Serum Matriks Metalloproteinaz 3 Düzeyinin Hastalık Parametreleri İle İlişkisi**

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Tel:

Dosya No:

Hastalık Süresi (yıl):

Kullandığı ilaçlar ve süresi (güncel tedavisi):

Sabah tutukluğu (dakika):

Şiş eklem sayısı(28):

Hassas eklem sayısı (28):

DAS28:

HAQ skoru(0-3)

ESR:

CRP:

RF:

ANTİ CCP;

MMP-3 düzeyi:

Larsen skoru (0-120) :

NHP-AĞRI;

NHP-FİZİKSEK AKTİVİTE;

NHP-SOSYAL İZOLASYON;

NHP-EMOSYONEL DURUM;

NHP-YORGUNLUK:

NHP-UYKU;

EK-3 Sağlık değerlendirme anket

SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

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

Ek-4 Nottingham sağlık profili

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

SOSYAL İZOLASYON

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

EMOSYONEL REAKSİYONLAR

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

7. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2009 yılında Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.