

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

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA DKK-1 VE
SKLEROSTİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ VE KLİNİK
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynep SARICAN AYDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Gürkan AKGÖL**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arzu KAYA

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Gürkan AKGÖL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr.Gürkan AKGÖL'e,

ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Arzu KAYA'a, yetişmemde büyük katkıları olan fakültemizden ayrılmış bulunan değerli hocam Prof.Dr. Ayhan KAMANLI'a, hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı Yrd. Doç Dr. Arif GÜLKESEN'e,

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

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Gül AYDEN KAL, Uzm. Dr. Gökhan ALKAN'a,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Mustafa GÜR, Dr. Nevzat YEŞİLMEN, Dr. Umut BAKAY, Dr. Ali GÜRBÜZ, Dr. Engin APAYDIN, Dr. Canan DEMİRDAĞ, Dr. Gökçe BAŞKAN'a,

Berber çalıştığımız ve her türlü desteği esirgemeyen klinik sorumlu hemşiremiz Şükran SAĞIN'a, klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterimize,

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

ÖZET

Bu çalışmanın amacı romatoid artrit hastalarında DKK-1 (dikkopf-1) ve sklerostin düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, hastalık aktivasyon parametreleri ile korelasyonunun araştırılmasıdır.

Amerikan romatoloji cemiyetinin RA tanı kriterlerini karşılayan ve bu tanıyla takip edilen 60 RA'lı hasta (46 kadın, 14 erkek) ve 30 sağlıklı kontrol (15 kadın, 15 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 Sklerostin ve Dickkopf (Dkk-1) düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. El eklemlerinin radyografik değerlendirmesi modifiye Larsen skorlamasına göre yapıldı. Hastaların osteoporoz düzeyini belirlemek için DEXA yöntemi kullanıldı.

Yaş açısından RA'lı hastalarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark vardı (sırasıyla $p=0.001$). Cinsiyet açısından RA'lı hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0.033$). Ortalama hastalık süresi 12.5 ± 5.8 (1-30) yıl ve ortalama DAS28 skoru 4.0 ± 1.27 olarak bulundu. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek idi (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.049$). Hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar göstergeleri ile serum sklerostin ve Dkk-1 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı şekilde eklem hasarının radyolojik değerlendirmesiyle ve DEXA ile de serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bu çalışma RA'lı hastalarda serum sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinin yüksek olduğunu fakat hastalık aktivitesi, eklem hasarı ile korele olmadığını göstermektedir. Bu bulguları doğrulamak için daha fazla katılımcının olduğu çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, sklerostin, dickkopf-1

ABSTRACT

SERUM SCLEROSTIN AND DICKKOPF-1 LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE ASSESMENT OF THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY

The aim of this study is to compare serum Sclerostin and Dickkopf-1 (Dkk-1) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls to determine their clinical significance in patients with RA.

Sixty (46 women, 14 men) with RA according to American Collage of Rhematology criteria and at least one year follow up, enrolled in this study and compared thirty healthy controls (15 women, 15 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 sclerostin and Dkk-1 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 significant difference with respect to the age (respectively $p=0.00$) and significant difference with respect to gender ($p=0.033$) The mean disease duration was 12.5 ± 5.8 years, and the mean DAS28 score was 4.0 ± 1.27 in patients with RA. Serum sclerostin and dickkopf-1 levels were significantly higher ($p=0.002$, $p=0.049$) in patients with RA compared to healthy controls. Serum sclerostin and dickkopf-1 levels were doesnt correlated with clinical and laboratory parameters of disease activity. There was no significant correlation between radiological scoring of joint damage and serum sclerostin and dickkopf-1 levels ($p 0.05$).

This study shows that Serum sclerostin and dickkopf-1 levels were increased in RA patients in comparison to control group but there was no significant correlation with the disease activity and joint damage. The sample of our study can be enlarged and further studies are required.

Keywords: Rheumatoid arthritis, sclerostin, dickkopf-1

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. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Romatoid Artrit	2
1.1.1.1. Romatoid Artrit Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
1.1.1.2. Romatoid Artrit'te Etyoloji	2
1.1.1.2.1. Genetik Faktörler	3
1.1.1.2.2. Hormonal Faktörler	3
1.1.1.2.3. Çevresel Faktörler	4
1.1.1.2.4. Enfeksiyonlar	4
1.1.1.3. Patogenez- Patoloji	5
1.1.2. Immuno Patogenez	6
1.1.2.1. Sinovyal membran ve sinovyal sıvı	7
1.1.2.2. Romatoid artritte sinovyal membran	8
1.1.2.3. Romatoid artritte eklem hasarı	9
1.1.1.4. Klinik	10
1.1.1.4.1. Eklem Tutulumu	11
1.1.1.4.1.1. El ve El Bileği	11
1.1.1.4.1.2. Dirsek	12
1.1.1.4.1.3. Omuzlar	13
1.1.1.4.1.4. Servikal Omurga	13
1.1.1.4.1.5. Torakal, Lomber ve Sakral Omurga	14
1.1.1.4.1.6. Kalçalar	14
1.1.1.4.1.7. Dizler	14

1.1.1.4.1.8. Ayak Bileği ve Ayak	15
1.1.1.4.1.9. Diğer Eklemler	15
1.1.1.4.2. Eklem Dışı Tutulum	15
1.1.1.4.2.1. Cilt Tutulumu	16
1.1.1.4.2.2. Solunum Sistemi Tutulumu	16
1.1.1.4.2.3. Kardiovasküler Sistem Tutulumu	17
1.1.1.4.2.4. Sinir Sistemi Tutulumu	17
1.1.1.4.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	18
1.1.1.4.2.6. Renal Sistem Tutulumu	18
1.1.1.4.2.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu	18
1.1.1.4.2.8. Karaciğer Tutulumu	19
1.1.1.4.2.9. Güz Tutulumu	19
1.1.1.4.2.10. Romatoid Vaskülit	19
1.1.1.4.2.11. Felty Sendromu	20
1.1.1.4.2.12. Kaslar	20
1.1.1.4.2.13. Kemikler	20
1.1.1.5. Laboratuar Bulguları	29
1.1.1.5.1. Romatoid faktör (RF).	29
1.1.1.5.2. Anti-CCP Antikor	30
1.1.1.5.2. Akut Faz Proteinleri	31
1.1.1.5.2.1. CRP	31
1.1.1.5.2.2. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH).	31
1.1.1.5.3. Hematolojik Testler	31
1.1.1.6. Radyolojik Bulgular	32
1.1.1.6.1. Erken hastalık	32
1.1.1.6.2. Ultrasonografi Bulguları	33
1.1.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).	34
1.1.1.7. Romatoid Artrit Tanısı	34
1.1.1.8. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı Klinik Seyir ve Prognoz	35
1.1.1.8.1. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı	35
1.1.1.8.2. Klinik Seyir	36
1.1.1.8.3. RA'da Remisyon Kriterleri	37

1.1.1.9. Romatoid Artritte Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme	37
1.1.1.9.1. Hastalık Aktivitesi	37
1.1.1.9.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS).	38
1.1.1.9.1.2. DAS (Disease Activity Score). ve DAS-28	38
1.1.1.9.1.3. Laboratuar Bulgularıyla Aktivite Saptanması	39
1.1.1.9.1.4. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması	39
1.1.1.9.2. Fonksiyonel Değerlendirme	39
1.1.1.9.2.1. Kısa Form-36 (Short Form 36-SF-36).	40
1.1.1.9.2.2. Nottingham Sağlık Profili	41
1.1.1.9.2.3. ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi	41
1.1.1.9.2.4. Sağlık Değerlendirme Anketi.	41
1.1.1.9.2.5. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği	42
1.1.1.10. Romatoid Artrit Tedavisi	42
1.1.1.10.1. Nonfarmakolojik Tedavi	42
1.1.1.10.2. Farmakolojik Tedavi	42
1.1.1.10.2.1. Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar	42
1.1.1.10.2.2. Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar	43
1.1.2. Cerrahi Tedavi	45
2. GEREÇ VE YÖNTEM	46
2.1. Hasta grubu	46
2.2. Klinik değerlendirmeler	46
2.3. Laboratuar Değerlendirmeleri	48
2.4. Radyografik Değerlendirme	48
2.5. İstatistiksel analizler	50
3. BULGULAR	51
4. TARTIŞMA	61
5. KAYNAKLAR	71
6. EKLER	93
7. ÖZGEÇMİŞ	100

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	ARA hastalık aktivasyon kriterleri	38
Tablo 2.	ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi	41
Tablo 3.	Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda demografik ve klinik özellikler	52
Tablo 4.	Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli laboratuvar özellikler	53
Tablo 5.	Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli radyolojik parametreleri	54
Tablo 6.	Romatoid artritli hastaların tedavi protokollerine göre dağılımı	54
Tablo 7.	Romatoid artritli hastalar ve kontrol grubunda serum sklerostin ve dicckopf-1 düzeylerinin karşılaştırılması	54
Tablo 8.	Anti-TNF alan hastalar ile DMARD' kullanan hastaların demografik ve klinik özellikler	55
Tablo 9.	Anti-TNF alan hastalar ile DMARD' kullanan hastaların laboratuvar parametreleri	56
Tablo 10.	Anti-TNF alan hastalar ile DMARD' kullanan hastaların radyolojik parametreleri	57
Tablo 11.	Anti-TNF alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar	58
Tablo 12.	DMARD alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar	59

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerika Romatizma Koleji
AHFT	: Artritlik El Fonksiyon Testi (The Arthritis Hand Function Test)
AIMS	: Artrit Hasar Ölçüm Skalası
AIMS-2	: Romatizma Etkisi Ölçüm Skalası
ALP	: Alkalen Fosfataz
Anti CCP	: Anti sitrülünize peptid antikorları)
AntiTNF-a	: Anti tümör nekroz faktör
ARA	: American Rheumatism Association
AUSCAN	: Avustralya / Kanada Osteoartrit El Ölçeği
CPPD	: Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DAS	: Disease Activity Score
DEXA	: Dual enerji x-ışını absorpsiyometre
DİF	: Kuğu boynu deformitesi
Dkk-1	: Dickkopf-1
DMARD	: Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
ELISA	: Enzim-Like Immun Assay
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GYA	: Günlük yaşam aktivitelerinin
HAQ	: Sağlık Değerlendirme Anketi
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IgG	: İmmünglobülin G
KMK	: Karpometakarpal eklem
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangeal
MMP-3	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MTF	: Metatarsofalangeal
MTX	: Metotreksat

NHP	: Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile)
NSAİ	: Non steroidal anti-inflamatuvar
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
OA	: Osteoartrit
OKS	: Oral kontraseptif
P	: Fosfor
PİF	: Proksimal interfalengeal
PTH	: Parathormon
r	: Spearman korelasyon katsayısı
RA	: Romatoid Artrit
RADAI	: Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi indeksi
RF	: Romatoid Faktör
SF-36	: Kısa form-36
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SLZ	: Salazopyrin
SSZ	: Sülfasalazin
US	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKI	: Vücut Kitle indeksi
Wnt	: Wingless geni
WOMAC	: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) ilerleyici, kronik sistemik bir hastalıktır ve çeşitli organları etkiler fakat eklem hasarı en belirgin özelliğidir. Özellikle el bileği ve küçük el eklemleri en sık ve ilk olarak etkilenen bölgelerdir (1). Yapılan çalışmalara göre RA prevalansı % 0,3 ile % 1, 5 arasındadır (2). Hastalığın yaş ve cinsiyetle yakın ilişkisi vardır. Kadın/erkek görülme oranı ortalama 3/1 oranı kabul edilmektedir. Hastaların % 80'ni 35 ile 50 yaşları arasındadır (3). RA etyopatogenezinde birçok faktörün rol oynadığı ileri sürülmüştür. Genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar ve bunların tetiklediği patojenik ve immün inflamatuvar cevaplar, eklem kıkırdağı ve sinoviyuma karşı gelişen otoimmünite ve proinflamatuvar sitokinlerin regülasyonundaki bozukluklar gibi pek çok mekanizma suçlanmıştır (4). Romatoid artritte en çok etkilenen bölge eklemler olmasına rağmen hastalığın eklem dışı tutulumu mevcuttur. RA'da sistemik kemik kaybı ile beraber, periartiküler osteopeni ve fokal kemik erozyonları ile karakterize lokal kemik kaybı da görülmektedir (5).

Romatoid artritte osteoporoz patogenezine etki eden birçok faktör vardır. Erozyon sürecinde osteoklast aktivitesinde artışın ve yeni kemik yapımının wnt yolağı ile inhibisyonun patogenezde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek hastalık aktivitesi, yaş, glukokortoidler gibi tedavide kullanılan ilaçlar, vücut kitle indeksi, cinsiyet ve fiziksel inaktivite osteoporoz için risk faktörleridir. Altta yatan hastalığın optimal tedavisi yaşam biçiminin düzenlenmesi OP'nin önlenmesinde ve tedavisinde önemlidir (6). Son zamanlarda Wnt sinyal yolunun iki inhibitörü sklerostin ve dickkopf-1 in Romatoid artrit hastalarında seviyelerinin yükseldiği ve hastalığın eklem ve kemik üzerindeki harabiyet ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar yapılmaktadır. Wnt proteinleri ergin dönemde hematopoietik hücreler, epitel dokusunun en alt tabasındaki bazal hücreler, kan damarları, beyin, karaciğer, akciğer, prostat gibi doku ve organlarda bulunan erişkin kök hücreler tarafından sentezlenir, Sentezlenen Wnt proteini çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar geçirerek bu hücreler tarafından ekstraselüler matrikse salınır (7). Yapılan çalışmalarda Wnt sinyal yolunun mezenkimal hücrelerden, osteoblast dönüşümünü arttırdığı ve kemik kaybını azalttığı sonucuna varmıştır. Genetik çalışmalar invitro şartlarda Wnt sinyal yolunun osteoblastların yaşam süresini uzattığını göstermektedir (8).

Romatoid artrit hastalık aktivasyonunun hesaplanması, hastanın takibinde ve ilaçlara cevabın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulardan oluşan kombinasyonlara dayanılarak hesaplanır (1).

Bu çalışmada; romatoid artrit hastalarında Dkk-1 (dikkopf-1) ve sklerostin düzeylerinin belirlenmesi ve hastalığın diğer klinik ve radyolojik parametreleri ile korelasyonunun saptanması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Romatoid Artrit

1.1.1.1. Romatoid Artrit Tanımı ve Epidemiyolojisi

Romatoid artrit, birden çok eklemi aynı anda tutan, kronik seyirli, etiyolojisi bilinmeyen, inflamatuvar karakterde, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Tüm dünyada bütün ırk ve etnik gruplarda görülür (3). Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı 2/1–4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (3). Aynı ailede birkaç bireyin tutulması veya monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha fazla birliktelik görülmesi genetik epidemiyolojik çalışmalara yol açmıştır. Amerika, Kanada, İngiltere ve İskandinav ülkelerindeki çalışmalarda Klas II HLA-DR4 ile RA arasında ilişki gözlenmiştir. Beyaz ırkta DR4'ün DW14 alt tipi ile güçlü birlikteliği vardır. Hindistan ve İsrail Yahudilerinde ise daha çok DR1 ile ilişki bulunmuştur (3). Seropozitif hastaların birinci derece yakınlarında RA beklenenden dört kat daha fazla görülür (9). Monozigot ikizlerde %12-15, dizigot ikizlerde %2-5 görülme riski vardır (3, 9).

1.1.1.2. Romatoid Artrit'te Etyoloji

Bugün ki bilgilerimize göre RA genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir faktörün araya girmesi ile başlamaktadır (9-11). Genetik faktörler, infeksiyonlar, immün sistem bozukluğu, endokrin ve çevresel faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludurlar (9-17).

1.1.1.2.1. Genetik Faktörler

Genetik, hem RA'e yatkınlık hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (18). Monozigot 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 (9, 19).

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 (20). 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 (20). 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 (21). RA'li hastalarda HLA-DR4'ü oluşturan alellerden en sık HLA-DR*1 0401 ve HLA-DR*1 0404 tespit edilmektedir (1). Anti CCP (anti sitrülünize peptid antikorları) pozitif olan hastalarda HLA-DR4 pozitifliği daha sıktır (1). Ancak HLA bölgesindeki genler, RA'te genetik riskin yalnızca 1/3'ünü açıklayabilmektedir. Bu, HLA dışında başka genlerinde RA etyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir (22-24). Aynı aileden birden fazla kişide RA görülebilir. RA'li bir kişinin birinci derece yakınlarında RA görülme sıklığı %10 kadardır (1).

1.1.1.2.2. 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 (25). Bazı çalışmalarda OKS (oral kontraseptif) kullanımının RA riskini azalttığı veya geciktirdiği gösterilmiştir (12, 14, 26). Bu etki daha fazla östrojen içeriğine sahip OKS'lerde daha belirgindir. Bu nedenle östrojenin

koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda ise OKS kullanımının RA gelişimine karşı koruyucu olmadığı, bununla birlikte hastalığın şiddetlenmesini önlediği belirtilmiştir. Gebelikte RA remisyona girer. Doğum sonrasında gözlenebilen alevlenmelerin ise proinflamatuvar bir hormon olan prolaktin hormonunun artışına veya bu hormona karşı artmış yanıtı bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca nullipariteninde RA gelişimi için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (27). Testosteronun düşük seviyelerinin RA için risk faktörü olacağına dair çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde yaşla birlikte insidans artışı, yaşla birlikte kadın ve erkekler arasındaki insidans farkının kapanıyor olması buna bağlanabilir. Stamm ve ark. (28) erkek RA'li hastalarda androjen replasman tedavisinin hastalığın prognozunda iyileşme sağlandığını göstermiştir

1.1.1.2.3. 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 (29). Sigara, RA etyopatogenezinde suçlanan faktörler arasında en iyi bilinenlerden biridir. Özellikle RF ve AntiCCP pozitif olan erkek hastalarla kuvvetli şekilde ilişkilidir. Sigara, RA gelişimine yatkınlık oluşturur, prognozu kötüleştirir (11, 14). Ayrıca kahve tüketimi ve obezite RA için risk faktörlerindedir (12, 14). Hastanın yaşam tarzı, psikolojik faktörler fiziksel ve mental travmalar RA oluşumunda rol alan diğer faktörlerdir (11, 14). Çay tüketimi ve yüksek D vitamini seviyelerininde Romatoid artrit gelişim riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (30).

1.1.1.2.4. Enfeksiyonlar

Herhangi bir enfeksiyöz ajanın RA ile bağlantılı olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Romatizmal ateş, Reaktif artritler, Lyme artrit gibi bakteriyel ajanlar ve rubella, EBV, parvovirüsler, lentivirüslerin de artrit oluşturucu etkileri göz önünde bulundurulursa RA'da tetiği çeken mekanizmalardan birinde enfeksiyöz ajanlar

olduğu düşünülebilir. Mycoplasma Fermentus, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberculosis, E.Coli, Retro Virüs, Ebstein-Barr Virüs, HSV Tip 6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır; ancak bunların veya çeşitli diğer ajanların RA ya neden olduğuna dair ikna edici kanıtlar gösterilememiştir.

Mikrobiyal yapıların sinoviyuma birikip kronik inflamatuvar yanıt oluşturması, mikroorganizmaya inflamatuvar yanıtın doku bütünlüğünü bozarak antijenik peptidleri açığa çıkartması (ısı şok proteinleri ve tip II kollajen), Mikroorganizmaya karşı üretilmiş çeşitli antikorların çapraz reaksiyon ile antijenik benzerlik taşıdığı eklem dokusuna zarar vermesi romatoid artritte enfeksiyöz ajanların rolü ile ilgili öne sürülen görüşlerdir (31).

1.1.1.3. Patogenez- Patoloji

Romatoid aritri başlatan nedenler henüz bilinmemektedir. RA, primer olarak sinovyal dokuları etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Patogenezde CD4 pozitif T lenfositler özellikle Th1 kilit rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler tarafından (makrofaj, dendritik hücre, tip A sinoviyosit, B lenfositler) T hücrelerine antijen sunulur. TNF α başta olmak üzere sitokinler ortama salınır ve enflamasyon tetiklenir. Makrofajlar, plazma hücreleri, B hücreleri ve lökositler aktive olur ve bunların sentezledikleri sitokinler, büyüme faktörleri, PGE2, elastaz, kollajenazlar, sitromelisin gibi proteazlar ve diğer enzimler eklem hasarına neden olurken fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler proliferer olur. Bu kemik-kıkırdak destrüksiyonu, fibrozis ve ankiloza kadar gidebilen zinciri devam ettirir. Kronik bir sinovit oluşumunu, sinovyal hücre hiperplazisi, sinovyumda nötrofiller, CD4 pozitif T hücreler, plazma hücreleri, makrofajlardan meydana gelen; foliküller oluşturan hücre infiltrasyonu, anjiogeneze bağlı artmış vaskülarite, kemik erozyonuna neden olan artmış osteoklast aktivasyonu mevcuttur.

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 eklemden antijen-antikor kompleksi oluşturup immün yanıtta katkıda bulunurlar (32). Ayrıca RA'li hastaların eklem sıvısından elde edilen T lenfositlerin in vitro olarak tip II kollajene karşı reaksiyon verip proliferer olduğu, kronik eklem inflamasyonunu

tetiklediği ve bu yüzden tip II kollajenin immün yanıt ve inflamasyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (33, 34).

1.1.2. Immuno 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 bulunmaktadır. 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 (35). 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 vazoaktif peptitler mast hücrelerinden sentezlenmekte ve inflamasyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin girişini kolaylaştırmaktadırlar (35). Bu süreç sinovyumda hücre sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Histolojik olarak incelendiğinde ise; sinovyumda 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 (36).

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 sinoviyada 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 (37).

Diğer pro-inflamatuar 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 (38).

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 erezyonlar başlar. Pannus dokusu etkisini özellikle kıkırdak ile kemiğin birleştiği alanlarda gösterir. Pannus eklem kıkırdağını hasara uğrattırırken 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 (38).

1.1.2.1. Sinovyal membran ve sinovyal sıvı

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. Sinovyal 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 neoanjiogenezde önemli rol almanın yanı sıra IL-1 ve TNF- α salgırlarlar. Oluşan yeni kan damarları kıkırdak ve kemiğe komşu daha derin alanlara girdikçe yıkıma neden olan maddeler daha fazla hasar oluştururlar (39). 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 araşidonik asit metabolitleri verilebilir oluştururlar (39).

1.1.2.2. Romatoid artritte sinovyal membran

Romatoid artritli hastaların sinovyumunda en erken tespit edilen patolojik yanıtın neovaskülarizasyon olduğu tespit edilmiştir. İnflamatuvar sürecin bir parçası olan neovaskülarizasyonla 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 (39, 40).

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 neovaskülarizasyonu stimüle eden sitokinler olan

VEGF, MAF (Macrophage Angiogenic Factor), ENA-78 (Epithelial Neutrophil Activating Peptide-78), prostoglandin E1/E2, IL-8 ve angiopoietin düzeyleri daha da artar (41, 42). İnflamatuar süreçte ana rol oynayan sitokin TNF-alfa'dır. Proinflamtuvar sitokin olan TNF-alfa aynı zamanda angiopoietin-1 reseptör üretimini artırarak anjiogenezi stimüle etmektedir (43). Diğer bazı sitokinler ise angiogenezi inhibe etmektedir. Bunlar IFN- γ , IL-1, TGF-beta, endostatin ve angiostatindir (44, 45). Ayrıca in-vitro ortamda IL-8'e karşı geliştirilen antikorlarında angiogenezi baskıladığı gösterilmiştir (46). 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 (47). 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 (48).

1.1.2.3. Romatoid artritte eklem hasarı

Romatoid artritte eklem hasarında rol oynayan esas hücreler inflamasyonun sonucu olarak ekleme göç eden lökositler ve sinoviyositler, kondrositler, osteoklastlar gibi eklem yapısındaki hücrelerdir. Çeşitli hücrelerden salınan proinflamtuvar sitokinlerin önemli fonksiyonlarından biri ise endotel hücrelerini uyarıp, inflamatuvar hücrelerin sinoviyuma 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) direkt kemik ve kıkırdağa invazyonu kıkırdak, eklem kapsülü, tendon hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bu hasara katkıda bulunan diğer faktörler ise proinflamtuvar sitokinler ile uyarılan polimorfonükleer lökositler, sinoviyositler ve kondrositlerden sekrete edilen MMP'lerdir (35, 49-51).

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 erazyonları ve periartiküler osteopeni) neden olur (52, 53). Periartiküler trabeküler kemik kaybı

Wnt sinyalizasyonunun inhibisyonu sonucu kemik oluşumunda azalma ile karakterizedir (5). Erken dönem RA'lı hastalarda RANKL/OPG oranının düşük, Dkk-1 ve sklerostin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (54). Günümüzde RA'lı hastalarının %80'inde hastalık seyri boyunca yapısal kemik hasarı görülmektedir(55). Bu nedenle kemik kaybının patofizyolojisini tam olarak açıklamak için gerekli çalışmaların yapılması önem taşımaktadır (56).

1.1.1.4. Klinik

Romatoid artrit periferik eklemlerin kronik, simetrik ve eroziv sinoviti ile karakterize bir hastalıktır. RA genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Vakaların %55-65'i bu şekilde başlar. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Bazı bireylerde yorgunluk, halsizlik, ellerde şişlik veya yaygın kas ağrıları gibi non-spesifik şikayetler eklem bulgularından önce başlayabilir. Hikayede hasta sıklıkla ilk olarak bir eklem tutulduğunu, daha sonra diğer eklemlerin tutulduğunu ifade eder. Klasik eklem tutulumu simetrik olarak bilinse de, asimetrik tutulum nadir değildir. Genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde simetrik daha belirgin hale gelir (57).

Hastaların %8-15'inde akut başlangıç görülür. Nadirde olsa bazı hastalar hastalığın başladığı anı tanımlayabilir. Birkaç gün içinde semptomlar tepe noktasına ulaşır. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır. %15-20 hastada ise subakut başlangıç vardır. Sistemik komplikasyonlar sinsi başlangıca göre bu grupta çok daha fazladır (57).

Romatoid artritte tipik eklem tutulumu çok sayıda eklemde aynı anda başlayan ve genellikle simetrik olarak görülen şişlik, ağrı, hassasiyet ve fonksiyon kaybıdır. Eklem ağrısı pek çok hastanın en önemli problemi ve hastalığın seyrini belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ölçütlerden biridir. Sabah tutukluğunun varlığı ağrının inflamatuvar özellikte olduğunu gösterir ve uzun süren sabah tutukluğu RA'nın tipik bir bulgusudur. Gece hareketsiz kalmaya bağlı olarak intersitisiyel alandaki ödem nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Sabah kalktıktan sonra kasların hareketiyle beraber bu sıvı lenfatik sistem tarafından drene edilmekte ve tutukluk geçmektedir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır. Eklem hassasiyeti direk palpasyon ile tespit edilir. Eklem şişliği eklem içinde sıvı varlığından veya sinoviyal proliferasyondan kaynaklanabilir. Sinoviyal proliferasyon

cilt ile altta yatan kemik arasında palpe edilir ve hamurumsu kıvamdadır. RA'da erken dönemde inflame eklemlere komşu kaslarda sinsi bir atrofi başlar. Sonuçta hastanın ağrısı ile orantısız bir güçsüzlük oluşur. Zaman içinde inflamasyonun neden olduğu hasara bağlı olarak deformiteler gelişir (57). Hastaların hemen hemen hepsinde metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) eklemler tutulmuştur. Hastalık tüm sinoviyal eklemleri tutabilmekle birlikte genellikle MKF, PİF ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar, daha sonra el ve ayak bilekleri, dirsekler, omuzlar, dizler ve kalçalar tutulur (57). Klinik bulgular erkeklerde ve genç hastalarda, RF, anti CCP ve HLA DR4 pozitif olanlarda, sigara kullananlarda daha ağır seyreder (58). RA'da, ilk yıllarda klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi inflamasyon bulguları hakimdir. Hastalığın yeterince kontrol altına alınmadığı kişilerde, daha ileri yıllarda deformiteler ve eklem instabilitesine bağlı fonksiyon kaybı ön plandadır (59).

1.1.1.4.1. Eklem Tutulumu

1.1.1.4.1.1. El ve El Bileği

Romatoid artrit genellikle diartrodial eklemlerin inflamatuvar artritidir. Romatoid artrit'da MKF eklemler, PİF eklemler ve el bileği eklemleri en sık ve en erken tutulan eklemlerdir. PİF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. Distal interfalangeal eklemlerin tutulumu neredeyse hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir. DİF eklem tutulumu özellikle yaşlı RA hastalarında eşlik eden osteoartritte bağlı olabilir (60).

Romatoid artritte el bileği eklemlerinin tutulumunun uzun dönemde radyolojik olarak izlendiği çalışmalar eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir (61).

Başlangıçta sinoviyum hipertrofisine bağlı olarak şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı ön plandayken zaman içinde RA için tipik olan 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

tutuluma bağlı olarak gelişen iki deformirte ise parmakların metakarpalara göre volar subluksasyonu ve ulnar deviasyonudur. Ulnar deviasyonla çoğunlukla el bileklerinin radyal deviasyonu ile birlikte dir. Ulnar kollateral ligament radioulnar eklemin proliferatif sinoviyumu tarafından gerilir, sonuçta rüptürler veya harabiyet meydana gelir. Ulna başı dorsal prominensiya içine doğru yukarı kayar. Muayene eden kişinin parmakları ile kolayca bastırılabilir ve fluktuasyon verir (Kaput ulna) (60).

Tendonlar sinoviyum ile kaplı olduğundan parmaklarda 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 (60).

Baş parmak için üç tip deformite tanımlanmıştır:

Tip I: MKF inflamasyonu eklem kapsülünde gerilmeye bağlı düğme iliği benzeri deformiteye neden olur.

Tip II: Karpometakarpal eklem (KMK) inflamasyonu, addüktör hallusis kontraktürü varsa volar subluksasyona yol açar.

Tip III: MKF eklemlerin uzun süreli tutulumu sonunda, kişinin ince kavrama ihtiyacı nedeniyle birinci metakarpın aşırı addüksiyonu, MKF eklemlerde fleksiyon, DIF eklemlerde hiperekstansiyon gelişir (60).

1.1.1.4.1.2. Dirsek

Romatoid artritda dirseklerde sık olarak görülen bulgular sinovit veya effüzyona bağlı dirseğın tam olarak ekstansiyona getirilememesi, effüzyonla ilişkili periartiküler kistlerin varlığı ve romatoid nodüllerdir. Olekranon bursasının tutulumu siktir. Dirseklerde fleksör kontraktürü hastalığın erken döneminde gelişebilir ve hastalar bunun farkında olmayabilir. Periartiküler kistler, dizde Baker kistinde olduğu gibi rüptüre olabilir ve ön kolda şişmeye yol açabilir. Dirsek medialindeki lezyonlar ulnar sinire, lateralindeki lezyonlar ise radial sinirin posterior interossöz dalına bası yaparak tuzak nöropatisine neden olabilirler (18). Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon bursa romatoid nodüllerin sık görüldüğu yerlerdir (60).

1.1.1.4.1.3. Omuzlar

Romatoid artrit hastalarının üçte ikisinden fazlasında omuza ait yakınmalar görülür. Özellikle yaşlı hastalarda ve RF pozitif olanlarda omuz tutulumunun daha sık olduğu gözlenmiştir. RA omuz ekleminin tüm bileşenlerinde tutulumu yol açabilir. Omuz ekleminin sinovitini, eklem şişliğini tesbit etmek, eklem derinde olması ve eklem kapsülünün çok genişleyememesi nedeniyle oldukça güçtür. Ancak, rotator cuff'da tam yırtık olursa, glenohumoral eklemdeki efüzyon, subakromial alana geçerse, şişlik görülebilir. Omuz ekleminin ağrılı sinoviti hızlı ve yoğun olarak tedavi edilmelidir çünkü eklem kapsülünün kontraktürüne bağlı olarak hareketler sınırlanır ve donuk omuz gelişebilir. Akromioklaviküler ve glenohümeral eklemlerde, subakromial bölgede ve daha az olarak sternoklaviküler eklemde tutulum olur. Hastaların çoğunda rotator cuff'da incelleme daha nadir olarak yırtık görülebilir (62).

1.1.1.4.1.4. Servikal Omurga

Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açabilecek, ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısı boyun tutulumunun klinik bulgularıdır. Servikal vertebralarda tutulum oranları değişik yazılarda çok farklı oranlar verilmekle birlikte yaklaşık olarak %25-80 arasında olduğu bildirilmiştir (63). Servikal tutulumun RA'nın erken dönemlerinde başladığı ve periferik hastalık aktivite sinin şiddeti ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (64). RA hastalarının el, ayak ve servikal omurga grafilerinin yıllık olarak takip edildiği bir çalışmada servikal omurlardaki tutulumun el ve ayak eklemlerindeki tutulumla paralel olarak ilerlediği gösterilmiştir. Servikal omurların en sık tutulan kısmı oksipitoatlantoaksiyal bileşkedir (65).

Atlantoaksiyal eklem sinoviyal bir eklemdir ve diğer sinoviyal eklemler gibi proliferasyon ve instabiliteye maruz kalabilir. 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. Asemptomatik servikal omurga tutulumu olasılığı, özellikle entübe edilecek RA hastalarında akılda tutulmalıdır (60).

1.1.1.4.1.5. Torakal, Lomber ve Sakral Omurga

Omurganın torakal, lomber ve sakral bölümleri genellikle korunmuştur. İntervertebral disk aralığında daralma, vertebra gövdesinde subkondral düzensizlik, erozyon, skleroz ve faset eklem değişiklikleri başlıca omurga tutulum göstergeleri arasında yer almaktadır. Ayrıca torakal vertebra gövdesindeki destrüktif lezyonun, romatoid nodüle benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (66). Nadiren apofizer eklemlerde oluşan sinoviyal kistler spinal korda taşabilir, ağrı ve nörolojik defisite neden olabilir (60).

1.1.1.4.1.6. Kalçalar

Romatoid artritte kalça eklemi tutulumu hastaların %20 sinde görülür. Kalça eklemi tutulumunun erken dönmedeki bulguları rotasyonla veya üstüne yük bindiğinde ortaya çıkan ağrı ve yürüme güçlüğüdür. Ağrı genellikle kasıkta ve uyluğun iç kısmında hissedilir. Progresif hastalığa bağlı olarak kalçalarda sekonder osteoartroz gelişebilir. RA'lı tüm hastaların %5'inde önemli asetabuler protrüzyon ortaya çıkar. Osteonekroz, özellikle uzun süre steroid kullanmış olan hastalarda kalçada ağrı ve yürüme güçlüğüne neden olabilir. İliopsoas, trokonterik ve iskiyal bursit de kalçada ağrıya neden olabilir ve eklem tutulumu ile karışabilir (60).

1.1.1.4.1.7. Dizler

Romatoid artrit'da diz tutulumu siktir, :hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemlerdir ve bu hastaların büyük kısmı da tanıdan önce bir menisküs operasyonu geçirmiş olurlar. Romatoid artrit, dizlerin her iki kompartımanını tutması ile sadece medial bölümü tutan osteoartrozdan ayrılır, hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir. Dizlerde effüzyon, kuadriseps kasının fonksiyonunun bozulmasına bağlı atrofi ve fonksiyon deformitesi gelişebilir. RA'da erken evrede diz ekstansiyon hareketinin kaybı görülebilir. Sık görülen bir diğer patolojide popliteal fossada palpe edilebilen Baker kistidir. Baker kisti, rüptüre olduğunda baldırda şişlik ve ağrıya neden olabilir. Bu durum akut tromboflebitten ayrılmalıdır. Diz eklemi ile ilgili diğer bir durum ise progresif sinovite bağlı olarak gelişen sekonder osteoartrittir (60).

1.1.1.4.1.8. Ayak Bileği ve Ayak

Bu eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve %10 hastada ilk erozyonlar MTF eklemlerde izlenir. Yük taşı maları nedeni ile bu eklemlerin tutulması üst taraf eklemlerine göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar. MTF eklem tutulumundan sonra metatars başlarının dorsal subluksasyonu ortaya çıkar, bu durumu kompanse etmek için parmaklarda fleksiyon gelişebilir (çekiç parmak). Metatars başlarının ağırlık taşıyan yüzey haline gelmesi üzerine metatars başlarının altında kallus gelişimi ve hatta ileri dönemlerde ülser oluşabilir. Subtalar ve talonaviküler eklemler RA'da sıklıkla etkilenir. Bu eklemlerde gelişen sinovit ağrı ve katılığa neden olur. Hatta bazen subtalar dislokasyona yol açabilir. Hallus valgus deformitesi sıktır. Tarsal tünel sendromu, posterior tibial sinire bası sonucu gelişir (60).

1.1.1.4.1.9. Diğer Eklemler

Krikoaritenoid ve temporomandibüler eklem ile kulağın küçük kemikleri daha nadir tutulur. Krikoaritenoid eklem tutulumunun ilk belirtisi konuşurken veya yutkunurken ortaya çıkan dolgunluk hissidir. Ses ile ilgili bir probleme neden olmamasına karşın vokal kordların ortada sabit kalmasına neden olarak inspiratuar stridor ve solunum güçlüğüne neden olabilir. Temporomandibüler eklem tutulumunda eklem üzerinde ağrı, hassasiyet ve bu nedenle ağzın yeterince açılmaması söz konusudur. RA hastalarında kulak içindeki küçük kemiklerin erozyonu ve kısalması sonrası işitme azlığı görülebilir (60).

1.1.1.4.2. Eklem Dışı Tutulum

Romatoid artrit ön planda eklemleri tutmakla birlikte aslında sistemik bir hastalıktır ve hastaların yaklaşık %40'ında hastalıklarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülmektedir. Birçok hastada fazla ağrılı olmaksızın iyi kontrol edilebilen, bazılarında ise çok ciddi olabilen eklem dışı belirtilere neden olur. Eklem dışı tutulum romatoid faktör (RF) pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ilişkili bulunmuştur. Eklem dışı tutulumu olmayan hastalarda yaşam süresi genel popülasyona benzer olup, eklem dışı tutulumu olanlarda mortalite 5 kat artmıştır (67).

1.1.1.4.2.1. Cilt Tutulumu

Romatoid nodüllerin varlığı RA için oldukça spesifik bir bulgudur. Nodüller hemen her zaman seropozitif hastalarda görülür. Boyları birkaç milimetre ile 2-3cm arasında değişir. Cilt altı nodülleri daha çok basınca maruz kalan bölgelerde, özellikle dirseklerde, el eklemlerinin dorsal yüzünde, iskiyal ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipital bölümünde ve aşil tendonu üzerinde gelişir. Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Lezyonun merkezinde fibrinoid nekroz, dışında palisad oluşturmuş makrofajlar ve en dışta kronik iltihap hücreleri bulunur. Bu histoloji nodüloz ile seyreden hastalıkların (gut, amiloidoz, romatizmal ateş, hiperkolesterolemi ve ksantomlar) ayırıcı tanısında yardımcı olur (68). 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 (69, 70). İç organlarda ise en sık akciğerlerde olmak üzere, kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde nodüller görülebilir. Larenkste görülen romatoid nodüller ses kısıklığına, miyokardiyal nodüller ise ritim bozukluğuna sebep olabilirler (71). Romatoid artrit hastalarında en sık görülen cilt bulgusu palmar eritem olup, vaskülitte bağlı nadir olarak tırnak yatağında enfarktlar ve piyoderma gangrenosum da görülebilir. RA hastalarında palpe edilen purpura sıklıkla hastanın kullandığı bir ilaca reaksiyon olarak gelişir, ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili de olabilir.

1.1.1.4.2.2. Solunum Sistemi Tutulumu

Romatoid artrit plevral effüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel fibroz, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi çok çeşitli solunum sistemi bulgularına yol açabilir (60). Romatoid artrit ile ilişkili akciğer tutulumunun gerçek prevalansını tespit etmek çok zor olsa da akciğer tutulumu için predispozisyon yaratan klinik durumlar çok iyi bilinmektedir. Bunların başlıcaları orta yaş, erkek cinsiyet, şiddetli artrit, aşırı yüksek RF titreleri ve subkutan nodüllerin varlığı veya diğer ekstraartiküler romatoid tutulumlardır. Akciğer tutulumu; infeksiyonlarla birlikte RA hastalarında en sık görülen ölüm nedenleri arasında yer alır (72).

Plevral effüzyon en sık akciğer bulgusudur. Yan ağrısına ve ateşe yol açabilir, ancak genellikle asemptomatiktir. Tek veya çift taraflı olabilir. Plevral sıvı çoğunlukla eksüdatif olup, glukoz konsantrasyonunun düşük olması karakteristik bulgusudur. RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D-penisilamin ve altın da pulmoner tutulumu sebep olabilir. RA'de Metotrexatın (MTX) yaygın kullanımı sonucunda %3-18 olguda ilaç ile ilişkili pulmoner hastalık tespit edilmiştir (73). Altta yatan akciğer hastalığı olan bununla birlikte MTX kullanan hastalarda büyük oranda pulmoner rezerv azaldığında MTX tedaviden çıkartılmalı ve bir daha tedaviye eklenmemelidir (74). Pulmoner nodüller çoğunlukla asemptomatiktir ancak kaviteleşerek plevral effüzyona ve bronkoplevral fistüllere yol açabilir. Periferik yerleşimlidirler. Histolojik olarak romatoid nodüllerin eş değeridirler. Genellikle hastalığın tedavisi ile gerilerler. Caplan sendromu romatoid faktörü pozitif olan RA hastalarında gelişen özel bir promokonyoz tipidir.

1.1.1.4.2.3. Kardiovasküler Sistem Tutulumu

Romatoid artrit hastalarında inflamasyon hücre sel ve hümoral immün mekanizmalarla ilişkili olarak iskemik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Kardiovasküler hastalık riskinin hastalığın şiddeti ve anti-CCP antikörlerinin varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. RA da kalp tutulumu perikardit, mitral valvulopati, iletim bozuklukları, miyokardit, koroner vaskülit şeklinde görülebilir. En sık görülen kardiyak komplikasyon perikardittir. Otopsi serilerinde perikardit oranı %50 civarındadır. Sıklıkla seropozitif ve romatoid nodülleri olan hastalarda gözlenir (75).

1.1.1.4.2.4. Sinir Sistemi Tutulumu

Nöropati sıkışmaya, vaskülite veya ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Elektromiyografi çalışmalarında RA'da periferik nöropatinin tuzak nöropati, hafif distal simetrik nöropati, tek veya multipl mononöropati veya ağır distal sensorimotor nöropati şeklinde ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (76). Bunlar arasında en sık görülen periferik tuzak nöropatileridir. En fazla median, ulnar ve posterior tibial sinirler tutulur. Mononörit, romatoid artrite vaskülit eşlik ettiğinde görülür. Atlantoaksiyel subluksasyon servikal miyelopatiye neden olabilir. Serebral vaskülite,

amiloidoza ve nodüllere bağlı olarak inme, nöbet, kanama, ensefalopati ve menenjit de görülebilir (60).

1.1.1.4.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Romatoid artritte özğü bir anormallik yoktur. Vaskülide bağlı iskemik komplikasyonlar oluşabilir. Kullanılan non steroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlara bağlı olarak gastrik ve peptik ülser görülebilir (60).

1.1.1.4.2.6. Renal Sistem Tutulumu

Böbrekler RA'nın kendisinden çok kullanılan ilaçlardan etkilenir. Siklosporin, altın tuzları, D-penisilamin ve NSAİ ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar gelişebilir. Uzun süreli hastalığı olan ve inflamasyonun iyi baskılanamadığı RA hastalarında proteinüri varlığı öncelikle amiloidozu düşündürmelidir. Tedaviye veya hastalığa bağlı mikroalbüminüri %25'e yakın hastada görülebilmekte ve hastalık aktivasyon kriteri olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (77). Amiloidoz, erozif RA'ı sıklıkla komplike eden bir bulgudur. Sıklığı incelenen popülasyona göre farklılık gösterir. %60'a varan prevalans bildirilmiştir (68, 12). RA'ya sekonder amiloidozun önemli bir özelliği primer amiloidozun aksine sinoviyal tutulum yapmamasıdır (60).

1.1.1.4.2.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu

En sık rastlanan hematolojik değişiklik anemidir. RA'lı hastaların önemli bir bölümünde görülür. Sıklığı hastalığın şiddetine, süresine ve aktivitesine bağlı olarak değişir. Ayrıca daha şiddetli aktif hastalığı olan seropozitif erozif RA'lilerde anemi daha sık ve derindir (78). 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 immüsupresif ve sitotoksik ilaçlar sonucu veya altın, penisilamin, salazoprin tedavisine bağlı trombositopeni görülebilir (60).

1.1.1.4.2.8. Karaciğer Tutulumu

Hastalığın aktif seyrettiği dönemlerde ve sıklıkla kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Metotreksat, leflunamid ve NSAİ ilaçlar, karaciğer toksisitesine neden olduğu en iyi bilenen ilaçlardır. Hastalığın kendisine bağlı karaciğer toksisitesinde daha çok alkalen fosfataz ve gamma glutamil tranferaz yükselir. RA'da görülen özel bir karaciğer tutulumu tipi nodüler rejeneratif hiperplazidir. Çoğunlukla asemptomatik olabilen bu durum bazen portal hipertansiyona ve subklinik intrahepatik kolestaza yol açabilir.

1.1.1.4.2.9. Göz Tutulumu

En sık görülen göz lezyonu keratokonjunktivitis sikadır. Diğer lezyonlar ise episklerit, sklerit, keratoliz ile birlikte kornea incilmesi, korneada opasiteler ve iridosklerittir. Episklerit nadir görülür ve genellikle hastalık aktivitesine paralel seyreder. Episklerit görme keskinliğini etkilemez, ancak sekonder olarak keratit veya katarakt gelişebilir. Daha az görülen sklerit de vasküitle, uzun süreli hastalıkla ve eklem iltihabı ile ilişkilidir. RA'nın kontrol altına alınması episklerit veya skleritin iyileşmesini sağlamayabilir. RA'da kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Steroid kullanımı katarakt veya glokoma, antimalaryaller ise keratopati ve retinopatiye neden olabilir (79).

1.1.1.4.2.10. Romatoid Vaskülit

Nadir olarak görülen eklem-dışı bir komplikasyondur. Klinik olarak vaskülit distal arterit (splinter hemorajiden gangrene kadar değişir), kütanöz ülserasyon (piyoderma gangrenozum), periferik nöropati, perikardit, iç organlarda arterit ve palpabl purpura ile kendini gösterebilir. Romatoid vaskülitlerde patolojik bulgu panarterittir. Vasküler hasar dolaşan immün kompleksler aracılığıyla olmaktadır. Serumda C2 ve C4 düzeylerinin azaldığı ve tutulan arterlerde IgG, IgM ve C3'ün biriktiği gösterilmiştir (80). Bir RA hastasında çeşitli sistemleri ilgilendiren bulgular, açıklanmayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı ortaya çıktığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. Genellikle uzun süreli, ağır, çoklu ilaç kullanımını gerektiren, erozyonları, subkutan nodülleri, yüksek titre RF pozitifliği olan hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde ortaya çıkar (79).

1.1.1.4.2.11. Felty Sendromu

Hastaların %1'inden daha azında görülen Felty sendromu, şiddetli eklem destrüksiyonu, çok sayıda romatoid nodül, nötropeni, ateş, lenfadenopati, hepatomegali, vaskülit, bacak ülserleri ve deride pigmentasyon ile karakterize şiddetli eklem dışı hastalıktablosudur. Hastaların %95'den fazlasında RF pozitifliği, %47-100 arasında antinükleerantikör (ANA) pozitifliği, %78 oranında HLADR4*0401 pozitifliği, %30 oranında daperiferik kanda geniş granüler lenfositlerde (Large Granuler Lymphocytes-LGL) artış vardır. Önemli mortalite nedenidir (81).

1.1.1.4.2.12. Kaslar

Romatoid artritte 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 (82).

1.1.1.4.2.13. Kemikler

Romatizmal hastalıklarda enflamasyonun kontrolü, yapısal kemik hasarını ve kemik kaybını azaltmaktadır. Romatoid artrit hastalarında osteoklast, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) uyarıcı faktör ve özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proenflamatuvar sitokinlerin arasındaki bağlantı enflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Romatoid artritte osteoporozun etyopatogenezi

Romatoid artirli hastalarda osteoporoz ve osteoporoza bağlı kırık riskinde görülen artış erken yaşta osteoporotik kırıklara neden olmakta ve bu durum hastalığın morbidite ve mortalitesini anlamlı olarak arttırmaktadır. RA'da sistemik kemik kaybı ile beraber, periartiküler osteopeni ve fokal kemik erozyonları ile karakterize lokal kemik kaybı da görülmektedir (5). RA'nın klinik kırık riskini sağlıklı bireylere göre

1,5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu artış en belirgin olarak kalça ve vertebrada izlenmiştir (83, 84). Erken dönem RA'da, özellikle hastalığın ilk yılında vertebral kırıkların görülme oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir (85). RA ile ilişkili rölatif kırık riski 1,73 olarak belirlenmiş ve kemik mineral yoğunluğu (KMY)'ndan bağımsız bir şekilde 10 yıllık majör osteoporotik ve kalça kırığı risklerini veren FRAX® algoritmine dahil edilmiştir (86). RA'lı hastalarda enflamasyonun osteoporozdaki anahtar rolü klinik gözlemlerle desteklenmektedir. Erken dönem RA'da görülen sinovit ve periartiküler kemik kaybı kemik hasarının oluşumu ve progresyonu için belirleyicidir (87). Yapılan çalışmalarda, erken dönem RA'da, elde görülen kemik kaybı ile radyolojik ilerleme ilişkili bulunmuştur (88, 89). Eklem hasarının ilerlemesi ile el, vertebra ve kalça KMY kaybı arasındaki ilişki, bu bulgular arasında ortak yolların olduğunu göstermektedir (6). Enflamasyon ve hastalık aktivitesini azaltmak için kullanılan glukokortikoid ve biyolojik ajanları içeren tedavilerin kemik kaybı ve kemik döngüsü üzerinde kompleks etkileri mevcuttur (5). Glukokortikoidlerin kemik kaybı ve kırık riski ile ilişkili olduğu bilinmekle beraber, bazı çalışmalarda glukokortikoid kullanımının erken RA'lı hastalarda kemik döngüsünü azalttığı, kalça ve el KMY kaybını önlediği gösterilmiştir (90, 91). Düşük doz glukokortikoid kullanımının gerekli olduğu durumlarda enflamasyonun optimal kontrolü ile kemik kaybının durdurulabildiği belirtilmiştir (91). RA, kalça ve vertebral kırık riskini glukokortikoid kullanımından bağımsız olarak iki kat arttırmaktadır (84). RA'da görülen osteoporozda önemli rol oynayan proenflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyleri, hastalık progresyonuna ve aktivitesi ile koreledir. RA'da görülen osteoklastogenezin belirgin etkisi, RANKL'in sinoviyal fibroblastlarda ve lenfositlerde fazla ekspresyonu ve aynı zamanda TNF ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerine bağlıdır (92). Sitokinler direkt ve indirekt etkileri ile enflamasyonu olan eklemlerde ve sistemik kemik dokusunda osteoklastogenezini artırır, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu için önemli mediatörler olan RANKL ve OPG üzerinde anahtar düzenleyici rol oynar (92). TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi enflamatuvar sitokinler RANKL üzerinde etkili olarak osteoklastogenezini aktive eder. RANKL ile osteoklastların aktivasyonu, farklılaşması ve yaşam süreleri kontrol edilir. Osteoblastlar tarafından eksprese olan RANKL aynı zamanda T ve B hücreleri tarafından da aktive edilir (54). Fibroblast ve makrofajlar

tarafından üretilen TNF, osteoklastların farklılaşmasını ve yaşam sürelerini düzenler. IL-1 ise osteoklastların farklılaşması, aktivasyonu ve yaşam süreleri üzerinde etkilidir. IL-6 ve IL-17 osteoklastogenezi indirekt olarak artırır (92). IL-6'nın fazla ekspresyonu kortikal ve trabeküler kemikte ciddi değişikliklerle seyrederek, buna ek olarak azalmış osteoblast sayısı, artmış osteoklast sayısı ve aktivitesi ile kemik rezorpsiyonunda artış görülür (93). IL-17 osteoblastlarda ve fibroblastlarda RANKL ekspresyonunu uyarır ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokin sekresyonunu artırır. M-CSF ve IL-34 osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu, IL-33 ise osteoklast farklılaşmasını destekler (92). Normal popülasyonda yapılan çalışmalarda, IL-6 başta olmak üzere enflamatuvar belirteçlerin düşük seviyelerinin kemik kaybı ve rezorpsiyonunu önlediği saptanmıştır (94). IL-6, TNF-alfa, CRP ile IL-2, IL-6 ve TNF'nin çözünebilir reseptörleri gibi enflamatuvar belirteçlerin seviyesindeki artışın osteoporotik kırıklar için prognostik olduğu gösterilmiştir (95). TNF-alfa veya IL-1'in blokajı ile sağlıklı postmenopozal kadınlarda kemik yıkımında azalma tespit edilmiştir (96). RA patogenezinde önemli yeri olan TNF'nin fazla ekspresyonu sistemik kemik kaybını tetikleyebilir. Aynı zamanda Polzer ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada, IL-1'in TNF aracılı kemik kaybı için gerekli olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu kemik tutulumunun ciddiyetinin klinik gözlemlerde farklı olmasını açıklayabilir. TNF blokajının antienflamatuvar etkisinden bağımsız olarak yapısal kemik hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir (98). RA'da, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-15, IL-17 ve IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlerin yanı sıra, otoantikorlar, prostoglandinler, nitrik oksit ve kompleman gibi patojenik mediyatörler ortama salınır. Enflamasyon artışı ve sinovyal proliferasyon sonucunda proteazlar yapılırlar. Sonuçta proteazlar ve osteoklastlar kemik yıkımını hızlandırır (6). Kemik yeniden yapılanması, osteoblast ve osteoklastlar arasındaki etkileşimlerini yanı sıra lokal olarak immün hücreler tarafından da etkilenmektedir. RA patogenezinde, T hücre aktivasyonu ve Th1 hücrelerinin osteoklastlar üzerindeki etkisi kemik destrüksiyonunu hızlandıran faktörlerdir. T lenfosit yüzey proteinisi toksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA)-4, lenfositlerin kostimulasyon ve aktivasyonunu baskılar, RANKL ve TNF aracılı osteoklastogenezi inhibe eder (99). Sinovyal fibroblastlar, Th1 ve Th17, RANKL ekspresyonunu uyararak osteoklast gelişiminde rol oynamaktadır (100). Ayrıca D vitamininin immünomodülatör etkilerine bağlı

olarak, vitamin D reseptör genindeki Bsm1 polimorfizminin de osteoporozda rolü olabileceği tartışılmaktadır.

Wnt Sinyal İleti Yolağı:

Wingless geni, yaklaşık 27 yıl önce ilk olarak int11 adı ile farenin tümörlü meme dokusundan klonlanmış olan bir genidir. Daha sonra, *Drosophila*'da bulunan "wingless" geninin int11 geni ile dizi ve fonksiyon benzerliği gösterdiği saptanarak, 1991 yılında bu iki gen ismi birleştirilmiş ve bu gen literatüre Wnt geni olarak geçmiştir (101). Günümüze kadar insanda tanımlanmış olan Wnt gen ailesine ait birbirine temel yapı olarak benzeyen 19 adet protein vardır ve bunlar reseptörlerine bağlanmada önemli rol oynayan sistein'den zengin bölgeler içeren, glikoprotein yapısında, ekstrasellüler bölgeye salınan, sinyal yolu uyarıcılarıdır (102). Wnt polipeptid zincirinin oluşumuyla birlikte, N terminalinde bulunan hidrofobik sinyal dizileri ile endoplazmik retikulum (ER)'a yönelir. Son şeklini almamış olan Wnt, ER'de çeşitli posttranslasyonel düzeyde glikozilasyon ve lipid modifikasyonu gibi (103) modifikasyonlar geçirerek Wnt sinyal yolunda görev alacak hale gelir. Proteinlere şeker eklenmesi anlamına gelen glikozilasyon modifikasyonu için, Wnt proteini birçok şeker eklenebilen merkez içermektedir. Wnt'nin peptid omurgasındaki bu merkezlere, N bağlı oligosakkarid zincirler, ER zarında bulunan oligosakkaril transferaz kompleksi (OST), yardımıyla hızla bağlanır (103, 104). Bir diğer modifikasyon ise, ER zarında bulunan ve Porcupine [membran bound O1aciltransferaz family (MBOAT)] isimli transmembran proteini tarafından, Wnt yapısında bulunan korunmuş sistein rezidülerine palmitat isimli lipid grubunun eklenmesidir. Palmitat eklendikten sonra hidrofilik yapıdaki Wnt, hidrofobik özellik kazanır (101, 103). Wnt hidrofobik özellik kazanması yani lipid modifikasyonunun görevi çeşitli araştırmalarda tarafından farklı şekilde açıklanmaktadır. Coudreuse ve Korswagen çalışmalarında Wnt'nin hidrofobik özellik kazanmasının, sentezlendiği hücre içinde ER'den Golgi'ye, Golgi'den sitoplazmaya doğru gideceği yeri belirlemede Wnt için önemli olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar aynı zamanda bu tür bir modifikasyonun Wnt'nin sinyal potansiyelini arttırdığını da ileri sürmektedirler (103). Bunun yanı sıra, lipid modifikasyonun Wnt'nin sinyal yolu üzerindeki etkisinin henüz netlik kazanmadığını ifade eden araştırmacılar da vardır (105). Wnt proteinindeki bu iki modifikasyon arasındaki ilişki de ortaya konulmaya

çalışılmıştır. Coudreuse ve Korswagen'in görüşlerine göre ise Wnt, ER zarındaki "Porcupine" transmembran proteinine bağlandığında Wnt'nin konformasyonunda değişiklik meydana gelmekte ve Wntşeker eklenen merkezleri açığa çıkmakta, bu şekilde OST'nin glikozilasyon işinidaha verimli yapmasına olanak sağlanmaktadır (103). Tüm bu görüşlere rağmen, Wnt'nin salgılanma sürecinde ve aktivitesinde önemli rol oynayan lipid modifikasyonu ile glikozilasyonu arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (106). Wnt proteininin son şeklini almasında ER lümeni içinde bulunan BiP (immunoglobulinheavy1chain1binding protein) proteininin rolü büyüktür. Bu protein, "heat1shock" protein (Hsp70) ailesinin bir üyesidirve Wnt ile ER içinde birleşerek, Wnt'nin doğru katlanmasını etkiler ve böylelikle üçboyutlu yapı kazanmasını sağlamış olur (101, 107). İşlev yapabilecek durumda olan Wnt proteini, daha sonra ER'nin tomurcuklanarak oluşturduğu taşıyıcı veziküller (transfer veziküller) içerisinde sitozole verilir ve sitozolden Golgi kompleksine taşınır. Buradan ayrılan Wnt'nin etki mekanizması iki yolla gerçekleşir. Bunlardan biri uzaktaki hedef hücreyi, diğeri de yakındaki hedef hücreyi ekileme yoludur (101, 107). Wnt'nin uzaktaki bir hedef hücreyi etkileme mekanizmasında, Wnt proteininin daha Golgi kompleksindeiken, Golgi kompleksinin trans yüzündeki zarında bulunan kargo reseptörüne tutunması önemli bir basamağı oluşturur. Bu kargo reseptörü zardaki bir transmembran proteindir ve Wntless (Wls)/Evenses (Evi) olarak bilinmektedir (103, 108). Bu proteine tutunan Wnt, "Wnt1kargo reseptör kompleksini" oluşturur. Sitozolda bulunan ve retromer kompleksi denilen bir multiprotein, Golgi'nin trans yüz zarında bulunan Wnt1kargo reseptör kompleksine bağlanır. Bu "Wnt1kargo reseptör1retromer kompleks" üçlüsü Golgi zarından tomurcuklanarak ayrılır ve sitozole verilir. Bu üçlü yapıyı taşıyan Wnt vezikülü, içinde lipoprotein biyomolekülleri bulunan bir endozoma taşınır. Bu vezikül zarı ile endozom zarı kaynaşır ve Wnt endozom içine verilir. Bu arada, retromer kompleksi sitozole verilirken, kargo reseptör endozom zarında kalır. Zarda tutulan kargo reseptörü tekrarretromer kompleksi ile ilişki kurar ve tomurcuklanarak, yeniden kullanılmak üzere Golgi kompleksine gönderilir. Endozom içinde, Wnt lipoproteinlerle birleşir ve endozom zarının tomurcuklanmasıyla oluşmuş bir vezikül içinde sitozole verilir. Buradan hücre zarına gönderilen bu vezikül, ekzositoz ile içeriğini hücre dışına bırakır (103, 104, 109). Ekstraselüler sıvıya geçen

“lipoprotein1Wnt” bileşigi uzaktaki bir hedef hücreyi etkileme yeteneğine sahiptir. Buradaki Wnt proteininin bu etkiyi gösterebilmesinin kendisine bağlanan lipoprotein molekülleri sayesinde olduğu bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (104, 105). Lipoproteinlerin yanı sıra, uzaktaki hedef hücreyi etkileme mekanizmasında önemli olan bir diğer protein kompleksi de retromerdir; çünkü yapılan çalışmalarda Golgi kompleksinde bulunan Wnt'nin retromer kompleksinin yokluğunda endozoma gidemediği görülmüştür. Bu takdirde, Wnt direkt olarak Golgi kompleksinden sitozole, oradan da endozomla birleşmeksizin hücre zarına gönderilip, ekzositoz ile dışarı verilmektedir. Bu özellikteki bir Wnt ise ancak yakındaki bir hedef hücreyi etkileyebilmektedir (103, 104). Wnt sentezlenip, ekzositozla hücrelerarası boşluklara verilerek glikozaminoglikanlar ile ilişki kurar ve hedef hücre zarına ulaşır. Wnt, hedef hücre zarında bulunan, Frizzled (Fz) ve LRP5/6 (Low density lipoprotein receptor 1 related protein) reseptörlerine bağlanır (110). Fz reseptörü, G protein ailesinin üyesidir ve bir transmembran proteinidir. Bu proteinin hücre dışında bulunan kısmı, 10 adet sisteince zengin rezidü içerir. Wnt proteini sistein rezidülerinin bulunduğu uç kısmı ile Fz proteininin CRD bölgesine yüksek afinite ile bağlanırken, diğer ucu ile de, LRP5/6 proteinine bağlanır. LRP5/6 düşük yoğunluklu lipoprotein ailesinin üyesi olan bir transmembran proteinidir ve Fz'nin ko1reseptörü olarak görev yapmaktadır. Böylece, Wnt sinyal mekanizmasının başlatılabilmesi için gerekli olan bu üçlü yapı, birbirleriyle bağlantı kurmuş olur (Fz1 Wnt1 LRP5/6, 105, 111, 112). Wnt proteinlerinin hücre büyümesi, hücre adezyonu, hücre hareketi, hücre polaritesi ve farklılaşmasını düzenlediği bilindiği gibi ayrıca hem kök hücrelerinin özelleşmesinde ve değişimlerinde hem de pek çok dokunun embriyonik gelişiminde (özellikle merkezi sinir sistemi, böbrek, meme bezleri ve dokusu ve ekstremitelerde) önemli rol oynadıkları da gösterilmiştir (113).

Temel olarak 3 çeşit Wnt sinyal yolağı tanımlanmıştır (114).

1. Wnt/ β 1 katenin (Kanonik/Klasik) sinyal yolağı
2. Wnt/ Ca^{+2} (Kanonik olmayan) sinyal yolağı
3. Wnt/Planar Hücre Polaritesi (PCP, Kanonik olmayan) sinyal yolağı

Wnt/ β -Katenin (Kanonik/Klasik). Yolağı

Kanser gelişiminde rol oynayan en temel yolaktır. Bu yolağın anlaşılmasında merkez rolü β 1 katenin oynar. β 1 katenin sitoplazmada bulunur, Wnt sinyal

aktivasyonu ile çekirdeğe taşınır. Böylelikle çok sayıda genin transkripsiyonunu aktive eder. Aynı zamanda bu yolak çok sıkı bir şekilde kontrol edilir, ancak ihtiyaç duyulduğu zaman aktive olur (102). Bu yolağın en temel komponentleri; multiprotein kompleksini (yıkım kompleksini) oluşturan Axin1/APC (Adenomatous Polyposis Coli)1/GSK3 β (Glikojen Sentez Kinaz 3 β) ve bu yıkım kompleksinin antagonistleri olan Dvl (Dishevelled)1/CKI ϵ (Kazein kinazI ϵ)1/GBP/Frat ve de β 1 katenin'dir (115).

Wnt/Kalsiyum (Ca²⁺).Yolağı

Wnt/Ca²⁺ sinyal yolağı ile ilgili bilgiler Danio rerio (Zebra balığı) embriyosu ile yapılan çalışmalar sırasında ortaya konmuştur. Bu sinyal yolağı, Wnt proteininin hedef hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanması ile başlamaktadır (116).

Bu başlama sinyali hücre içi kalsiyum miktarının artmasına neden olur. Artan kalsiyum, sitozolde bulunan Ca²⁺/Kalmodulin bağımlı Protein kinaz II (CAMKII) ve Protein kinaz C (PKC) gibi çeşitli enzimlerin aktifleşmesine neden olmaktadır. CamKII, kalsinörin ve sonrasında NF1AT ailesi kalsinörin bağımlı transkripsiyon faktörlerini aktive eder (TAK1/NLK kinazları) Enzimlerdeki bu aktifleşmeye bağlı olarak bu sinyal yolağının hücre göçü ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (117-119).

Wnt'ler tarafından aktive edilen hücresel davranışları düzenleyen 3. sinyal yolağıdır. İlk olarak Drosophila'da tanımlanan bu yolak hücre göçünde ve hücre iskelet elemanlarının düzenlenmesinde görev aldığı yapılan genetik çalışmalarla ortaya konmuştur ancak bu sinyal yolağının memelilerdeki görevi üzerine hala çalışmalar yapılmaktadır (120).

Wnt Sinyal Yolağında rol oynayan inhibitörler

Wnt/ β 1 katenin sinyal yolağı aktivasyonunun kontrol edilmesi hayati önem taşımaktadır. Wnt proteinlerinin Fz/LRP reseptör kompleksine bağlanmasını önleyerek, sinyal yolağının kontrollü şekilde inhibe edilmesi ekstraselüler matrikste (ECM) bulunan çeşitli inhibitör moleküller tarafından gerçekleştirilir. Bu inhibitörler, sFRP ve Dkk protein aileleri olmak üzere 2 fonksiyonel gruba ayrılmaktadır (121).

1.Grup;

sFRP Ailesi (Secreted Frizzled Related Proteins). sFRP1, sFRP2, sFRP3, sFRP4, sFRP5, WIF1 (Wnt inhibitory factor11) ve Cerberus bu grup içerisine girmektedir. Bu proteinler ya direkt olarak Wnt ligandlarına bağlanarak, ya da Wnt reseptörlerine bağlanarak Wnt'nin reseptörleri ile ilişki kurmasına engel olurlar (121).

2.Grup; Dickkopf (Dkk). ailesi;

Dkk1, Dkk2, Dkk3 ve Dkk4 olmak üzere 4 adet protein içerir (121). Bu proteinler direkt Wnt'ye bağlanmazlar, Wnt'nin ilişki kurduğu reseptör olan LRP5/6'ya bağlanarak LRP1/Fz1 Wnt kompleksi oluşumunu engelleyerek, Wnt sinyalini inhibe ederler (110, 122). Her iki durumda da sinyal yolağı inhibe edilmiş olur.

3. Grup; Sclerostin: SOST gen ailesi ürünüdür. Osteositler tarafından salınır. Görevi WNT sinyal yolağını inhibe ederek kemik formasyonunu durdurmaktır. Düşük-dansiteli lipoprotein reseptör-ilişkili protein 5 bağlarlar ve böylece Wnt bağlanmasını engellerler.

Wnt sinyal yolağı ve osteoklastogenez:

Osteoklastogenez ve osteoblastogenez ayrı süreçler olarak değerlendirilmektedirler. Daha önceden iyi bir biçimde karakterize edilen RANKL, RANKL-OPG aksı ilkinin (osteoklastogenez), Wnt yolağı ise sonrakini (osteoblastogenez) kontrol etmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar bu 2 farklı biyokimyasal yolak arasındaki potansiyel bağlantılara odaklanmaktadır (123). Wnt sinyalizasyonu sekrete edilen negatif regülatörlerden oluşan çeşitli gruplar tarafından düzenlenir. Bunlar arasında DKK sisteminde zengin proteinlerdir ve en az dört değişik formda bulunur (Dkk-1, Dkk-2, Dkk-3, Dkk-4), görev yapan Dkk-1'dir (124). Dickkopf-1, LRP5/6 reseptörüne ve hücre yüzeyinde bir reseptör olan kremen-1/2'ye bağlandığında reseptör kompleksinin hücre içine alınmasını uyarır ve Wnt sinyalini azaltır (124, 125). TNF gibi oluşumu bozulmaktadır; artrit sırasında ağır eklem harabiyeti bu veriyi destekleyen bir bulgudur (124). Wnt proteinleri gibi kemik oluşumunda yer alan proteinlerle Dkk gibi kemik oluşumunu baskılayanlar arasındaki denge, açık bir biçimde eklem yeniden şekillenmesinde, özellikle de

etkilenmiş bir eklem yüzünün eroziv hasar mı yoksa kemiksi çıkıntımı yaratacağının belirlenmesinde nihai adımlardan birisidir (126).

Wnt sinyal yolağının RA daki rolü:

Romatoid artrit hastalarında sinovyumdaki inflamasyon klinikte ilerleyici kemik harabiyeti ve kıkırdak hasarı olarak karşımıza çıkar (127). RA hastalarında sinovyumdaki patojenik süreç kalınlaşmış sinovyal tabaka, neoanjyogenez, makrofaj migrasyonu ve otoreaktif lenfositlerin, kemokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin ekleme göçünü içerir. Romatoid artrit (RA) 'lı hastaların sinovyal zarı RA olmayan hastalara kıyasla daha yüksek seviyelerde Wnt ve Fz gibi genlerini eksprese etmektedir (128). Bu inflamatuvar süreçle ilgili birçok çalışma mevcuttur ve bu sürecin kemik ve kıkırdak hasarını TNF-a, RANKL ve diğer sinyal yolaklarını aktive ederek yaptığı bilinmektedir (129). RA da remisyon için klinikte kullanılan tedaviler bu yolları çeşitli şekilde bloke eder. Normal kemik mekanizması iki hücre üzerinden kontrol edilir; kemik yapan osteoblastlar ve yıkım yapan osteoklastlar. Osteoblastlar mezenkimal hücrelerden bazı yolakların kontrolünde farklılaşırlar (PTH, Wnt yolağı, BNP yolu)(130, 131). Osteoklastlar miyeloid –koloni uyarıcı faktörler den RANKL yolağı kontrolünde farklılaşır.

Romatoid artrit hastalarında osteoblast-osteoklast arasındaki devamlılık inflamatuvar süreç tarafından bozulmaktadır (132, 133). Makrofaj deriveleri ve Thücre sitokinleri, TNF, IL-1, IL-6, IL-17 üzerinden RANKL ekspersyonu yaparlar, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri osteoklast farklılaşmasına giderler. Sonuç olarak sinovyumu infiltre eden CD4 ler tarafından RANKL aktive edilir. TNF ayrıca TNFRSF1A sinyal yolağı ile direk osteoklast formasyonuna sebep olur ve IL-1 RANKL regülasyonuna neden olur (134, 135). Bu inflamatuvar süreçler RANKL yolağını aktive ederek eklemlerde osteoklast seviyesini yükseltir ve kemik destruksiyonuna sebep olur (127). RA hastalarında kemik erozyonu sonrası osteoblastların yeterli onarım yapamaması nedeni ile patogenezde osteoblastlar da suçlanmaktadır (136). Yapılan fare deneylerinde artritli eklemdaki inflamasyonun osteoblast sayısında azalmaya neden olduğu gösterilmiş ve osteoblast formasyonu BNP, Wnt sinyal yolağı ile ilişkilendirilmiştir (137-139). RA hastalarında kemik erozyonunun inhibe edilmesi ve erozyonların tamiri için RANKL sinyal yolağı ve WNT sinyal yolları inhibitörleri Dkk-1 ve sklerostin üzerinde durulmaktadır (127).

Hayvan deneylerinde artrit durumlarında RANKL yolağının inhibisyonunun yararlı olduğu gösterilmiştir (140). Fare deneylerinde artritli farelerde Dkk-1 in blokajı kemik erozyonunda azalma ile sonuçlanmış fakat inflamatuvar süreçte değişiklik izlenmemiştir (141). Dkk-1 in blokajı osteofit formasyonunda yeni kemik oluşumu ile sonuçlanmış ve eklemde osteoklast sayısını azalttığı gösterilmiştir. Dkk-1 gen delesyonu yapılan farelerde osteoblast sayısında artış ile sonuçlanmıştır (142). Bu datalara göre artritli hastalarda Wnt sinyal yolağı inhibitörlerinin blokajı ile osteoblast formasyonu arttırılabilir ve kemik onarımının artabileceği gösterilmiştir. Sklerostin geninde delesyon yapılan farelerde kemik hacmi, mineral yoğunluğu ve kemik gücünün arttığı gösterilmiştir. Sklerostin eksikliği olan hayvanlarda osteoblast aktivitesi, osteoblast markerların arttığı fakat osteoklastların etkilenmediği gösterilmiştir (141). Ooferektomi yapılan postmenapozal farelerde yapılan deneylerde sklerostin inhibisyonunun yaygın kemik formasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (143). Bu datalar gösteriyorki sklerostin ve Dkk-1 osteoblast formasyonunun önemli bir inhibitörüdür (127). RA da son yıllarda çalışmalar osteoblast –osteoklast döngüsü üzerinde yoğunlaşmaktadır. RA hastalarında kemik hasarı ve yeni kemik formasyonunun mekanizması üzerinde durulmakta ve bu süreci geri döndürecek tedaviler aranmaktadır (127). RA hastalığında Wnt sinyal yolunun rolü hakkında daha fazla bilgi RA patogenezinin RA klinik ve prognoz farklılıklarının aydınlanmasında yardımcı olabilir (144).

1.1.1.5. 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.

1.1.1.5.1 Romatoid faktör (RF).

İlk kez 1940 yılında Waaler, romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglütine eden bir faktör gözlemiştir (145). Bunu takiben bu faktör romatoid faktör (RF) olarak isimlendirilmiştir. Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH₂, CH₃ bölümleri)'ne karşı gelişen antikorlardır (146).

Romatoid faktör, romatoid artritli hastaların % 70-80'inde pozitiftir. 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**; AIDS, 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 (35, 38).

1.1.1.5.2. 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 (147). 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 (148).

1.1.1.5.2. 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 (149).

1.1.1.5.2.1. CRP

Rutin uygulamada en sık kullanılan akut faz proteindir. 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 (60).

1.1.1.5.2.2. Eritrosit Sedimentasyon 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 (149).

C-reaktif protein'e göre daha geç yükselir, daha geç düzelir. Yaş, cinsiyet, gebelik, tokluk ve eritrosit sayısı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ancak ESH'nin RA aktivitesindeki değişime duyarlılığı oldukça iyidir (60).

1.1.1.5.3. 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 lökositoz ve trombositoz 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 (149).

1.1.1.6. 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.

1.1.1.6.1. Erken hastalık

Hastalığın bu evrede tanısının konulması oldukça önemlidir. İnflamasyonun yoğun olduğu, eklem harabiyetinin, radyolojik olarak kemik ve kırıkta 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 (3, 150).

1. Erken Evre Bulguları

a. Yumuşak Doku Sistikleri: 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 ulnarin sitiloid çıkıntısı hizasında ve PIF eklemler çevresinde dikkat çeker. Bir süre sonra bu şişliğe kemik rezorpsiyonu eşlik eder (151).

b. Eklem 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 (151).

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 (151).

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 falanksların kaidelerinde, metakarp başlarında, kalkaneus posterior bölümünde ve aşil tendonu yapışma yerinde görülür. İlerlemiş olgularda klavikulanın distal ucunda kemikte rezorpsiyon oluşabilir (151).

2. İlerleyici hastalık

Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta destrüktif, sakatlık gelişen tablodur (3, 152).

3. Geç hastalık:

Eklem hasarının kesin olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Olguların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır (3, 150).

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 olduğunda 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 (35).

1.1.1.6.2. 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 (153).

1.1.1.6.3. 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 (154, 155).

1.1.1.7. Romatoid Artrit Tanısı

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:** Eklemlerde belirgin rahatlama olana kadar en az bir saat süren sabah tutukluğu

2. **Üç veya daha fazla eklemden artrit:** Eş zamanlı olarak doktor tarafından gözlenen, yumuşak doku şişliği veya sıvı bulunan üç veya daha fazla eklemden artrit.

3. **El eklemlerinde artrit:** El bileği, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerin en az birinde şişlik.

4. **Simetrik artrit:** Sağ ve sol taraf eklem bölgelerinde aynı anda tutulma

5. **Romatoid nodüller:** Kemik çıkıntıları veya bası bölgeleri üzerinde subkutan nodüller

6. **Romatoid faktör pozitifliği**

7. **Radyolojik değişiklikler:** Ön-arka el-elbileği grafigerinde erozyonlar, eklem çevresi bölgesinde dekalsifikasyon (Periartriküler Osteopeni).

İlk dört kriterin en az altı haftadır devam etmekte olması gerekir. Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için kriterlerden en az dört tanesinin bulunması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile RA tanısında %90 sensitivite, %89 oranında spesifite sağlanabilir (152).

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 (12, 156).

1.1.1.8. Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı Klinik Seyir ve Prognoz

1.1.1.8.1. 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, asimetrik 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 (151).

1.1.1.8.2. Klinik Seyir

Romatoid artritinin seyri değişkendir. Hastalığın prognozunun önceden tahmin edilmesi ise güçtür. Klinik seyir dalgalanmalar gösterir. Vakaların %10'nda erken dönemde tam remisyona ulaşılır 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 (157).

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

1.1.1.8.3. 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 (158).

1.1.1.9. Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme

Romatoid artrit hastalık aktivitesi sebebi bilinmeyen bir uyarı sonucu oluşan immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlar zinciriyle karakterize karmaşık bir tablodur. Hastalık aktivitesini hastalık hasarı ve hastalık şiddetinden ayırt etmek gerekir. Hastalık aktivitesi artıp azalabilmesine rağmen hastalık hasarı kalıcıdır ve çoğu zaman gittikçe kötüleşir. Hastalık şiddeti ise daha çok hastalık süreci ve onun çok yönlü sonuçlarıyla ilgilidir. Hastalık şiddetini değerlendirirken hastalık aktivitesinin yanı sıra, hastalık hasarı, fonksiyonel durum ve ileride oluşabilecek sonuçlar da göz önünde bulundurulur (159).

1.1.1.9.1. Hastalık Aktivitesi

Romatoid artrit aktivitesinin değerlendirmesi için eskiden beri çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları sadece laboratuara dayalı, bazıları radyografilere dayalı, bazıları ise hekim veya hastanın değerlendirmesi ile ilgili parametrelerdir. En çok kullanılanlar akut faz reaktanları, sabah tutukluğu süresi, Ritchie ve Lansbury gibi eklem indeksleridir. Hastalık aktivitesini değerlendirmede dört sayfalık, 30-35 dakika süreli standart protokol (SPERA=Standard Protocol to Assess Rheumatoid Arthritis), RA Hastalık Aktivitesi indeksi (RADAI=Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index), Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) hastalık aktivite ölçüm seti, Hastalık Aktivite İndeksi, Sroke ve DAS (Disease Activity Score), DAS-28 indeksi gibi çeşitli protokoller ve indeksler geliştirilmiştir (160).

Klinik çalışmalarda uniformite sağlamak için ARA (American Rheumatism Association) tarafından hastalık aktivite tayin kriterleri önerilmiştir (Tablo 1) (161).

Tablo 1. ARA hastalık aktivasyon kriterleri

1. Hassas eklem sayısı
2. Şiş eklem sayısı
3. Hastanın ağrısı değerlendirilmesi: VAS (Vizüel analog skala) ile
4. Hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirilmesi: AIMS ve VAS ile
5. Doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirilmesi: VAS ile
6. Hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirilmesi: AIMS, HAQ, MACTAR
7. Akut faz reaktanı değeri: ESR veya CRP değeri

1.1.1.9.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS).

Yapılan çalışmalarda, hastalık aktivasyonunun VAS ile değerlendirilmesi, hastalığı takip için yararlanılabilecek duyarlı kriterlerden biri olarak saptanmıştır. Genelde ağrısı ölçmek için kullanılan VAS'ı değerlendirmek için 10 cm uzunluğundaki bir çizginin sol ucuna 'hiç yok', sağ ucuna 'en şiddetli dayanılmaz' terimleri yerleştirilir. Hasta ağrı şiddetini bu skala üzerinde 'x' işareti koyarak belirler (160).

Bu skala üzerinde hastanın kendini genel değerlendirimi, doktorun hastayı değerlendirmesi gibi parametreler de aynı şekilde kullanılabilir.

1.1.1.9.1.2. DAS (Disease Activity Score). ve DAS-28

Çeşitli klinik verilerin sonuçları bir formül içerisinde değerlendirilerek hastalık aktivitesi düzeyi hesaplanmaktadır. DAS 44 eklem duyarlılığı, şiş eklem sayısı, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirilmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Genel sağlık değerlendirmesinin yapılmadığı zaman üç veriyle de sonuç elde edilebilir. ESH yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. DAS-28'de eklem sayısı 28'e indirilmiştir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, MKF, elde PIF ve diz eklemleridir. Bu skorlar genelde hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilir (159).

DAS-28 Skorunun yorumu:

- $DAS-28 \leq 3$, 2: hafif veya az;
- $3 < DAS-28 \leq 5$, 1: orta;
- $DAS-28 > 5$, 1: yüksek düzeyde aktivite şeklinde değerlendirilir.

$DAS-28 < 2$, 6 ise ACR kriterlerine göre hastalık remisyonda denilebilir (159).

1.1.1.9.1.3. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması

Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi markırın aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. ESH özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (162, 163).

1.1.1.9.1.4. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Bunun nedeni eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olmasıdır ve oluşmuş bulgular gerilemez. Erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede önemi vardır. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır (164). Sonradan Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir (165).

1.1.1.9.2. Fonksiyonel Değerlendirme

Romatizmal hastalıklarda fonksiyonel kapasiteyi ölçmek güç olmakla birlikte tedavi sonuçlarının izlenmesinde; sağlık durumunun, fonksiyonel durumun ve organ morfolojisinin değerlendirilmesi gereklidir. Yaşam kalitesini belirleyen en önemli parametre kişinin fonksiyonel durumudur. Fonksiyonel değerlendirmeyi de içeren yaşam kalitesi ölçümleri iki kategoride incelenebilir:

A. Jenerik Ölçütler

- Kısa Form-36
- Nottingham Sağlık Profili
- Euro QOL
- İyilik Hali Skalası
- Hastalık Etki Profili
- Sağlık Yararlanma İndeksi
- Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi

Sık kullanılan yaşam kalitesi değerlendirme ölçütleridir (166).

B. Artrite Özel Ölçütler:

- ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi
- Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assesment Quastionnaire-HAQ)
- Lee Instrument
- Artrit Hasar Ölçüm Skalası (AIMS)
- EULAR Hastalık Aktivite Değerlendirme Kriterleri
- Hastalık Aktivite skoru (DAS)
- Toronto Anketi (TQ)
- McMaster-Toronto Arthritis Patients Prefence Disability Quastionnaire (MACTAR)
- Romatoid Artrite Özel Yaşam Kalitesi Skalası (RAQoL)
- Duruöz El İndeksi

Sağlık profilleri, yaşam kalitesinin farklı boyutlarını değerlendirerek tek bir indeks elde edilen ölçütlerdir. Bir tedavinin yaşam kalitesinin birçok boyutu üzerine etkilerini değerlendirme avantajına sahipken hastalığa özgü ve klinik olarak önemli değişiklikleri saptamada yetersiz kalmaktadırlar.

Artrite özel ölçütler, artrite özgü semptom ve sağlık problemlerine odaklanmıştır (159, 160).

1.1.1.9.2.1. Kısa Form-36 (Short Form 36-SF-36).

Bu ölçekte hastalığa bağlı fiziksel aktivite kısıtlılığı, fiziksel ve/veya emosyonel problemlere bağlı sosyal fonksiyon kısıtlılıkları, fiziksel sağlık problemlerine bağlı rol kısıtlılıkları (iş ya da diğer günlük aktivitelerde), emosyonel problemlere bağlı rol kısıtlılıkları, vücut ağrısı, genel mental sağlık, vitalite (enerji ve yorgunluk), genel sağlık algılanması olmak üzere 8 alt skalada 36 soru ile incelenmektedir. SF-36'nın 4 alt skalası (Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık) fiziksel birleşen değerini; diğer 4 alt skalası (Emosyonel rol, sosyal fonksiyon, vitalite ve mental sağlık) ise mental birleşen değerini vermektedir. Her skala 0-100 aralığında oranlanır. Düşük skorlar düşük sağlık durumunu gösterir (167). SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark'ları tarafından yapılmıştır (168).

1.1.1.9.2.2. Nottingham Sağlık Profili

Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP), 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 (169).

1.1.1.9.2.3. ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi

Romatoid artrit'te aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum tespiti de kullanılabilir. Steinbrocker'ın 1949'da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon bugün bile kullanılmaktadır (164).

Bu klasifikasyon ARA tarafından 1981'de revize edilmiştir (Tablo 2) (170).

Tablo 2. ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi

Evre 1	Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (kendine bakım, mesleki, meslek dışı)
Evre 2	Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz.
Evre 3	Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz.
Evre 4	Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri gerçekleştiremez.

1.1.1.9.2.4. Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire- HAQ).

Romatoid artrit için geliştirilmiş, artrit spesifik bir skaladır. RA'da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korelasyonu kanıtlanmıştır. HAQ'da giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, temizlik, ulaşma, kavrama ve ev dışı aktiviteler olmak üzere günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) 8 alanından toplam 20 aktivite sorgulanır. Hastalara aktiviteleri yaparken zorlanma dereceleri sorulur. Zorlanmadan yapabiliyorsa 0, biraz zorlanıyorsa 1, daha fazla zorlanarak veya yardımla yapabiliyorsa 2, hiç yapamıyorsa 3 puan verilir. Her alandaki en yüksek (en kötü) puan, o alanın puanı olarak kabul edilir. Alanların puanları toplanıp, toplam skor

sekize bölünerek HAQ skoru elde edilir. HAQ skoru 0 ile 3 arasında olur. Klinik olarak zaman içinde oluşan değişiklikleri yakalar (171).

1.1.1.9.2.5. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (Rheumatoid Arthritis Quality of Life-RA-QoL).

Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RA-QoL) evet/hayır şeklinde cevapları olan 30 sorudan oluşur. Evet cevaplanan sorular toplanır ve bu toplam skoru verir. Skor aralığı 0-30 arasında değişir. Yüksek skor kötü yaşam kalitesini gösterir (172).

1.1.1.10. Romatoid Artrit Tedavisi

Sinoviyal inflamasyon ve lokal doku kaybı ile ilgili olan bu hastalık, genellikle el ve ayağın küçük eklemlerini simetrik tutmakla beraber, başka organ tutulumları da yapabilir. Bu nedenle RA tedavisi birçok komponenti içerir. Hastaya uygun tedavinin planlanması için öncelikle hastanın klinik durumunun ve prognozunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalığın ağır ve eroziv seyrebileceğini gösteren kötü prognoz belirteçleri varlığında, tedavinin başlangıçtan itibaren maksimum etkinliği elde edecek şekilde planlanması ve yakın takibi yararlı olacaktır. Özetle tedavi planı hastalığın başlangıcına, yerleşim yerine ve evrelerine göre yapılmalıdır.

1.1.1.10.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi, koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahati önemlidir. Eklemlerin korunması, eklem açıklılığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesinde fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin olarak kullanılmalıdır.

1.1.1.10.2. Farmakolojik Tedavi

1.1.1.10.2.1. Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).

RA'in başlangıç tedavisinde, eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, eklem fonksiyonlarını düzeltmek için salisilatlar, diğer NSAİİ'ler veya selektif COX-2 inhibitörleri yer almaktadır. Bu ajanların aneljezik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ancak hastalığın seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başlarına kullanılmamalıdır (173, 174).

1.1.1.10.2.2. Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD).

Tüm RA hastaları tanı konulduktan sonra en geç üç ay içerisinde temel bir modifiye edici ilaç tedavisi almalıdır. Modifiye edici ajanlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağlar ve radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (174). Son zamanlarda hastalık progresyonunu engellemek için mümkün olduğunca erken DMARD tedavisine başlanması önerilmektedir.

Metotrexat (MTX): Özellikle aktif hastalığı olan RA'lilerde ilk seçenek olan MTX, bir folat antagonistidir. Etkinliğinin iyi olması, toksisite profili, ucuz olması ve RA tedavisindeki etkinliğinin kanıtlanmış olması, yeni modifiye edici ilaçlar değerlendirme altındayken MTX'in altın standart olmasına yol açmıştır (174).

Hidroksiklorokin: Antimalaryal ilaçlar RA tedavisinde 20-30 yıldır kullanılmaktadır. Klinik etki 3-6 ayda ortaya çıkmaktadır. Bulantı, kusma, karın ağrısı sık görülen yan etkileridir. En ciddi yan etki ilacın birikimiyle ortaya çıkan retinal bozukluktur.

Sülfasalazin (SSZ): SSZ, özellikle RA tedavisi için geliştirilen ve tek başına kullanılabilen bir ilaçtır. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte, etkinliği kanıtlanmıştır. Tek başına kullanımı yerine etarnarcept ile kombinasyonu daha etkili olarak bulunmuştur (175).

Siklosporin: Siklosporin, IL-2 ve bazı sitokinlerin üretimini engeller ve T-lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterir. Nefrotoksitesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Kortikosteroidler: DMARD'ların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. Osteoporoz, katarakt, Cushingoid semptomlar ve kan şekeri regülasyonunun bozulması gibi yan etkilerinden dolayı steroid dozu minimum etkili dozda tutulmalıdır (173). Son çalışmalar düşük doz steroidin eklem hasarını yavaşlattığı ve bu nedenle modifiye edici potansiyeli olduğunu göstermektedir (176). Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadır.

Leflunamid: Leflunamid RA tedavisinde kullanılan, pirimidinlerin de novo sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek

antiproliferatif etki gösterir (177, 178). RA tedavisinde diğer yeni ilaçlardan farkı, oral olarak kullanılması ve biyoyararlanımının %80 olmasıdır (179).

Biyolojik ajanlar

TNF- α inhibisyonu: Aktive monosit ve makrofajlardan salınan, RA patogeneğinde önemli bir rolü olan proinflamatuvar sitokin TNF- α blokajının artrit bulgularını geriletmişinin 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 (180). 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, başağrısı ve hipotansiyon gibi infüzyon reaksiyonları görülebilir. Bu semptomlar antihistaminikler, glukokortikoidler ve adrenalin ile tedavi edilir. Nadir olarak ürtiker, artralji, miyalji, abdominal rahatsızlık, başağrısı şeklinde serum hastalığı benzeri semptomlar 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilir (181). 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 (182). Etanercept'in haftada iki kez 50 mg uygulanmasının, haftada iki kez 25 mg uygunmaya bir üstünlüğü olmadığı bildirilmektedir (181). 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 (183). Ayrıca TNF- α blokerlerinin ciddi infeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri de bilinmektedir (183).

Ritüksimab: Ritüksimab anti-CD20 monoklonal antikorudur. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2006 yılında diğer anti-TNF ilaçlara dirençli olan hastalarda ritüksimab bir seçenek olarak kullanılabileceğine onay vermiştir (184).

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 proteimidir. 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 (185). 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 (186).

1.1.2. 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 (187).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta grubu

Bu çalışmaya; FTR-Romatoloji polikliniğine başvuran 1987 yılında yeniden düzenlenmiş olan ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş, 30 biyolojik ajanlarla tedavi edilen RA, 30 DMARD larla tedavi edilen olmak üzere 60 RA hastası alınacaktır. Ayrıca hasta gruplarındaki olguların yaş ve cinsiyetleri ile eşleştirilmiş herhangi bir otoimmün veya inflamatuvar hastalığı olmayan 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturulacaktır. Çalışmaya dışlama kriteri olarak ileri yaş grubu hastalar, malignitesi olan hastalar, sekonder osteoporoz yapacak endokrin bozukluğu olan hastalar, DEXA çekileceğinden vücudunda metal implant olan hastalar dahil edilmeyecektir.

Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, ağrısı ve global değerlendirilmesi (VAS ile) yapılacak ve hastalara NHP (Nottingham Sağlık Profili), HAQ-Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi doldurulacaktır. Ayrıca RA'lı hastalar için ise DAS-28 skoru hesaplanacaktır.

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 sorgulandı. Hastaların boy, kilo ölçümleri yapıldı ve bu ölçümlerden vücut kitle indeksi (VKI: Ağırlık (kg)/Boy(m²)) hesaplandı. Hastaların menopoz durumu sorgulandı ve menopoz süresi yıl olarak belirtildi. RA hastalarında hastalık süresi ve mevcut medikal tedavileri sorgulandı ve hastalar DMARD alan grup ve biyolojik ajan grup olmak üzere sınıflandırıldı.

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, 10= en şiddetli

ağrı). Hastaların genel sağlık durumu hasta ve hekim tarafından ayrı ayrı VAS ile değerlendirildi (0= muhtemel en iyi durum, 10= Muhtemel en ktu 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 (188). 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 dŐuk hastalık aktivitesi) arasında deđiŐebilmektedir. 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 dŐuk hastalık aktivitesi olarak sınıflandırılır. Bizde bu kriterlere uygun olarak çalıŐmamızdaki hastaları DAS28 skoruna göre 2 gruba ayırdık, DAS28 ≤ 3.2 olan hastaları dŐuk hastalık aktivite grubu, DAS28 >3.2 olanları ise orta/yüksek hastalık aktivite grubu olarak değerlendirdik (188). Hastaların genel durumu (fonksiyonel disabilite) sağlık değerlendirme anketinin (health assesment questionnaire= HAQ) Türkçe versiyonu ve Nottingham Health Profile (NHP) ile değerlendirildi.

Sağlık Değerlendirme Anketi 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 ktu durum) arasında deđiŐen HAQ skoru elde edilir (189).

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'dr (169).

2.3. Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hastaların rutin kontrolleri için bakılan biyokimya, tam kan sayımı, ESR, CRP, RF sonuçları kaydedildi. Ayrıca hastaların Ca, P, ALP, PTH, D vitamini, TSH, anti-CCP değerlerine bakıldı. 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 (YH Biosearch Laboratory human ELISA kit) kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

2.4. Radyografik Değerlendirme

Çalışmamıza alınan tüm hastaların kemik mineral yoğunlukları DEXA çekilerek belirlendi. KMY ölçümü, kırık riskinin araştırılması ve farklı tedavilere iskelet yanıtının belirlenmesi açısından en değerli ve en kolay uygulanabilen kantitasyon metodudur (190, 191). Kemik mineral içeriği gram, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ise gr/cm² (alan) veya gr/cm³ (hacim) cinsinden ölçülür. DEXA bugün için en gelişmiş, en güvenilir ve en sık kullanılan metoddur. 1980 lerde geliştirilmiş ve 1988’ den itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İskelet bölgesi, değişik yoğunlukta iki X ışını demetine maruz bırakılır ve KMY ‘u radyasyon miktarından, bilgisayar programları aracılığı ile hesaplanır. İki ayrı ölçüm yapılarak, yumuşak doku (değişen miktarlarda kas ve yağ dokusu) etkisi hesaplanır ve ölçülen değerden çıkarılır. DEXA ile santral (kalça ve omurga), periferik (önkol) ve hatta tüm vücut taraması yapılabilir (190, 191). Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği mümkünse iki farklı yerden ölçüm yapılmasını ve tanının en düşük T – Skoruna göre konmasını önermektedir. Tek bir vertebra yerine L2-L4 ölçümünün ortalamasının alınmasını önerir. Kalça ölçümlerinde, total kalça ya da femur boynu ölçümleri kullanılır (hangisinin standart sapması daha düşükse) .DEXA ölçümlerinin sonuçlarının bildirilmesinde T ve Z skorları kullanılır. Her ikisi için SD değerleri verilir. SD, bir popülasyondaki ölçümün normal değişkenliğini ifade eder. Bir grubun 5 ve 95 persantilleri arasındaki fark yaklaşık 4 SD dır. Kalça ya da omurgadaki bir

SD, ortalama değerin yaklaşık %10-15 ine karşılık gelir. Z – Skoru, aynı yaştaki kişilerin ortalama KMY nın kaç SD altında (- SD) veya üzerinde (+ SD) olduğunu gösterir. T – Skoru, genç yetişkinlerin (20-30yaş) ortalama KMY nın (DKK) kaç SD altında (-SD) veya üzerinde (+SD) olduğunu gösterir. KMY tüm kemiklerde yaşla birlikte azaldığından, 30 yaşından sonra T – Skorları Z – Skorlarından küçüktür ve yaşlandıkça bu fark artar. Tanım olarak OP tanısı, T – Skorunun <2, 5 SD olması ile konur (190).

Romatoid artrit hastalarının radyografik değerlendirmesi son 6 ay içerisinde çekilmiş olan standart el-el bilek direkt radyografileri kullanılarak 1995 yılında modifiye edilen Larsen skoru ve van der Heijde tarafından modifiye edilmiş Sharp skoru ile yapıldı. 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) (192). 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) değerlendirilir (193).

Sharp metodunun ana sorunu sıklıkla tutulmasına rağmen ayakların skorlama sisteminde yer almamasıdır. Bu yüzden 1989'da Sharp metodu van der Heijde tarafından modifiye edildi ve ayaklar da skorlamaya eklendi (194).

Ellerde erozyonlar ve eklem aralığı daralması için bazı bölgeler çıkarıldı. Çıkarılmasının gerekçesi; birçok radyografide bu bölgelerin görülmesinin ve sıklıkla skorlanmasının zor olması, bu nedenle gözlemciler arası uyumsuzluğa yol açmasıdır. Normal ise 0, erozyonlar görülürse 1 olarak skorlanır. Tutulan eklem yüzey alanına göre geniş erozyonlar 2 veya 3 olarak skorlanır. Kemiğin yarısından fazlasını etkileyen erozyonlar 4 olarak skorlanır. Karpal kemiklerde bazen kemik tamamen kollapse olduğunda erozyonları ayrı olarak skorlamak imkansızdır. Bu durumda kollabe olan bölge etkilenen eklem yüzeyine göre skorlanır ve kemiğin tam kollapsı 5 olarak skorlanır. Her erozyon skorlanır ve erozyonlar romatoid süreçten ya da osteoartritik lezyonlardan kaynaklanıyorsa yorum yapılmamalıdır. Eklem aralığı daralması bir (sub) luksasyon skoru ile kombine edilir ve 0=normal; 1=fokal veya şüpheli; 2=jeneralize, kalan eklem aralığı orijinal eklem aralığının %50'den fazla;

3=jeneralize, kalan eklem aralığı orijinal eklem aralığının %50'den az veya subluksasyon; 4=kemik ankilozu veya tam luksasyon.

Ellerde uygulanan aynı skorlama sistemi büyük ayak parmağının 2 interfalangeal eklemine ve 10 MTF eklemine uygulanmıştır. Pilot bir çalışmada tarsal kemiklerin başında, MTF eklemlerde sıklıkla büyük erozyonlar bulunmuştur. Birçok olguda falangeal bölge hala tamamen normalden eklem b6lgesi rahatlıkla 5 olarak skorlanabilir. Bu nedenle ayaklar için her eklem b6lgesinde erozyonların maksimum skorunun 10 olmasına karar verildi. Ellerde maksimum erozyon skoru 160'dır ve ayaklarda ise 120'dir. Eklem aralığı daralması için maksimum skor ellerde 120, ayaklarda 48'dir. El ve ayakların tüm skorlarının toplanması (0-448) ayak eklemlerine nispeten daha fazla değer katar. Fakat ellerde daha fazla eklem skorlandığı için ellerin skoru hala en büyük 6neme sahiptir (195).

2.5. İstatistiksel analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler 'Statistical Packages for Social Sciences Version 21.0 for MS Windows' programı ile yapılmıştır. İki numerik değişken arasındaki korelasyonlar Spearman ve Pearson korelasyon testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grup için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grup arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile varyans analizi uygulandıktan sonra Post Hoc test ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı $0.05/\text{Karşılaştırma sayısı}$ (3 karşılaştırma)= 0.016 olarak alındı. Diğer karşılaştırmalarda ise 0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 60 romatoid artrit hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastaların 46'sı (%77.6) kadın, 14'ü (%23, 3) erkek idi. Kontrol grubunun 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkek idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.033$). Hastaların yaş ortalaması $48.6 \pm 6, 7$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması 43.8 ± 4.2 olarak saptandı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0, 001$). RA'li hastaların ortalama hastalık süresi 12.5 ± 5.8 (1-30) yıl olarak bulundu. Tablo 3'de Romatoid artritli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki demografik, klinik, laboratuvar özellikler gösterilmiştir.

Hasta grubunun serum ESH ortalaması 27.5 ± 15.2 mm/saat, kontrol grubunun 14.8 ± 10.3 mm/saat olarak bulundu. Serum CRP ortalaması hasta grubunda 12.4 ± 10.2 mg/dl iken, kontrol grubunda 5.6 ± 4.4 mg/dl olarak saptandı.

Hasta grubunun ortalama DAS28 skoru 4.1 ± 1.2 idi. Modifiye larsen skoru ortalaması 52.5 ± 22.4 , Modifiye Sharp skoru ortalaması 142.4 ± 47.1 olarak saptandı.

Hasta grubunun serum RF ortalaması 88.2 ± 110.8 mm/saat, anti CCP ortalaması 310.8 ± 332.5 U/ml idi. Kontrol grubunun RF ortalaması 11.99 ± 0.7 mm/saat olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum ESH, CRP, RF düzeyleri belirgin yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$).

D vitamin düzeyleri kontrol grubunda 22.7 ± 12 , hasta grubunda 21.5 ± 14.3 olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0, 4$).

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

	RA (n:60)	Kontrol Grubu	P
Yaş	48,6±6,7	±	0,000
Cinsiyet			
Kadın	46 (%77,9)	15 (%50)	0,033
Erkek	14 (23,3)	15(%50)	
Hastalık süresi (yıl)	13,5±58 (1-30)	-	-
Saban tutukluluğu süresi	111,3±8,75 (0-360)	-	-
Ağrının şiddeti (0-10 VAS)	5,73±1,8 (1-10)	1,60±0,96 (0-3)	0,000
Halsizlik-yorgunluk (0-10 VAS)	5,8±1,44 (1-9)	1,43±0,96 (0-3)	0,000
Hastanın GSD	5,8±1,55 (1-10)	1,60±0,96 (0-5)	0,000
Hekimin GSD	5,82±1,45 (1-7)	1,47±0,86 (1-4)	0,007
Hassas eklem sayısı (0-25)	6,5±4,9 (0-18)	-	-
Şiş eklem ağrısı	4,06±2,3 (0-14)	-	-
HAQ skoru (0-3)	1,5±0,21 (0-3)	0,25±0,3 (0-1,1)	0,002
NHP uyku	69,5±40,58 (0-100)	10±16,4 (0-40)	0,000
NHP sosyal izolasyon	20,6±6,6 (0-100)	6,6±10,9 (0-40)	0,003
NHP emosyonel reaksiyon	12,4±8,5 (0-100)	4,4±8,5 (0-22,2)	0,000
NHP fiziksel aktivite	62,0±19,5 (0-100)	14,1±10,7 (0-37,5)	0,000
NHP yorgunluk	70,0±42,2 (0-100)	21,1±4,0 (0-100)	0,020
VKI	30,4±4,75 (19,5-38,10)	30,2±4,01 (21-40)	0,045
Menapoz durumu			
Var	29 (%63,4)	7(%46,7)	0,193
Yok	17(%37,6)	8(%53,7)	
Menapoz süresi	7,01±4,1 (1-16)	3,14±1,4 (1-5)	0,033

Tablo 4’de Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli laboratuvar parametreleri gürmektedir.

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

	RA (n:60)	Kontrol Grubu	P
ESR (mm/saat)	27,5±15,2 (5-73)	14,8±10,3 (5-40)	0,000
CRP(g/dl)	12,8±10,2 (2-56)	5,6±4,04 (3-18)	<0,001
RF	90,5±115,8 (10,712)	11,0±0,7 (1-11)	<0,001
Anti CCP	315,8±335,2 (3-1000)	-	-
DAS28/0-9,4	4,0±1,27 (0,8-6,11)	-	-
Ca	9,5±3,9 (8-9,8)	9,09±0,75 (8-10,8)	0,491
P	3,8±0,4 (2,5-4,2)	3,5±0,3 (3,20-4,20)	0,0751
PTH	65,3±23,7 (20-135)	62,1±16,3 (35-82)	0,970
Vitamin D	21,5±14,3 (5-71)	22,7±12,8 (5-53)	0,481

Kontrol grubunda kadınların 7 si (%46.7), hasta grubunda kadınların 29 (%63, 4)u postmenapozal dönemde idi. İki grup arasında menapoz durumu açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,193) Ortalama menapoz süresi kontrol grubunda 3.14±1.4, hasta grubunda 7.0±4.5 idi. İki grup arasında menapoz süresi açısından RA lı hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p=0, 033). Kontrol grubu ve Romatoid artrit grubu karşılaştırıldığında her iki grupta L1, L2, total femur düzeyinden yapılan ölçümlerde anlamlı fark izlendi.

Tablo 5’te Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli radyolojik parametreleri gürmektedir.

Tablo 5. Romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda çeşitli radyolojik parametreleri

	RA (n:60)	Kontrol Grubu	P
Modifiye larsen	55,5±22,6 (20-100)	-	-
Sharp	142,2±45,0 (56-240)	-	-
DEXA L1 BMD	0,75±0,11 (0,4-1,1)	0,89±0,11 (0,6-1,1)	0,010
L1 Z skoru	-0,2±1,1 (-3,2-1)	-0,2±0,7 (-1,5-1,20)	0,007
L1 T skoru	-1,1±1,2 (-3,20-1,2)	-0,3±1,1 (-2,60-2,10)	0,10
DEXA femur total BMD	0,7±0,2 (0,4-1,1)	0,8±0,11 (0,4-1,20)	0,093
Femur total Z skoru	0,6±1,0 (-3,5-0,5)	0,01±0,8 (-3,10-1,0)	0,080
Femur total T skoru	-0,8±1,2 (-3,8-0,7)	-0,2±1,01 (-4,0-0,7)	0,121

Romatoid artrit grubunda sadece DMARD kullanan hasta sayısı 14 (%23.3), metotreksat ile birlikte bir DMARD kullana hasta sayısı 16 (%26.7), biyolojik ajan kullanan hasta sayısı 30 (%50) du.

Tablo 6 hastaların tedavi protokollerine göre dağılımını göstermektedir.

Tablo 6. Romatoid artritli hastaların tedavi protokollerine göre dağılımı

Tectai Prolaksi	N(%)
Sadece DMARD	14(%23,3)
Metotreksat+diğer DMARD	16(%26,7)
Metotreksat+Anti İNF	30(%50)

Romatoid artritli grubunda serum sklerostin düzeyi ortalaması 21.5±7.7 ng/ml, kontrol grubunda ise 16.5±5.5 ng/ml olarak saptandı. Hasta grubunda sklerostin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.02). RA grubunda serum dickkopf-1 düzeyi 39.5 ±29.5 ng/ml, kontrol grubunda ise ortalama 24.6±12.8 ng/ml olarak saptandı. Hasta grubunda Dkk-1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.049).

Tablo 7. Romatoid artritli hastalar ve kontrol Grubunda serum sklerostin ve dickkopf-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	RA (n:60)	Kontrol Grubu	P
Skreostin	21,5±7,7 (0,80-33,9)	16,3±5,5 (2,4-27,4)	0,02
Dkk-1	39,5±29,7 (14,3-102,9)	24,6±12,8 (3,10-79,5)	0,049

Romatoid artrit grubunda anti-TNF alan hastalar ile diğer hastalık modifiye edici ilaçları kullanan hastaları karşılaştırdık. Sonuç olarak bu iki tedavi grubu arasında serum sklerostin ve dickkopf-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Gruplar arasında demografik özellikler, ESR ve CRP, RF, Anti CCP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 8’de Anti-TNF alan hastalar ve DMARD alan hastalar grubunda çeşitli demografik ve klinik özellikler görülmektedir.

Tablo 8. Anti-TNF alan hastalar ile DMARD’ kullanan hastaların demografik ve klinik özellikler

		Anti İNF (n:30)	DMARD (n:30)	P
Yaş		48,6±6,7 (30-60)	49,6±5,72 (36,59)	0,662
Cinsiyet	Kadın	22 (%73,3)	24 (%80)	0,542
	Erkek	8 (36,7)	6(%20)	
Hastalık süresi (yıl)		11,23±5,9 (1-30)	14,73±5,8 (4-24)	0,090
Men durumu	Var	11 (%50)	18(%75)	0,071
	Yok	11(%50)	6(%25)	
Men süresi		7,91±4,5 (2-16)	6,17±3,5 (1-14)	0,378
HAQ skoru (0-3)		1,5±0,5 (0,2-3)	1,4±06 (0,5-3)	0,305
Ağrının şiddeti (0-10 VAS)		5,8±1,4 (3-8)	5,03±1,7 (2-8)	0,780
Hastalık yorgunluk (0-10 VAS)		5,77±1,3 (3-8)	5,83±1,5 (2-8)	0,780
Hastanın GSD		5,8±1,4 (3-8)	5,8±1,6 (2-8)	0,465
Hekimin GSD		5,8±1,4 (3-8)	5,8±1,5 (2-8)	0,431
NHP uyku		51,3±31,3 (0-100)	34,0±43,0 (0-100)	0,315
NHP Emasyonel		28,1±32,9 (0-100)	27,5±28,8 (0-100)	0,315
NHP ağrı		75,8±21,5 (50-100)	67,5±22,1 (25-100)	0,171
NHP fiziksel aktivite		62,2±18,1 (25-100)	62,0±19,5 (25-100)	0,852
NHP yorgunluk		72,8±40 (0-100)	67,7±42,4 (0-100)	0,683
DAS28		4,3±1,3 (2,02-6,11)	6,06±1,2 (0,8-5,73)	0,041

Tablo 9. Anti-TNF alan hastalar ile DMARD' kullanan hastaların labaratuvar parametreleri

	Anti İNF (n:30)	DMARD (n:30)	P
ESR (mm/saat)	31,27±17,0 (5-73)	23,8±13,4 (5-54)	0,107
CRP (g/dl)	15,35±13,0 (2-50)	9,5±7,4 (3-30)	0,155
RF	95,2±136,1 (10-712)	86,4±89,2 (0-362)	0,953
Ca	8,9±0,5 (8-9,8)	9,5±3,9 (8-9,8)	0,699
P	3,5±0,4 (2,5-4,2)	4,15±3,7 (2,1-4,0)	0,725
PTH	66,8±23,7 (40-135)	64,5±15,4 (20-85)	0,845
Dvit	20,16±13,07 (4-71)	23,8±14,3 (5-69)	0,324
Sklerostin	21,12±8,3 (0,8-33,8)	21,9±64 (12-33,9)	0,535
Dkk-1	37,0±29,7 (16,5-102,2)	42,8±31,0 (14,3-102,3)	0,175

Anti-TNF alan hastalar ile DMARD' kullanan hastalar arasında anti- TNF alan grup lehine modifiye-Larsen ve modifiye-Sharp skorları arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla p=0.02, p=0.03).Anti-TNF alan grupta her iki skorda daha düşüktü. İki grup arasında DEXA ölçümleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 10. Anti-TNF alan hastalar ile DMARD' kullanan hastaların radyolojik parametreleri

	Anti İNF (n:30)	Kontrol Grubu	P
Modife larsen (0-120)	45,8±21,1 (20-80)	64,2±22,6 (24-100)	0,02
Modife Sharp	125±47,0 (56-200)	159±43 (68-240)	0,037
DEXA L1 BMD	0,7±0,18 (0,4-1,10)	0,72±0,18 (0,4-1,0)	0,271
L1 Z skoru	-0,8±1,03 (-3,20-1,2)	-1,03±1,35 (-3,5-1,2)	0,599
L1 T skoru	-1,0±1,2 (-3,20-1,20)	-1,1±1,3 (-3,8-1,2)	0,578
DEXA L2 BMD	0,7±0,14 (0,5-1,10)	+0,9±0,12 (0,4-1,10)	0,267
DEXA L2 Z skoru	-0,9±1,0 (-3,10-1,20)	-1,1±1,2 (-3,3-1,0)	0,437
DEXA L2 T skoru	-1,05±1,3 (-3,4-1,6)	-1,2±1,4 (-3,70-1,20)	0,319
Femur total BMD	0,7±0,36 (-0,5-1,1)	0,78±0,18 (0,4-1,10)	0,319
Z skoru	-0,6 ±1,04 (-3,2-1,5)	-0,7±1,07 (-3,5-0,5)	0,684
T skoru	-0,7±1,2 (-3,5-1,6)	-0,8±1,2 (-3,80-0,7)	0,790

Romatoid artrit grubunda anti-TNF alan ve DMARD alan hastaları ayrı ayrı kontrol hastaları ile kıyasladık. Kontrol grubu ve anti-TNF grubu arasında sklerostin düzeyinde anlamlı fark saptadık (p=0.008), Dkk-1 düzeyinde ise anlamlı fark saptamadık (p=0.408).

Tablo 11. Anti-TNF alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar

	DMARD (n:30)	Anti İNF (n:30) P=0,016	P
Yaş	48,13±7,9 (30-60)	43,8±4,2 (37-50)	0,05
Men suresi	7,91±4,5 (2-16)	3,14±1,4 (1-5)	0,08
Sedim	31,2±17 (5-73)	14,8±10,3 (5-40)	0,000
CRP	15,3±13,6 (2-56)	5,6±4,04 (3-18)	0,001
RF	95,2±136 (10-712)	11,08±0,7 (10-11)	0,000
Ca	8,9±0,5 8-9,8	9,09±0,7 (8-10)	0,334
P	3,5±0,4 (2,5-4,20)	3,5±0,03 (3,20-4,20)	0,678
Vitamin D	20,1±13 (4-71)	22,7±12,8 (5-55)	0,270
PTH	66,8±23,7 (40-135)	62,1±16,3 (35-82)	0,888
SKLEROSİN	21,1±8,3 (0,8-33,8)	16,3±5,34 (3,40-27,4)	0,008
Dkk-1	37,6±29,7 (16,5-102,2)	24,6±12,8 (3,10-79,5)	0,408
DEXA LI BMD	0,78±0,18 (0,40-1,10)	0,8±0,11 (0,6-1,10)	0,010
Z skoru	-1,0±1,2 (-3,2-1,2)	-0,2±0,7 (-1,5-1,2)	0,012
T skoru	-1,03±1,2 (-3,20-1,20)	-0,3±1,0 (-2,60-2,10)	0,013
L2 BMD	0,7±0,14 (0,5-1,10)	0,8±1,1 (0,6-1,10)	0,011
Z skoru	0,9±1,12 (-3,1-1,2)	-0,2±0,7 (-1,7-1,5)	0,012
T skoru	-1,05±1,3 (-3,40-1,6)	-0,3±1,0 (-2,9-2,436)	0,361
Femur total BMD	0,7±0,3 (0,4-1,1)	0,8±0,15 (0,4-1,2)	0,087
Z skoru	-0,6±1,04 (-3,2-1,5)	-0,1±0,8 (-3,10-1,0)	0,109
T skoru	-0,7±1,2 (-3,5-1,6)	-0,2±1,1 (-4-1,3)	0,180

Kontrol ve DMARD grubu arasında sklerostin ve Dkk-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptadık (sırasıyla p=0.001, p=0.011).

Tablo 12. DMARD alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar

	Kontrol	DMARD (n:30)	P
Yaş	43,8±4,2 (37-50)	49,6±3,7 (36-59)	0,000
Men süresi	9,14±1,4 (1-5)	6,17±3,5 (1-14)	0,044
ESR	14,8±1,3 (5-40)	23,8±13,4 (5-54)	0,003
CRP	5,6±4,04 (3-18)	9,5±7,4 (3-30)	0,008
RF	11,08±0,7 (10-11)	80,4±89,2 5-362	0,000
Ca	9,9±0,7 (8-10)	9,5±3,9 (8-30)	0,298
P	3,5±0,3 (3,20-4,20)	4,15±3,9 (2-24)	0,421
Vitamin D	22,7±12,8 (5-55)	23,8±14,3 (5-63)	0,900
PTH	62,1±16,3 (33-82)	21,95±6,4 (12-33,9)	0,841
SKLEROSİN	16,3±5,34 (2,40-27,4)	21,95±6,4 (12-33,9)	0,001
Dkk-1	24,6±12,8 (3,10-79,1)	42,8±31,0 (14-102)	0,011
DEXALI BMD	0,8±0,11 (0,6-1,10)	0,72±0,18 (0,40-1)	0,000
Z skoru	-0,2±0,7 (-1,5-1,2)	-1,0±1,1 (-3,20-1)	0,004
T skoru	-0,3±1,0 (-2,6-2,10)	-1,1±1,3 (-3,1-1,2)	0,007
L2 BMD	0,8±1,1 (0,6-1,1)	0,71±0,19 (0,4-1,10)	0,000
Z skoru	-0,2±0,5 (-1,7-1,5)	-1,1±1,2 (-3,32-1,0)	0,007
T skoru	-0,3±0,10 (-2,6-2,10)	-1,1±1,3 (-3,1-1,20)	0,010
Femur total BMD	0,8±0,15 (0,4-1,2)	0,78±0,18 (0,4-1,1)	0,019
Z skoru	-0,1±0,8 (-3,10-1,0)	-0,7±1,07 (-3,5-0,5)	0,035
T skoru	-0,2±1,1 (-4-1,3)	-0,6±1,04 (-3,2-1,5)	0,055

Kontrol grubunda sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinin diğer parametrelerle ve birbirleriyle korelasyonu saptanmadı.

Romatoid artrit grubunda sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinin hastalığın aktivite parametreleri, demografik, labaratuvar ve radyolojik parametrelerle korelasyonu

saptanmadı. Sklerostin ve Dkk-1 arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.003$, $r=0.382$).

Romatoid artrit hastalarında anti-TNF alan grupta sklerostin ve Dkk-1 düzeylerin hastalığın aktivite parametreleri, demografik, labaratuvar ve radyolojik parametrelerle korelasyonu saptanmadı. Sklerostin ve Dkk-1 arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.082$, $r=0.328$)

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç alan grupta sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinin hastalığın aktivite parametreleri, demografik, labaratuvar ve radyolojik parametrelerle korelasyonu saptanmadı. Sklerostin ve Dkk-1 arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.041$, $r=0.375$)



4. TARTIŞMA

Romatoid Artrit önemli bir özürülük nedeni olan kronik seyirli bir hastalıktır. Özürülük hastalığının en çok ve en aktif tutulum gösterdiği el ve el bileği eklemlerinde daha yoğun olarak görülmektedir. 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 tanısının erken konulması ve gelişecek artrit formunun (erozif, nonerozif) önceden tahmin edilmesi, ortaya çıkacak eklem hasarlarını önlemede çok önemlidir.

Romatoid artritli hastalarda osteoporoz (OP), immobiliteye, sistemik kortikosteroid kullanımına ve aktif inflamasyona bağlı olarak genel popülasyona oranla daha sık görülür. Çevikol ve ark. yaptığı çalışmada, romatoid artritli bayan hastalarda osteoporoz sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini araştırmışlardır. Çalışmaya 77 RA tanısı alan bayan hasta dahil edilmiş ve hastaların ayrıntılı hikayesi alınarak klinik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu dual enerji x-ışını absorpsiyometre ile hem lumbal vertebra hem de kalçadan ölçülmüştür. Sonuçta romatoid artritli her üç kadından birinde lumbal vertebra ve/veya femurda osteoporoz olduğunu ve postmenapozal osteoporoz ile ilişkili risk faktörleri yanında hastalık süresi, romatoid faktör titresini, eritrosit sedimentasyon hızı, modifiye sağlık değerlendirme anketi skoru, Steinbroker fonksiyonel evresi, subkondral erozyon varlığı, steroid tedavi süresi ve dozunun romatoid artritli kadınlarda osteoporoz için risk faktörü olduğunu göstermiştir (196)

Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerle RA grubu kıyaslandığında, RA grubu L1-L4 ve L2-L4 DEXA ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Bu bulgu bize RA daki inflamatuvar sürecin osteoporozu tetiklemiş olabileceğini göstermektedir.

Romatoid artritte osteoporoz, fokal kemik erozyonu, periartiküler OP ve generalize OP olmak üzere 3 tipte görülür (197, 198). Bu hastalarda görülen osteoporozun patogenezinde birçok faktör etkilidir. İmmün sistem ve kemik arasındaki ilişkilerin giderek anlaşılır hale gelmesi ile osteoimmünoloji kavramı önem kazanmıştır. Osteoklast, makrofaj koloni stimule edici faktör ve proenflamatuvar sitokinler enflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Romatizmal hastalıklarda enflamasyonun kontrolü, yapısal kemik hasarını ve kemik kaybını azaltmaktadır. Romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi enflamatuvar romatizmal hastalıklarda; osteoklast, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) uyarıcı faktör ve özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proenflamatuvar sitokinlerin arasındaki bağlantı enflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Periartiküler trabeküler kemik kaybı Wnt sinyalizasyonunun inhibisyonu sonucu kemik oluşumunda azalma ile karakterizedir. Wnt sinyal yolağının iki inhibitörü dikkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostin RA'da önemli rol oynamaktadır (5).

Rossini ve ark. (199) yaptığı çalışmada 154 postmenapozal RA lı kadın ve 125 sağlıklı kontrol grubunu kıyaslamış ve RA hastalarında Dkk-1 düzeyini anlamlı yüksek bulmuştur. Pinzone ve ark. (200) yaptığı çalışmada Dkk-1 seviyelerini RA hastalarında yüksek bulmuş ve Dkk-1 i eroziv artrit yapmakla suçlamıştır. Dkk-1 notralizasyonunun RA ve osteoporoz tedavisinde yeni bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir. Marenzena ve ark. inflamatuvar hastalıklarda kemik kaybının arttığı ve buna bağlı olarak fraktür riskinin arttığını belirtmişlerdir. Anti-enflamatuvar tedavilerin kemik kaybını azalttığı fakat kemik yapımı üzerine etkisiz olduğunu belirtmişlerdir. Inflamatuvar artrit oluşturulan hayvan deneylerinde anti-sklerostin tedavinin kemik kaybını azalttığı fakat sistemik enflamasyon üzerinde etkisiz olduğu belirtilmiştir (201). Yapılan çalışmalarda RA hastalarında mevcut osteoporoz tedavisinin sklerostin ve Dkk-1 antagonistleri gibi yeni tedavi ajanları ile yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Daoussis ve Andonopoulos (202) yaptığı hayvan deneylerinde Dkk-1 in düşük seviyesinin yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu ve remodellingi arttırdığı belirtilmiştir. Bu durum sklerostin ve Dkk-1'in inflamatuvar hücrelerce salındığını, inflamasyonun yoğun olduğu ve inflamatuvar

hücre yükünün fazla olduğu hastalarda serum sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinin yüksek oluşunu desteklemektedir. Literatürde yükselmiş serum sklerostin ve Dkk-1 düzeylerine sadece RA'da değil mikst konnektif doku hastalığı, SLE ve psöriatik artrit de saptanması sklerostin ve Dkk-1'in inflame sinovyumdan üretildiğini ve eklem inflamasyonunu güçlü bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir (203). Yapılan çalışmalar RA hastalarında sinovyal sıvı ve serunda sklerostin düzeyinin yüksek olduğunu ve inflamatuvar sitokinlerin kemik yapım –yıkım rasındaki dengeyi bu moleküller üzerinden bozduğunu göstermektedir. Wehmeyer ve ark. (204) yaptığı çalışmada RA ve osteoartrit hastalarının sinovyumlarındaki sklerostin düzeyi kıyaslanmış ve RA hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da RA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna oranla serum Dkk-1 ve sklerostin düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur.

Romatoid artrit patogenezinde önemli yeri olan TNF'nin fazla ekspresyonu sistemik kemik kaybını tetikleyebilir. Yapılan çalışmalarda IL-1'in TNF aracılı kemik kaybı için gerekli olduğu gösterilmiştir, bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar, eklem destrüksiyonunun ve kemik tutulumunun ciddiyetinin klinik gözlemlerde farklı olmasını açıklayabilir.

Bununla beraber Vis ve ark. (205) tarafından yapılan çalışmada, infliksimab tedavisi alan hastalarda hastalık aktivitesinde azalma, KMY artışına paralel olarak serum tip 1 kollajen capraz bağlı C telopeptid (CTX) ve RANKL düzeylerinde dramatik olarak azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu bulgu desteklenmiştir. Anti-TNF alan grupta KMY değerleri daha yüksek bulunmuştur. TNF blokajının antiinflamatuvar etkisinden bağımsız olarak yapısal kemik hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir (206). Wang ve ark. (207) yaptığı çalışmada 100 RA hastası, 100 diğer enflamatuvar hastalıklar ve 40 sağlıklı kontrol arasında yapılan çalışmada RA grubunda Dkk-1 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. RA grubu infliximab alan grup ve diğer ajanlar alan grup olarak kıyaslandığında ise infliximab alan grupta Dkk-1 seviyesinde düşüş saptanmıştır. Lım ve ark. (208) yaptığı çalışmada ise 33 aktif RA hastası DMARD grubu ilaçlarla tedavi edilmiş ve hiç tedavi almayan, etanercept tedavisi alan ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmış ve etanercept alan grupta sklerostin seviyeleri daha düşük bulunmuş ve DAS28 ile korelasyon saptanmış. Agnes ve ark. (203) yaptığı çalışmada 35 RA ve 27 psöriatik

artritli hastaya 12 ay boyunca etanercept tedavisi uygulamış ve her iki grupta sklerostin ve Dkk-1 düzeyinde anlamlı düşüş saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda anti-TNF alan grup ve DMARD tedavisi alan grup kendi aralarında ve ayrı ayrı sağlıklı kontrollerle kıyaslandı. Anti-TNF alan grup ve DMARD alan grup arasında serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Anti-TNF alan grupla sağlıklı kontrol arasında sklerostin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanırken Dkk-1 arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgu bize çalışmalara paralel olarak Dkk-1 in anti-TNF alan grupta baskılanmış olduğunu gösterdi. DMARD tedavisi alan grup sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında ise sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edildi. Bunun sonucunda Anti-TNF tedavisinin etki mekanizmasını daha çok Dkk-1 üzerinden gösterdiğini söyleyebiliriz. İki grup kendi arasında radyolojik değerlendirmeler açısından kıyaslandığında ise Modifiye Larsen ve Modifiye Sharp skorlarının anti-TNF alan grupta anlamlı daha düşük olduğu belirlendi. DEXA değerlendirildiğinde ise özellikle femur boyun ve total sonuçlarında anti-TNF grubu anlamlı olarak daha yüksek kemik kitlesine sahipti. Hastalarımızın uzun süre DMARD tedavisi almalarına ve geç dönemde anti-TNF tedavileri tercih etmelerine rağmen bu grupta radyolojik erozyon skorları daha düşük ve DEXA değerleri daha yüksek bulundu. Anti-TNF grubunda Dkk-1 in baskılanmış olmasının eklem ve kemik erozyonunu azalması ve kemik yapımını artması ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda hastalar anti-TNF alan ve diğer DMARD lar alan grup olarak ayrılmış ve sonuçta iki grup arasında sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir Bunun sebebi hasta sayımızın kısıtlı olması ve birçok hastamızın anti-TNF tedaviye son dönemde başlamış olmaları olabilir. Günümüzde hastanın ilk RA tanısı aldığı anda DMARD tedavisinin başlanması standart bir yöntem haline gelmiştir. Bu sebeple serum sklerostin ve Dkk-1 seviyelerinin kortikostreoid, biyolojik ajan, metotreksat ve diğer hastalık modifiye edici ilaç kullanımından etkilenmesi tedavi gruplarımız arasında serum sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinde anlamlı fark izlenmemesinin sebebi olabilir

Glukokortikoid kullanan hastalarda genellikle kemik yapımının etkilendiği düşünülmektedir, bununla beraber glukokortikoid kullanmayan erken dönem RA'lı hastalarda, osteoklast ile ilişkili artmış kemik rezopsiyonunun on planda olduğu

belirtilmiştir (209). Glukokortikoidlerin kemik kaybı ve kırık riski ile ilişkili olduğu bilinmekle beraber, bazı çalışmalarda glukokortikoid kullanımının erken RA'lı hastalarda kemik döngüsünü azalttığı, kalca ve el KMY kaybını önlediği belirtilmiştir (210, 211). Düşük doz glukokortikoid kullanımının gerekli olduğu durumlarda enflamasyonun optimal kontrolü ile kemik kaybının durdurulabildiği belirtilmiştir (211). RA, kalca ve vertebral kırık riskini glukokortikoid kullanımından bağımsız olarak iki kat arttırmaktadır (212). Gifre ve ark. (213) yaptığı çalışmada 25 RA hastası 12 ay boyunca glukokortikoid tedavisi almış ve sklerostin ve Dkk-1 düzeyleri sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır. Sonuçta en başta yüksek olan Dkk-1 seviyesinde düşüş saptanırken sklerostin seviyesinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Romatoid artrit hastalarında serum Dkk-1 ve sklerostin seviyelerinin hastalığın erken ve geç dönemlerinde farklılık gösterebileceği ve hastalığın progresyonu hakkında fikir verebileceğine ait çalışmalar mevcuttur. Liu ve ark. (214) yaptığı çalışmada 150 erken RA ve 150 geç RA hastası 60 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Erken RA hastaları ve sağlıklı grup arasında Dkk-1 seviyeleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Geç RA ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Geç RA grubunda Dkk-1 düzeyi DAS28, sedim ve CRP ile de korele bulunmuştur.

Serror ve ark. (215) yaptığı çalışmada 813 artritli hasta 2 yıl boyunca izlenmiş ve bu hastaların 694 ü RA tanısı almıştır. RA tanısı alan hastaların Dkk-1 seviyeleri diğer gruba oranla daha yüksek bulunmuştur. 694 RA hastası arasında ise yüksek Dkk-1 seviyelerinin radyolojik progresyonla korele olduğu belirtilmiştir. Sonuçta romatoid artrit erken fazlarında Dkk-1'in araştırılmasının agresif destrüktif hastalıkla seyredecek hastalarda prognoz ve tedaviye cevabın öngörülmesinde yardımcı olabileceği vurgulanmıştır. Juarez ve ark. (216) yaptığı çalışmada 12 erken RA, 8 remisyonda RA ve 9 artritli hastanın sinovyal biyopsisi yapılmış ve RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş. Erken RA ve geç RA arasında fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda RA hastalarında serum sklerostin ve Dkk-1 seviyelerinin hastalığın süresi ile korelasyonu saptanmadı. Çalışmamızda erken RA ve geç RA grubunda serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyinde düzeyinde anlamlı fark bulamamızın sebebi hastaların tümünün kortikosteroid, MTX

ve Anti TNF gibi serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyini etkileyecek ilaç kullanıyor olmaları olabilir. Erken-geç RA grubunu oluşturan hasta sayımızın homojen olmaması bir diğer etken olabilir.

Çalışmamızda hastalığın aktivasyon parametreleri, sedim CRP değerleri ve klinik değerlendirmede kullanılan anketler ile serum sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Literatürde bazı çalışmalarda bu değerlerle korelasyon saptanmamıştır. Sklerostin ve Dkk-1 in serum seviyelerinin yüksek seyretmektedir fakat sedim, CRP ve DAS28 ile korelasyonunun aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yine bizim çalışmamızda RA grubunda serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyleri radyolojik skorlar ile korele bulunmadı, fakat DMARD grubu ve anti-TNF grubu arasında radyolojik skorlar açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu. Anti-TNF grubunda erozyon skorları anlamı olarak daha düşük tespit edildi. Hastalarımızın birçoğu geç RA grubunda olması ve erozyon skorlarının yüksek olması bunun sebebi olabilir.

Romatoid Artrit grubunda serum sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri ile DEXA değerleri korele bulunmadı. Bunun sebebi hastalarımızın çoğunlukla osteopeni hastası olması olabilir. Serum sklerostin ve Dkk-1 seviyelerinin RA ile ilişkisini net anlayabilmek için hastalarımızın osteopenik olmasını tercih ettik. RA'da gorulen osteoporozun patofizyolojisi üzerinde artan bilgiler elde edildikce antieroziv tedavileri de kapsayan yeni terapötik konseptlerin ortaya çıkması beklenmektedir.

Serum sklerostin ve Dkk-1 seviyelerinin sağlıklı popülasyonda ve RA grubunda yaş, menapozol durum ve cinsiyet düzeyleri ile korele olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta ve RA grubunda sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri yaş, cinsiyet, menapozal durum, menapoz süresi gibi kemik markerleri ile korele bulunmadı. Rossini ve ark. (217) yaptığı çalışmada 154 postmenapozol RA hastası sağlıklı kontrollerle kıyaslanmış ve serum RA hastalarında Dkk-1 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur ve PTH, DEXA ile korelasyonu saptanmıştır.

Dovjak ve ark. (218) yaptığı çalışmaya 256 geriatrik ve 67 gençkontrol grubu dahil edilmiştir. Geriatrik grupta Dkk-1 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuş ve Dkk-1

düzeyleyler yaşı, osteoporoz ve kalça kırığı ile korele bulunmuştur. Bu grupta erkekler arasında serum Dkk-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Xu ve ark. (219) yaptığı çalışmada 650 postmenapozol kadının sklerostin seviyeleri ölçülmüş ve osteoporoz olan grupta olmayan gruba göre sklerostin seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum sklerostin seviyeleri yaşı, VKI ve D vitamini ile korele bulunmamıştır. Thorson ve ark. (220) yaptığı çalışmada 223 beyaz ve 135 afrikalı zenci üzerinde yaptığı çalışmada zencilerde sklerostin seviyelerinin daha düşük olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta sklerostin ve Dkk-1 seviyelerinin yaşı ile korele olmamasının sebebi yaşı aralığımızın sınırlı olması, geriatik ve genç hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, olabilir. Çalışmaya pre ve postmenapozol kadınlar ve bu grup ile yaşı ile uyumlu erkekler dahil edilmiştir. Çalışmamızda serum sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri cinsiyet ile de korele bulunmadı bunun sebebi genetik faktörler olabilir.

Litaratürde bazı çalışmalarda serum sklerostin düzeyinin D vitamini ile korele olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Garnero ve ark. (221) yaptığı çalışmada 572 postmenapozol kadını 6 yıl boyunca takip etmiş ve yüksek serum sklerostin düzeyi bulunanların DEXA ile belirlenen kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Sklerostin düzeyinin D vitamini ile korelasyonu saptanmamıştır. Dawson ve ark. (222) yaptığı çalışmada ise 270 erkek ve 279 kadın hastanın başlangıç serum sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri ölçülmüş ve bu hastalara 2 yıl boyunca D vitamini desteği ve plasebo tedavisi uygulanmış. 2 yıl sonundaki ölçümlerde D vitamini alan grupta plasebo grubuna oranla Dkk-1 ve sklerostin seviyeleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ahmed ve ark. (223) nın yaptığı çalışmada 60 postmenapozol kadın osteoporoz, osteopeni ve normal kemik mineral yoğunluğu olmak üzere 3 e ayrılmış. Hastaların sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri ölçülmüş ve D vitamini ile korele edilmiştir. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri yüksek bulunmuş fakat hiç bir grupta D vitamini ile korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyi hem RA hem de sağlıklı grupta D vitamini ile korele bulunmadı. Hasta grubunda tüm RA hastalarımızın rutinde günlük Ca/D vitamini tedavisi alıyor ve bu durum korelasyon saptanmamasının sebebi olabilir. Ayrıca her iki grupta D vitamin düzeyi ortalaması normalin altındaydı, yani hastalar ve sağlıklı grubun ortalama D

vitamin düzeyi osteomalazi sınırlarındaydı. Hastaların D vitamini açısından gruplandırılmaması bunun sebebi olabilir.

Romatoid artrit hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan ölçütlerin 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 artrit 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 (224). 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 kullanılmıştır (225).

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 (3).

Çalışmamızda RA hastalarının ESH ve CRP düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Yıldırım ve ark. (226) 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. Bizim çalışmamızda ise DAS28 skoru temelinde hastalık aktivitesi ile ESH ve CR, 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 birçok çalışmada, RA'lı hastalarda günlük yaşam aktivitelerindeki genel disabilite değerlendirmesi Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ile yapılmıştır (227, 228). HAQ skorunun hastalığın aktivitesini yansıttığı ağrılı, şiş ve hassas eklemlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (229). Çetin ve ark. (230) RA'lı hastalarda HAQ skor ortalamasını 0.84 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda HAQ skoru ortalama 0.25 ± 0.09 ; RA'lı hastalarda HAQ skoru ortalama 1.5 ± 0.73 olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 3).

Romatoid Artritte ağrıyı, hastalığı ve yorgunluğu değerlendirmek için VAS skalası kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RA'lı hastalarda VAS ağrı, VAS hasta global değerlendirilme ve VAS doktor global değerlendirme skorlarının ortalama değeri yüksekti ve RA'lı hastaların değerleriyle uyumluydu. RA ve kontrol grupları arasında bu VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Tablo 3).

549 erken RA'lı hasta ile HAQ skoru, DAS28 skoru ve modifiye sharp skoru arasındaki ilişkiyi değerlendiren 5 yıllık prospektif kohort çalışmasında; DAS28 skoru ile modifiye sharp skoru arasında pozitif korelasyon saptadılar. Bu korelasyonun şiş eklem sayısı ve ESH ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Guzman (231) HAQ dizabilite indeksi, DAS28 skoru ve modifiye sharp skorunu kullanarak 378 erken RA ile yaptığı 9 yıllık prospektif kohort çalışmasında; hastalığın başlangıcında fonksiyonel kapasitenin daha çok hastalık aktivitesinden etkilendiği, hastalık ilerledikçe radyolojik hasarın da etkili olduğunu saptadılar.

İdeal bir 'hastalık göstergesi' hastalık seyrini değiştirebilen ilaç alan hastalarda bile devam eden aktif inflamasyonu yansıtabilmelidir. Bundan dolayı sklerostin ve Dkk-1 in özellikle henüz herhangi bir tedavi almamış erken RA'lı hastalarda daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. Sklerostin ve Dkk-1 in hastalık aktivitesini, radyografik progresyonu yansıtabilir, agresif destrüktif hastalığın ve osteoporozun önceden tespit edilmesi için faydalı bir marker olabilir. Ayrıca sklerostin ve Dkk-1 antikoru ile RA da osteoporoz için yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilir ve kemik yapımının artırılması sağlanabilir.

Bu vaka-kontrol çalışmasının amacı RA'lı hastalarda serum sklerostin ve Dkk-1 düzeylerini araştırmak, sklerostin ve Dkk-1'in diğer hastalık aktivasyon parametreleri ile olan ilişkisini değerlendirmektir. Hastalar anti-TNF alan ve DMARD alan grup olarak ikiye ayrıldı ve anti-TNF tedavinin sklerostin ve Dkk-1 düzeyi üzerine etkisini araştırıldı. Çalışmamızın bulgularına dayanarak şu sonuçlar çıkarılabilir. Serum sklerostin ve Dkk-1 düzeyi RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. DMARD alan ve anti-TNF alan grup arasında sklerostin ve Dkk-1 seviyeleri açısından anlamlı fark yoktur. Anti-TNF alan grupta erozyon skorları daha düşük ve KMY ölçümleri daha yüksektir. Anti-TNF alan grupta Dkk-1 düzeyleri baskılanmıştır. Sonuçta olarak Sklerostin ve Dkk-1 düzeyleri RA da osteoporoz etyopatogenezinde ve eklem hasarında önemli rol almaktadır ve nötralizasyonları RA da eklem hasarı ve osteoporozun durdurulması için yeni bir yaklaşım olabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Dellhag B, Hosseini N, Bremell T, Ingvarsson PE. Disturbed grip function in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2624-33.
2. Goronzy JJ, Weyand MC. Rheumatoid arthritis: Epidemiology, pathology and pathogenesis. Klippel JH (editor). *Primer on the rheumatic diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation, 1997: 155-161.
3. Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Öncü Basımevi, 2000; 1549-1576.
4. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Kopman WJ (editor). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 617-623
5. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 231-237.
6. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos In* 2011; 22: 421-433.
7. Sen M. Wnt signalling in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 708-713.
8. Johnson ML, Kamel MA. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 376-382.
9. 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.
10. Fuchs HA, Sargent JS. Rheumatoid arthritis: The Clinical Picture. Koopman WJ (ed): *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. 13. Ed. Williams and Wilkins, 1997: 1041-1070.
11. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 130-136.

12. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. (eds). İç Hastalıkları 2012; 419-3: 2497-2505.
13. O'Dell JR. Romatoid Artrit. Goldman L, Ausiello D, Ünal S. (Eds) Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; 2011; 341-7: 2003-2014.
14. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 707-722.
15. Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 995-1000.
16. Dilşen N. Romatoid Artrit. Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzenin F. Kaysı A. Ökten A (eds). İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007; 581-7: 2709-2724.
17. Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. Am Fam Physician 2003; 68: 1821-1823.
18. Gordon DA, Silman AL. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Third edition. Philadelphia: Mosby, 2003: 765-780.
19. Huizinga TW. Genetics in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17: 703-716.
20. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1978; 298: 869-871.
21. Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4: 265-272.
22. Demirel P. El Antropometrik Ölçümleri ve El Kavrama Kuvvetinin Farklı Spor Branşlarında Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
23. Grabiner MD, Rasch PJ. Kinesiology and Applied Anatomy. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989; 151-168.

24. İnce Parpucu T. Sağlıklı Bireylerde El Bileği Çevre Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesinde Dijital El Dinamometresinin Etkinlik ve Güvenirliğinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
25. Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 28-37.
26. Zhang Y, Niu J, Kelly MH, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1021-1027.
27. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 513-537.
28. Stamm T, Mathis M, Aletaha D, Kloppenburg M, Machold K, Smolen J. Mapping hand functioning in hand osteoarthritis: Comparing self-report instruments with a comprehensive hand function test. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1230-1237.
29. Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-6.
30. Milkuls TR, Jerhan JR. Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Risk of Rheumatoid Arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 83-91.
31. Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* 2000; 1928-1937.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. Budh M, Emery P. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10.
37. 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.
38. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). *Romatoid Artrit 1*. Baskı, İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti, 2003.
39. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002; 29: 65: 39-43.
40. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpetery A, Koch AE. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 299-306.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996; 87: 1153-1155.
45. 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.

46. 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.
47. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Edwards JC,. Giant cells in arthritic synovium. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 182-185.
48. Marone G. Mast cells in rheumatic disorders: mastermind or workhouse? *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 245-249.
49. 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.
50. Harris ED, DiBona DR, Krane SM. A mechanism for cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Trans Assoc Am Physicians* 1970; 83: 267-276.
51. Mohr W, Wessinghage D. The relationship between polymorphonuclear granulocytes and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1978; 37: 81-86.
52. Dai SM, Shan ZZ, Xu H, Nishioka K. Cellular targets of interleukin-18 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1411-1418.
53. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-495
54. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14: 224-230.
55. Kitamura T, Murase T, Hashimoto J, Tomita T, Arimitsu S, Yoshikawa H, et al. Radiographic study on the pattern of wrist joint destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 353-9
56. Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 235.

57. 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.
58. Chomarat P, Rissoan MC, Pin JJ, Banchereau J, Miossec P. Contribution of IL-1, CD14, and CD13 in the increased IL-6 production induced by in vitro monocytesynoviocyte interactions. *J Immunol* 1995; 155: 3645-3652.
59. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 289-295.
60. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 19-27.
61. 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.
62. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 784-795
63. Reiter MF, Boden SD. Inflammatory disorders of the cervical spine. *Spine* 1998; 23: 2755-2766.
64. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, Gelb DE, Anderson PA, Frank L, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J* 2004; 329-34.
65. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Bjor nJ, Beckenbaugh RD, Weyand CM. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1311-1319
66. Heywood AWB, Meyers OL. Rheumatoid arthritis of the thoracic and lumbar spine. *J Bone Joint Surg Br* 1986; 68: 362-368.
67. Bresnihan B, Roux-Lombard P, Murphy E, Kane D, FitzGerald O, Dayer JM. Serum interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 726-729.

68. Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (Ed). Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002:8-55.
69. 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.
70. 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.
71. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-146.
72. Horton MR. Rheumatoid Arthritis associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004; 45: 429-440.
73. Clair EW, Rice JR, Synderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2035-2038.
74. Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1829-1837.
75. Akil M, Amos RS. Rheumatoid Arthritis –I: Clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-590.
76. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinik Belirtileri ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji* 2009; 2: 1-11.
77. Pedersen LM, Nordin H, Svenson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 189-192.
78. Bowman SJ. Hematological Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Scan J Rheumatol* 2002; 31: 251-259.
79. Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 19-27.

80. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Seventh edition, Elsevier, 2005: 1043-1076.
81. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18: 631-645.
82. 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.
83. Sim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 154-155.
84. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-3112.
85. Ursum J, Britsemmer K, van Schaardenburg D, Lips PT, Dijkmans BA, Lems W. High prevalence of vertebral deformities in elderly patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1512-1513.
86. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 407-413.
87. Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 225-233.
88. Bejarano V, Hensor E, Green M, Haugeberg G, Brown AK, Buch MH, et al. Relationship between early bone mineral density changes and long-term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 66-70.
89. de Rooy DP, Kälvesten J, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Loss of metacarpal bone density predicts RA development in recent-onset arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1037-1041.

90. Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy Study Group. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 128.
91. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1293-1297.
92. Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 235.
93. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1287-1293.
94. Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1952-1958.
95. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, Forrest KY, Zmuda JM, Pahor M, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1088-1095.
96. Charatchoenwiththaya N, Khosla S, Atkinson EJ, McCready LK, Riggs BL. Effect of blockade of TNF- α and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 724-729.
97. Polzer K, Joosten L, Gasser J, Distler JH, Ruiz G, Baum W, et al. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 284-290.
98. Güler-Yüksel M, Allaart CF, Watt I, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Schaardenburg D, et al. Treatment with TNF- α inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 1256-1262.
99. Axmann R, Herman S, Zaiss M, Franz S, Polzer K, Zwerina J, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1603-1609.
100. Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 210.

101. Nusse R, Varmus HE. Wnt genes. *Cell* 1992; 69: 1073-1087.
102. Ilyas M. Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development. *J Pathol* 2005; 205: 130–144.
103. Coudreuse D, Korswagen HC. The making of Wnt: new insights into Wnt maturation, sorting and secretion. *Development*, 2007; 134: 3-12.
104. Hausmann G, Bänziger C, Basler K. Helping Wingless take flight: how WNT proteins are secreted. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8; 331-336.
105. Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene* 2006; 25: 7461-7468.
106. Komekado H, Yamamoto H, Chiba T, Kikuchi A. Glycosylation and palmitoylation of Wnt-3a are coupled to produce an active form of Wnt-3a. *Genes Cells* 2007; 12; 521-534.
107. Kitajewski J, Mason J, Varmus HE. Interaction of Wnt-1 proteins with the binding protein in BiP. *Mol Cell Biol* 1992; 12; 784-790.
108. Ching W, Nusse R. A dedicated Wnt secretion factor. *Cell* 2006; 125: 432-433.
109. Kritikou E. Membrane trafficking: endurance of the weakest signal. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008. 9; 742-743.
110. Wend P, Holland JD, Ziebold U, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21: 855-863.
111. Ken M, Cadigan, Liu I.Y. 2006. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci*, 119; 395-402.
112. Chen X, Yang J, Evans PM, Liu C. Wnt signaling: the good and the bad. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2008; 40; 577-594.
113. Prunier C, Hocevar BA, Howe, PH. Wnt signaling: physiology and pathology. *Growth Factor* 2004; 22; 141-150.
114. Huelsken J B, Rens J. The Wnt signalling pathway. *J Cell Sci* 2002; 115; 3977-3978.

115. Miller JR. Wnt signal transduction. *The Cancer Handbook Chapter*. 2003; 14: 195-208.
116. Kohn AD, Moon RT. Wnt and calcium signaling: beta-catenin-independent pathways, *Cell Calcium* 2005; 38: 439-446.
117. Kühl M, Sheldahl LC, Park M, Miller JR, Moon RT. The Wnt/Ca²⁺ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape. *Trends Genet* 2000; 16: 279-283.
118. Lustig B, Behrens JJ. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development, *Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 199-221.
119. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008; 4: 68-75.
120. Fanto M, McNeill HJ. Planar polarity from flies to vertebrates. *Cell Sci* 2004; 117: 527-533.
121. Kawano Y, Kypta RJ. Secreted antagonists of the Wnt signaling pathway. *Cell Sci* 2003; 116: 2627-2634.
122. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17: 9-26.
123. Daoussis D, Andonopoulos AP, Liossis SN. Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG axis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 369-383.
124. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156-163.
125. Goldring SR, Goldring MB. Eating bone or adding it: the Wnt pathway decides. *Nat Med* 2007; 13: 133-144.
126. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina j, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 592-597.
127. Yongwon C, Joseph RA, Michael JT. Promising bone-related targets for rheumatoid arthritis therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 543-548.

128. Rabelo Fde S, da Mota LM, Lima RA, Lima FA, Barra GB, de Carvalho JF, Amato AA. The Wnt signaling pathway and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 207-210.
129. Walsh MC, Kim N, Kadono Y, Rho J, Lee SY, Lorenzo J, Choi Y. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 33–63
130. Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27: 265–271.
131. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004; 22: 233–241.
132. Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 968–975.
133. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998; 152:943–951.
134. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000; 106: 1481–1488.
135. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 282–290.
136. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, Condon KW, Iwata K, Burr DB, Gravallesse EM. Osteoblast Function is Compromised at Sites of Focal Bone Erosion in Inflammatory Arthritis. *J Bone Miner Res. J Bone Miner Res* 2009; 24: 1572-1585.
137. Williams BO, Insogna KL. Where Wnts went: the exploding field of Lrp5 and Lrp6 signaling in bone. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 171–178.
138. Guo X, Day TF, Jiang X, Garrett-Beal L, Topol L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling is sufficient and necessary for synovial joint formation. *Genes Dev* 2004; 18: 2404–2417.

139. Cheng H. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs) *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1544–1552.
140. Zwerina J. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 277–290.
141. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 860–869.
142. Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, Roman Roman S, Suc-Royer I, Vayssière B, et al. Deletion of a single allele of the *Dkk1* gene leads to an increase in bone formation and bone mass. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 934–945.
143. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 578–588.
144. Miao CG, Yang YY, He X, Li XF, Huang C, Huang Y, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling. *Cell Signal* 2013; 25: 2069-2078.
145. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbial Scand* 1940; 17: 122-188.
146. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am* 1987; 13: 545-568.
147. Rantapaa-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.
148. 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.
149. 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.
 150. Oncel S, Peker O, Goğuş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular Ertenli İ (ed). Prospect Tıp Dergisi. Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2003; 5: 3.
 151. Gümüşdis G. Bağ dokusu hastalıkları: romatolojik hastalıklarda radyoloji Üstün E (Ed). Klinik Romatoloji, İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 170-174.
 152. Goksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım AŞ, 2002: 422-449.
 153. 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.
 154. 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.
 155. 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.
 156. 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.
 157. 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.
 158. Pinals R, Masi A, Larsen R. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-1315.

159. Duruöz T. Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi. Antalya: 1.Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, 2006: P-019.
160. Angın A. Romatoid artritli hastalarda osteoprotgerin (OPG) ve nükleer faktör kapanın reseptör aktivatörünün ligand (RANKL) düzeyleri. Uzmanlık Tezi. Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005: 14-17.
161. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American College of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-738.
162. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 1996; 23: 23-30.
163. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 3-8.
164. Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 11949; 40: 659-682.
165. Kellgreen JH, Lawrence CS. Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 16: 485-493, 1957. Sharp JT. Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 221-229.
166. Bellamy N. Principles of outcome assessment. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Toronto: Mosby, 2003: 21-30.
167. Smolen JS, Breedveld FC, Schitt MH. Asimplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 244.
168. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised critreria fort he classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
169. Andresen EM, Meyers AR. Health-related quality of life outcomes measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000; 81: 30-45.

170. American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498-502.
171. Ceceli E, Öken Ö, Kısaoğlu S. Romatoid artritte Keitel fonksiyonel indeksi. *Fiziksel Tıp* 2000; 3: 131-134.
172. De Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: arheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 878–883.
173. Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM* 2005; 72: 1037-1047.
174. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
175. 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; 6541.
176. Lann RFJM, Jansen TLThA, Van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38: 6-12.
177. O'Dell JR. Is there a role for antibiotics in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 279-282.
178. 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.
179. Vega D, Petragalli A, Fernandez D, Ellena J. Polymorphism on leflunomide: Stability and crystal structures. *J Pharm Sci* 2006; 95: 1075-1083.
180. 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.

181. Johnsen AK, Schiff MH, Mease Pj, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, et al. Coparison of 2 Doses of Etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: A randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006; 33: 659-664.
182. 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.
183. Navarro-Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 20: 5113.
184. Ertenli İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 60-64.
185. Lundquist L. Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 2007; 24: 333-345.
186. 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
187. 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.
188. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthrhritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 470-475.
189. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patients outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
190. Gökçe-Kutsal Y, Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri, Ed: Gökçe-Kutsal Y, Osteoporoz, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 103-124.
191. Bağış S, Camdeviren H, Şahin G, Bölgen-Çimen Ö. Osteoporoz RiskSorgulama Formunun DEXA Ölçümü Yapılacak Hastaları Ayırdetmede Kullanımı. *Osteoporoz Dünyasından* 2003; 9: 96-99.

192. Öncel S. Diğer periferik eklem osteoartritleri. Sarıdoğan M,ed. Tanıdan Tedaviye Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 163-173.
193. Larsen A. How to apply larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long term studies. *J Rheumatol* 1995; 22: 1974-1975.
194. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1: 1036-1038.
195. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26-34.
196. Demirel AÇ, Sezgin M, Karaca C, Kanık EA, Çınar C, Çakçı A. Romatoid artritli hastalarda osteoporoz ve risk faktörleri Department of Physical Therapy and Rehabilitation. Ankara: SSK Ankara Education Hospital Press, 2008.
197. Laan RF, Riel PL, Putte L. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 826-832.
198. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Peeters AJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 1508-1512.
199. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Orsolini G, Gatti D. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 77-83.
200. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang YW, Rosol TJ, Shaughnessy JD. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood* 2009; 113: 517-525.
201. Marenzana M, Vugler A, Moore A, Robinson M. Effect of sclerostin-neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 125.

202. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 170-177
203. Agnes S, Harjit PB, Antal-Szalmas, Szekanez P, FitzGerald Z, Oliver M. Wnt Pathway Inhibitors In Patients With Psoriatic And Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF Therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64: 144-149.
204. Wehmeyer C, Stratis A, Pap T, Dankbar B. The Role of the WNT inhibitor sclerostin in rheumatoid arthritis Bone/cartilage biology *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 21.
205. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1495-1499.
206. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Watt I, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Schaardenburg D, et al. Treatment with TNF-a inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18: 1256-1262.
207. Wang SY, Liu YY, Ye H, Guo JP, Li R, Liu X, Li ZG. Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 821-827.
208. Mie Jin Lim, Seong Ryul Kwon, Kwoon Joo, Min Jung Son, Shin-Goo Park, and Won Park Early effects of tumor necrosis factor inhibition on bone homeostasis after soluble tumor necrosis factor receptor use. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 807–813.
209. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1287-1293.
210. Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B, Brismar K, Hafstrom I; Better Anti-Rheumatic PharmacO Therapy Study Group. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther* 2008;10: 128.

211. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1293-1297.
212. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-3112.
213. Gifre L, Ruiz-Gaspà S, Monegal A, Nomdedeu B, Filella X, Guañabens N, Peris P. Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signalling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. *Bone* 2013; 57: 272-276.
214. Liu YY, Long L, Wang SY, Guo JP, Ye H, Cui LF, Yuan GH, Li ZG. Circulating Dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1407-1412.
215. Seror R, Pavy S, Thierry S, Alain S, Xavier M, Corinne MR. Abstract. Supplement Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France, *Arthritis & Rheumatism* 2012: 64.
216. Juarez M, Toellner DS, Yeo L, Raza K, Buckley C, Filer A, Differential expression of DKK1 in synovial fibroblasts from patients with resolving and early rheumatoid arthritis. Pre-disease—What happens before diagnosis? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 24.
217. Rossini M, Viapiana O, Zanotti R, Tripi G, Perbellini O, Idolazzi L, Bonifacio M, Adami S, Gatti D. Dickkopf-1 and sclerostin serum levels in patients with systemic mastocytosis. *Calcif Tissue Int* 2015; 96: 410-416.
218. Dovjak P, Dorfer S, Föger-Samwald U, Kudlacek S, Marculescu R, Pietschmann P. Serum levels of sclerostin and dickkopf-1: effects of age, gender and fracture status. *Gerontology* 2014; 60: 493-501.
219. Xu XJ, Shen L, Yang YP, Lu FR, Zhu R, Shuai B, et al. Serum sclerostin levels associated with lumbar spine bone mineral density and bone turnover markers in patients with postmenopausal osteoporosis. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 2480-2484.

220. Thorson S, Prasad T, Sheu Y, Danielson ME, Arasu A, Cummings SR, Cauley JA. Sclerostin and bone strength in women in their 10th decade of life. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 2008-2016.
221. Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 489-494.
222. Dawson-Hughes B, Harris SS, Ceglia L, Palermo NJ. Effect of supplemental vitamin D and calcium on serum sclerostin levels. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170: 645-650.
223. Ahmed SF, Fouda N, Abbas AA. Serum dickkopf-1 level in post menopausal females: correlation with bone mineral density and serum biochemical markers. *J Osteoporos* 2013; 2013: 460210.
224. Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics-a necessary development? *Rheumatology* 2000; 39: 2-5.198.
225. Küçükdeveci AA, Şahin 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.
226. Yıldırım K, Karatay S, Melikoğlu MA, Güreser G, Uğur M, Şenel 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.
227. Cheng Y, Macera CA, Davis DR, Ainsworth BE, Troped PJ, Blair SN. Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor? *J Clin Epidemiol* 2000 1; 53: 315-322.
228. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battie MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheu* 1995; 38: 539-546.
229. Urquhart DM, Soufan C, Teichtahl AJ, Wluka AE, Hanna F, Cicuttini FM. Factors that may mediate the relationship between physical activity and the risk for developing knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 203.

230. Çetin E, Çağlar N, Örnek GT, Özgönel L, Burnaz Ö, Tütün Ş. Romatoid Artritli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler ve Medikal Tedavi. İstanbul Tıp Derg - İstanbul Med J 2010; 11: 154-158.
231. Guzman J. Rehabilitation of patients with rheumatic disease. Braddom RL (Ed). Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 769-782.



6. EKLER

Ek:1

Aydınlatılmış (Bilgilendirilmiş). Onam Formu Örneği

Hekimin Açıklaması

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 kısalmış ve geri dönüşü olmayan bir şekilde elin fonksiyonları bozulur. El bileği ve parmaklar eski hareketlerini yapamaz hâle gelirler. RA'da omurgalar, diz, ayak 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 romatoid artrit tanısı, takip ve prognozu açısından kontrol amaçlı rutin istenen tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, romatoid faktör, C-reaktif protein, sklerostin, dickkopf-1, biyokimyasal tetkikler ile el grafilerine bakılacaktır. Hastaların osteoporoz açısından DEXA sı çekilecektir. 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 Zeynep SARICAN AYDEMİR ile telefonla irtibat (05076898514) 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 kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı-soyadı, ünvanı:

İmza:

Romatoid artrit hastalarında DKK-1 (dickkopf-1). ve sklerostin düzeylerinin belirlenmesi ve klinik korelasyonu:

Adı Soyadı: Yaşı: Cinsiyeti:

Tel: Dosya No:

Hastalık süresi (yıl):

Menapoz süresi (yıl):

Boy: Vücut ağırlığı: BMI:

Kullandığı ilaçlar ve süresi (güncel tedavisi):

Sabah tutukluğu (dakika):

Geçen hafta içersindeki ağrı şiddeti (VAS):

0 10

Halsizlik yorgunluk (VAS):

0 10

Hastanın global değerlendirmesi (VAS):

0 10

Hekimin global değerlendirmesi (VAS):

0 10

Şiş eklem sayısı (28):

Hassas eklem sayısı (28):

DAS28:

ESR:

CRP:

RF:

AST:

ALT:

ALP:

Ca:

P:

D vitamini:

PTH:

TSH:

Üre:

Kreatinin:

Hgb:

Htc:

Sklerostin: Dickkopf-1 (Dkk-1):

Anti-CCP:

DEXA:

L1-L4: L2-L4 Femur boyun:

FemurTotal:

Larsen skoru (0-120) :

Modifiye sharp skoru (0-280) :

Ek-3.

NHP 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 güçlüğüüm 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 | ----- | ----- |

Ek :2

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ).

SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

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

7. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Tarsus'ta doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Tarsus'ta tamamladım. 2008 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2010 yılında Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimine başladım.

