



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ KAN
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR (VEGF) - HYPOXIA INDUCIBLE
FACTOR 1 ALPHA (HIF-1 ALPHA)
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE
YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSA DÖNMEZ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. GÜLNUR TAŞÇI BOZBAŞ

AYDIN-2022

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ KAN
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR (VEGF) - HYPOXIA INDUCIBLE
FACTOR 1 ALPHA (HIF-1 ALPHA)
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE
YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSA DÖNMEZ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÜLNUR TAŞÇI BOZBAŞ

AYDIN-2022

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-21007** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini eksik etmeyen bilgisini paylaşarak çoğaltan mesleki beceri ve meslek ahlakı konusunda örnek aldığım, öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum, tez çalışması ve yazım aşamasında bana yol gösteren, değerli hocam Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Sayın Doç. Dr. Gülnur Taşçı Bozbaş'a

Uzmanlık eğitimim süresince bir aile gibi olduğumuz eğitimimde usta çırak ilişkisini benimseten bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan keyif alan sevgili hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülcan Gürer'e, Sayın Prof. Dr. Yasemin Turan'a, Sayın Doç. Dr. Elif Aydın'a, Sayın Doç. Dr. Yasemin Özkan'a, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Engin Taştaban'a

Berber çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize, servis ve polikliniğimizde görevli sekreter ve personellerimize

Eğitim sürem boyunca desteğini bir an olsun esirgemeyen zorlukları aşmamda her zaman destekçim olan sevgili eşim Dr. Nur Aycan Dönmez'e,

Beni bu günlere getiren desteklerini hep hissettiğim hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime

ÇOK TEŞEKKÜR EDERİM

Dr. Musa Dönmez

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
EKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.1.1. Genetik	3
2.1.1.2. Çevresel Etmenler	5
2.1.1.3. Mikrobiyota	6
2.1.1.4. Cinsiyet ve Hormonlar.....	6
2.1.1.5. Otoantikörler.....	7
2.1.2. Histopatoloji	7
2.1.3. Romatoid Artrit'te Hipoksi.....	8
2.1.3.1. HIF-1 Alfa	10
2.1.4. Romatoid Artritte Anjiogenez	13
2.1.5. Anjiogenezde Rol Alan Sitokin ve Kemokinler	13
2.1.6. Anjiogenezde Ekstraselüler Matriks ve Hücre Adhezyon Molekülleri.....	14
2.1.7. Sinoviyal Anjiogenezin Regülasyonu	15
2.1.7.1. Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF).....	16
2.1.7.2. Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörleri	17
2.1.7.3. Vasküler Endotelial Growth Faktör ve Reseptörlerinin Biyolojisi.....	18

2.1.8. Klinik Bulgular	20
2.1.8.1. Eklem Tutulumu	21
2.1.8.1.1. El- El Bilek Eklemleri	21
2.1.8.1.2. Dirsek Eklemi	22
2.1.8.1.3. Omuz Eklemi	22
2.1.8.1.4. Kalça Eklemi	22
2.1.8.1.5. Diz Eklemi	23
2.1.8.1.6. Ayak ve Ayak Bileği Eklemleri	23
2.1.8.2. Eklem Dışı Bulgular	23
2.1.8.2.1. Cilt Tutulumu	23
2.1.8.2.2. Hematolojik Tutulum	24
2.1.8.2.3. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	24
2.1.8.2.4. Pulmoner tutulum	24
2.1.8.2.5. Kardiyak Tutulum	25
2.1.8.2.6. Göz Tutulumu	25
2.1.8.2.7. Nörolojik Tutulum	25
2.1.8.2.8. Renal Tutulum	26
2.1.8.2.9. Romatoid Vaskülit	26
2.1.8.2.10. Maligniteler	26
2.1.8.2.11. Felty Sendromu	26
2.1.9. Laboratuvar ve Otoantikorlar	26
2.1.9.1. Romatoid Faktör(RF)	27
2.1.9.2. Anti-Siklik Sitrüline Peptid (Anti-CCP)	27
2.1.9.3. C-Reaktif Protein (CRP)	27
2.1.9.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	28

2.1.10. Romatoid Artrit'te Görüntüleme	28
2.1.10.1. Konvansiyonel Radyografi	28
2.1.10.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	28
2.1.10.3. Ultrasonografi(USG)	29
2.1.11. Hastalık Aktivitesi ve Remisyon Kriterleri	29
2.1.11.1. Hasta-Hekim Global Hastalık Aktivitesi.....	29
2.1.11.2. DAS28	29
2.1.11.3. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI).....	29
2.1.12. Yanıt ve Remisyon Kriterleri	30
2.1.12.1. ACR Yanıt Kriterleri	30
2.1.12.2. EULAR Yanıt Kriterleri	30
2.1.13. Romatoid Artrit'te Tedavi Yaklaşımları	30
2.1.13.1. Romatid Artrit Hastalarında Tedavi Seçenekleri	32
2.1.13.1.1. Glukokortikoidler	32
2.1.13.1.2. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar	32
2.1.13.1.2.1. Metotreksat	32
2.1.13.1.2.2. Leflunomid	33
2.1.13.1.2.3. Sülfasalazin.....	33
2.1.13.1.2.4. Hidroksiklorokin.....	34
2.1.13.1.3. DMARD Kombinasyonları	34
2.1.13.1.4. Romatoid Artrit Biyolojik Tedavi Seçenekleri.....	35
2.1.13.1.5. Anti TNF Biyolojik Ajanlar	35
2.1.13.1.5.1. TNF'nin Vücuttaki Etkileri	35
2.1.13.1.5.2. Etanercept (ETN).....	37
2.1.13.1.5.3. İnfliksımab (IFX).....	37

2.1.13.1.5.4. Adalimumab (ADA).....	37
2.1.13.1.5.5. Golimumab (GOL)	37
2.1.13.1.5.6. Sertolizumab Pegol (CTZ).....	37
2.1.13.1.6. Diğer Biyolojik Ajanlar	38
2.1.13.1.6.1. Abatacept (ABA).....	38
2.1.13.1.6.2. Rituksimab (RTX)	38
2.1.13.1.6.3. Tosilizumab (TOCI)	39
2.1.13.1.6.4. Anakinra (ANA).....	39
2.1.13.1.6.5. Tofasitinib.....	39
2.1.13.1.6.5.6. Barisitinib	40
2.1.13.1.7. Romatoid Artritte Biyolojik Ajan Kullanım Önerileri	40
2.1.13.1.8. Biyolojik Ajan Tedavisinden Dikkat Edilecek Hususlar.....	41
2.1.13.1.8.1. Enfeksiyonlar.....	41
2.1.13.1.8.2. Viral Hepatitler	41
2.1.13.1.8.3. Malignite.....	42
2.1.13.1.8.4. İmmünite.....	42
2.1.13.1.8.5. Kalp Yetmezliği.....	42
2.1.13.1.8.6. Demiyelizan Patolojiler	43
2.1.13.1.8.7. Tüberküloz (TBC)	43
2.1.13.1.8.8. Aşılama.....	43
2.1.13.1.8.9. Gebelik	43
2.1.13.1.8.10. Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları	45
2.1.13.1.8.11. İnfüzyon Reaksiyonları.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. Vasküler Endotelial Growth Faktör Ölçümü.....	47

3.1.1. Standartların hazırlanması	47
3.1.2. Ölçüm yöntemi	48
3.2. Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör 1 A Ölçümü.....	49
3.2.2. Standartların hazırlanması	49
3.2.3. Ölçüm yöntemi	49
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA.....	62
ÖZET	70
ABSTRACT	74
KAYNAKLAR.....	78
EKLER	86

TABLO DİZİNİ

Tablo I. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri	21
Tablo II. ACR Yanıt Kriterleri	30
Tablo III. Aktivasyon Ölçekleri	30
Tablo IV. Romatoid Artrit Tedavisinde Kötü Prognoz Kriterleri	32
Tablo V. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Ajanların Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması	35
Tablo VI. Romatoid Artrit Hastaları İle Kontrol Grubunun Demografik Verileri Karşılaştırılması.....	53
Tablo VII. Romatoid Artrit Hastalarının Klinik Özellik Parametreleri	54
Tablo VIII. Romatoid Artrit Hastalarının Serum Örneklemesi Sırasında Kullandığı İlaçlar ..	55
Tablo IX. Romatoid Artrit Hastalarının Hastalık Aktivitesi	55
Tablo X. Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Ve Sağlıklı Kontrol Grubunda, Serum HIF-1 A Ve Serum VEGF Düzeylerinin Karşılaştırılması	55
Tablo XI. HIF-1 A Düzeyinin Çeşitli Klinik Parametreler İle Korelasyonu.....	56
Tablo XII. VEGF Düzeyinin Çeşitli Klinik Parametreler İle Korelasyonu	57
Tablo XIII. VEGF Düzeylerinin Bazı Demografik Özelliklerle Korelasyonu	57
Tablo XIV. HIF-1 A Düzeylerinin Bazı Demografik Özelliklerle Korelasyonu	58
Tablo XV. Romatoid Artrit Hastalarının Hastalık Süresine Göre VEGF Ve HIF-1 A Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	58
Tablo XVI. Romatoid Artrit Hastalarının Kullandığı İlaça Göre VEGF Ve HIF-1 A Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	58
Tablo XVII. Romatoid Artrit Hastaları Arasında Bazı Klinik Parametreler, Demografik Veri, Laboratuvar Sonuçlarının Ve Das 28 Değeri -Raqol Ölçeği Sonuçları İle İlişkisi	61

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Romatoid artrit sinovyumunda kondrositlerdeki inflamasyon yolağı ve oluşan pannus yapısı	8
Şekil 2. NFκB kaskadı ve HIF yolu arasındaki etkileşim	10
Şekil 3. HIF-1 α aktivasyonunda rol oynayan moleküller	12
Şekil 4. Romatoid Artrit'ten etkilenmiş eklemin artroskopi ile doğrudan görüntülenmesi	15
Şekil 5. VEGF A molekülünün protein yapısı	17
Şekil 6. TNF-α'nın inflamasyon oluşumundaki etkisi	37
Şekil 7. VEGF değerlerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.....	59
Şekil 8. HIF -1 A değerlerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Rheumatology
ADA	: Adalimumab
ADAMTS	: A Disintegrin - Metalloproteinase with Thrombospondin motifs
AFP	: Alfa Feto Protein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Angpt-2	: Anjiopoetin-2
ASIC1a	: Aside Duyarlı İyon Kanalı
CCP	: Siklik Sitrüline Peptid
Csdmard	: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
CTAP-3	: Bağ Dokusu Aktive Edici Protein -3
CTLA-4	: Cytotoxic Tlymphocyte protein 4
CTZ	: Sertolizumab Pegol
DAG	: Diaçil Gliserol
DAS28	: Disease Activity Score 28
DİF	: Distal İnterfalangiyal
EBV	: Ebstein-Barr Virus
ELİSA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
ELR	: Glutamyl-Leucyl-Arginyl
EMA	: European Medicines Agency
ENA78	: Epitelyal Nötrofil Aktive Edici Protein -78
EPO	: Eritropoietin
ETN	: Etanercept
EULAR	: European League Against Rheumatism
FDA	: Food and Drug Administration

FIH1	: HIF-1 α İnhibitor
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GLUT-1	: Glukoztransporter 1
GOL	: Golimumab
HBV	: Hepatit B Virüsü
HDAC	: Histon Deasetilaz
HIF- 1 α	: Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha
HLA	: Human Lökosit Antijen
HQ	: Hidroksiklorokin
HRE	: Hypoxia-Response Elements
IFX	: İnfiliksimab
Ig	: İmmünglobulin
IGRA	: İnterferon Gama Salınım Testi
İ3P	: İnozitol 3 Fosfat
JAK	: Janus Kinaz
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangial
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Naturel Killer
NO	: Nitrik Oksit
PAD	: Peptidil Arjinin Deaminaz

PADI-4	: Protein-argininedeiminase type-4
PcTx-1	: Psalmoz toksin-1
PECAM-1	: Platelet Endotelial Hücree Adhezyon Molekölü -1
PEG	: Polietilenglikol
PG	: Prostaglandinler
PGK-1	: Fosfolizierat kinaz-1
PHD	: Prolyl Hydroxylase Domain Protein
PI2P	: Fosfatidil İnozitol 2 Fosfat
PIF	: Proksimal İnterfalangial Eklem
PMR	: Polimiyalji Romatizma
PolyIC	: Polyinosinic-Polycytidylic Acid
PPD	: Tüberküloz Cilt Testi
PPO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PTPN11	: Protein tirozin fosfataz Nonreseptör Tip 11
RA	: Romatoid Artrit
RAQOL	: Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği
RAS	: Retikuloendotelial Sistem
RF	: Romatoid Faktör
RS3PE	: Remittant Simetrik Seronegatif Sinovit Pitting Ödem
SDAI	: Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi
STAT4	: Signal Transducer And Activator Of Transcription 4
STIR	: Short Tau Inversion Recovery
sVCAM-1	: Solubl Vasküler Hücree Adezyon Molekölü -1
TGF-α	: Transforme edici büyüme faktörü
TGF-β	: Transforming Growth Factor β

TLAR	: Turkish League Against Rheumatism
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNFAIP3	: Tumor Necrosis Factor Alpha-İnduced Protein 3
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörleri
TRASD	: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analogue Scale
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü 1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VRAP	: VEGFR İlişkili Protein

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Olgu Rapor Formu.....	86
Ek 2. Etik Kurul Onay Formu.....	89



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA), kıkırdak ve kemik hasarı ile seyreden, kronik sistemik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda toplumun yaklaşık %1'ini etkilediğine dair veriler bulunmuştur. RA'nın ekstraartiküler bulguları da oldukça sık görülüp önemli morbidite sebebi olarak ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla Romatoid Artrit multisistemik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Romatoid Artrit anjiogenez ve inflamasyonun ön planda olduğu bir hastalıktır. Anjiogenez ile birlikte gelişen anormal damarlanmış sinoviyal doku, pannus olarak isimlendirilir. Pannus dokusunun ortaya çıkmasına pekçok sitokin, interlökin ve büyüme faktörü neden olmaktadır. Fakat henüz RA'da anjiogenezin moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla beraber son çalışmalar sinoviyal hipoksi ile ortaya çıkan moleküler yanıtın hastalık patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir. Sinoviyal hipoksinin eklem patolojisini başlatan ana faktör olduğu düşünülmektedir. Sadece sinovyal inflamasyonda değil, belirgin artrit safhasında da hipoksinin etkili olduğu düşünülmektedir (2 -3).

Hipoksi sonucu, hücrel metabolizma oksijenli solunumdan anaerobik bir enerji elde etme yolu olan glikolize geçer. Hypoxia Inducible Factor Alpha (HIF-1 α) molekülü ise hücrel yolları etkinleştirerek anoksik ortama adaptasyonu uyarır. HIF-1 α , PAS (PER-ARNT-SIM) grubundandır ve Helix-Loop-Helix (HLH) yapısının iki protein alt birimini içerir. Bunlar, oksijenle düzeyi ayarlanan alfa alt birimi ve beta alt birimidir. Alfa alt biriminin transkripsiyonu ve translasyonu devamlıdır ve bu protein alt biriminin stabilitesi oksijen konsantrasyonuna bağlıdır. Oysa beta alt biriminin transkripsiyonu oksijenden bağımsızdır. Alfa alt birimi hipoksi cevabıyla, çok sayıda genin transkripsiyonunu sağlar. Bunlar arasında Vasculer Endotelial Growth Factor (VEGF), İnsülin benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), Glukoz Transporter-1 (GLUT-1), Fosfogliserat Kinaz-1 (PGK-1), Eritropoetin, Laktatdehidrogenaz (LDH), Transforme edici Büyüme Faktörü (TGF- α), sayılmaktadır. HIF-1 anjiogenez, eritropoez, glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu ve apoptoza katkıda bulunmaktadır (4-5).

Hipoksi sonucu ortaya çıkan ve ana görevi yürüten faktör VEGF olarak görülmektedir. VEGF, damar geçirgenliğini artırıp, endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlayarak eklem şişliği oluşturur. Sonrasında eklem hasarına giden süreç başlamış olur.

Önceki çalışmalarda VEGF düzeyleri ile hastalık aktivasyon ölçekleri, Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH) değeri, C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin hastalığın erken ve geç dönemlerinde korelasyonun incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur (6).

Çalışmamızda değişik evredeki Romatoid Artrit hastalarında doku hipoksisi ile ortaya çıktığı gösterilen HIF-1 α molekülü ve HIF-1 α aracılığı ile uyarılan VEGF molekülünün; hastalık aktivite düzeyi, RA hastaları için özel hazırlanmış Yaşam Kalite Ölçeği (RAQOL), Sedimantasyon, CRP düzeyleri ile korelasyonunu incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

Romatoid Artrit eklem ve eklem çevresi dokularda progresif hasara neden olan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA'nın etiopatogenezinde, çevresel ve genetik faktörler birlikte yer alır. İnflamasyon eklem sinovyumundan başlar ve zamanla sinovyumda pannus dokusu meydana gelir. Hastalık kartilaj, kemik ve diğer komşu dokuları invaze ederek eklem hasarına sebep olur. Buna bağlı deformiteler oluşur. Sonuçta hastaların fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenir (7). Tutulumu sıklıkla sinovyumda başlamasına rağmen ekstraartiküler bulguları da sık görülmektedir. Sistemik tutulum olarak özellikle kardiyovasküler tutulum mortaliteye sebep olur. Toplumda yaklaşık %0.8-1 oranında görülmeyle birlikte ülkeler arasında değişiklik gösterebilir. Çin'de bu oran %0.3 iken Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5 seviyelerine kadar çıkmaktadır. Hastalığın cinsiyet ve yaş ile ilişkisi bilinmemektedir. Romatoid Artrit terimi 1859'da Garrot tarafından kullanılmıştır. 1940'larda Waaler ve Rose tarafından Romatoid Faktör(RF)'ün tespiti ile RA'nın patogenezinde otoimmün bir köken olduğu ortaya çıkarılmıştır (8).

Hastalık en sık olarak genç erişkin (35-50) yaşlarda tanı almakla birlikte ileri yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir. Geç başlangıçlı RA olarak adlandırılan bu tipinde kadın cinsiyet hakimiyeti azalmış olarak görülmektedir.

2.1.1. Etiyoloji

Son yıllarda yapılmış pekçok çalışmaya rağmen RA etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup multifaktöriyel karmaşık bir süreç olarak ilerlemektedir. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik risk faktörleri, cinsiyet hormonal düzensizlik, immün sistem aktivasyonu, enfeksiyonlar, sigara ve diğer çevresel değişkenlerin bir arada olduğu düşünülmektedir.

2.1.1.1. Genetik

RA hastalarının aileleri ile yapılan çalışmalar, genetik bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Şiddetli RA, otoantikor ve RF pozitifliği olan bireylerin birinci derecede akrabalarında topluma göre daha yüksek oranda RA görüldüğü tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada tek yumurta ikizlerinden biri RA tanısı almışsa, diğerinde RA gelişme riski 8 kat

daha yüksek oranda bulunmuştur. Çift yumurta ikizlerinde hastalıktan etkilenmemiş ikiz için 2-4 kat arasında artmış rölatif risk bulunmuştur (9).

Romatoid Artrit gelişiminde birçok gen grubundaki özel değişiklikler tespit edilmekle birlikte Major Histocompatibility Complex (MHC) ve T hücre aktivitesinde birçok sitokin ve bazı yolaklardaki gen değişiklikleri sorumludur. MHC genleri iki grupta incelenir.

MHC sınıf 1; tüm hücrelerde bulunmakta olup, Naturel Killer (NK) hücrelerine bazı yanıtları ileterek yabancı hücre gibi görünmesini engellenmektedir. Hücrenin viral enfeksiyon, hücresel atipi gibi durumlarla antijenik yapısında ortaya çıkan değişiklikler; NK'ların aldığı inhibitör sinyali örtmekte ve bu hücreler immün sistem tarafından yabancı algılanıp yok edilmektedirler.

MHC sınıf 2; makrofaj ve dendritik hücre gibi fagositik hücreler tarafından eksprese edilip, fagosite edilmiş yabancı moleküllerin (antijen) CD4+ T lenfositlere sunulmasında görevlidir. HLA DR, DQ, DP olmak üzere üç tipi vardır. RA patogenezinde en önemli rol oynayan MHC sınıf 2 genleri HLA-DR'lerdir.

HLA-DRB1, RA için majör genetik yatkınlık olarak tespit edilen gen loküsüdür. DRB1*04:01 ve DRB1*04:04, HLA DR4'ün ise beyaz ırktaki genetik yatkınlığa yol açtığı düşünülmektedir.

Bazı çalışmalarda, beyaz ırkta DRB1*04 alleli tespit edilmeyen hastalarda DRB1*01 ve DRB1*10 ile de serolojik yatkınlık ortaya çıktığı gösterilmiştir. RA ile ilişkisi olan bu allellerin, büyük oranda benzer aminoasit dizilimine sahip olduğu gösterilmiştir. HLA-DRB1'in beta halkasındaki 70-74. sıralardaki ortak aminoasit dizisine 'Ortak Epitop (Shared Epitope) adı verilir (10). Bu gen dizisini taşıyan kişilerde RA gelişim riskinin arttığı, hastalığın daha agresif seyrettiği ve ekstraartiküler tutulumun daha sık olduğu görülmüştür. Anti-CCP pozitifliği ile de yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir (11).

Bazı HLA-DRB1 allellerinin RA ile ilişkili olduğu, bazı allellerin ise koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. 70. aminoasit diziliminde aspartik asit ile glutamin-arjinin taşıyan allellerin RA gelişiminde önleyici olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bir metaanaliz çalışmasında, HLA-DRB1*13:01'in koruyucu özellikte olduğu gösterilmiştir (12).

HLA dışı gen gruplarının da RA gelişimine etkisi olduğu düşünülmektedir. Birçok gen ekspresyonu görülmekle birlikte Peptidil Arjinin Deaminaz (PAD) ve Protein Tirozin Fosfataz Non-reseptör Tip 11 (PTPN11) genlerinin kodladığı T-hücre sinyalizasyon fosfataz genlerindeki polimorfizmlerin hastalık gelişim riskini artırdığı görülmüştür.

PTPN22 geninde meydana gelen değişikliğin pekçok otoimmün hastalık gelişiminde etkili olduğu gibi RA gelişimine de katkı sağladığı görülmektedir. PTPN22, bu etkisini T ve B lenfositlerin immün regülasyonunda rol oynayarak gerçekleştirmektedir.

Signal Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4) geni ise IL-23, IL-12 gibi sitokinlerin kodlanmasında görev almaktadır. STAT4 yapısının olası varyant allel durumunda bu sitokinlerin çalışmasında bozulma meydana gelmektedir. Bunlara ek olarak Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3 (TNFAIP3), Protein-Arginine Deiminase Type-4 (PADI-4), Cytotoxic T Lymphocyte Protein 4 (CTLA-4) genlerinin RA gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13).

2.1.1.2. Çevresel Etmenler

Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda genlerin hastalığın patogenezinde tek sorumlu olmadığını göstermiştir. Birçok çevresel faktörün hastalık patogenezinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu faktörlerin etkilerini doğal immünitinin sürekli aktivasyonuna neden olarak gösterdiği düşünülmektedir. Çevresel etkenler arasında en iyi tanımlananlardan biri sigaradır. Sigara, alveolar makrofajlardaki PAD ekspresyonunu artırır ve böylece arjininin sitriline dönüşümüne aracılık eder, antijenik bir yapı kazandırır. Bu antijenik moleküllere uzun süreli maruziyet anti-Siklik Sitrüline Peptid (anti-CCP) antikorlarının oluşumuna neden olur ve hastalığın oluşumuna zemin hazırlar. Ortak epitop taşıyan kişilerde, immün sistem aktivasyonuna yatkınlıkları nedeni ile PTPN 22 risk allelleri sebebiyle otoimmün hastalık riski artmıştır. Bunun üzerine sigara içimi eklendiğinde, RA gelişim riskinin daha da arttığı gösterilmiştir. Benzer mukozal uyarım etki mekanizması periodontal hastalıklarda da mevcuttur. Porphyromonas gingivalis de PAD ekspresyonuna ve dolayısıyla anti-CCP yapısının oluşmasına neden olur. Epstein-Barr Virus (EBV), Parvovirus B19 ve diğer bazı infeksiyöz ajanların, RA ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; bu virüslere karşı hasta serumlarında, kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek oranda antikor tespit edilmiştir (14,15).

Beslenme ve vücut ağırlığı ile RA ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Artmış Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin adipoz dokudaki immünmodülatör etkisi sebebiyle immün sistemi aktive edebileceği ve RA patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kahve tüketiminin RA patogenezinde pozitif, alkolün ise negatif yönde etki edebileceği söylenmiştir. Fakat bu konuda daha büyük örnekleme çalışmaları yapılması gerektiği vurgulanmıştır (13).

2.1.1.3. Mikrobiyota

Mikrobiyota, insan intestinal sistemindeki bakteri florası şeklinde tanımlanır. Pekçok romatizmal hastalıkla ilgili yapılan çalışmalarda, mikrobiyota değişikliği ile ilgili sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmalar, bağırsak disbiyozu sonucu oluşan inflamatuvar yanıtın, otoimmün hastalık patogenezinde etkili olabileceğini desteklemektedir.

Romatoid Artrit'li hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda normal popülasyondan farklı olarak mikrobiyota değişiklikleri tespit edilmiş ve tedavi sonrası hastalık remisyonu ile olumlu değişiklikler olduğu görülmüştür (16, 17).

2.1.1.4. Cinsiyet ve Hormonlar

Romatoid Artrit, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmektedir. Bu durum cinsiyet hormonları ve üreme faktörlerinin RA gelişimi ve hastalık aktivitesi üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hormonlar, T hücre tiplerinin dengesini de etkileyebilmektedir. Hormonların hastalık üzerine etkisini değerlendirmek amaçlı yapılan çalışmalarda hormonal içerikli (östrojen) oral kontraseptif kullanımının hastalık riskini azalttığını gösteren sonuçlar mevcuttur (18). Bunun yanısıra yapılan pekçok çalışmada gebelik sırasında, RA'nın yüksek oranda remisyona girdiği gözlenmiştir. Bu durum net açıklanamadığı gibi bazı teoriler üzerinde durulmaktadır. Birinci teori plasentadan gebeliğin erken safhasında sekresyonu olan Transforming Growth Factor β (TGF- β), Alfa Feto Protein (AFP), IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin hastalık aktivitesini baskılar şekilde etki göstermesidir. İkinci bir teori ise; plasentadan salınıp kortikotropin salgısını uyaran hormonun, fetüsün böbreküstü bezinden dehidroepiandrosteron salgısını uyarıp, plasental östrojen ve progesteron miktarını artırarak T Helper 1 yolağı aktivitesinin T Helper 2 yönüne kayması olduğu düşünülmektedir (13).

2.1.1.5. Otoantikokorlar

Romatoid Artrit patogenezinde otoimmunitenin rolü 1950’li yıllarda Kunkel ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, kanda immünglobulin(Ig) G’nin Fc parçasına karşı gelişmiş olan otoantikokorların tespit edilmesi ile ortaya çıkmıştır. İlk olarak RF gösterilmiş olup en sık olarak IgM izotipinde olmakla birlikte IgG ve IgA tipi RF hasta serumlarından sıklıkla izole edilmektedir. RA kliniğinden yıllar önce RF otoantikokorları ortaya çıkmaktadır. Artrit öyküsü olmayan hastaların sinoviyal biyopsilerinde romatoid sinovitin histolojik görünümü saptanabilir. Hastalığın erken döneminde bazı hastalar RA için “seronegatif” iken, daha sonra “seropozitif” hale dönüşebilir, bu duruma serokonversiyon denir ve sıklıkla hastalık seyrinin ilk yılında olur. Toplumda RA gelişmeksizin %3-5 RF pozitifliğine rastlanabilir. Genel popülasyonda kadın ve erkeklerde seropozitiflik oranı yaklaşık aynıdır.

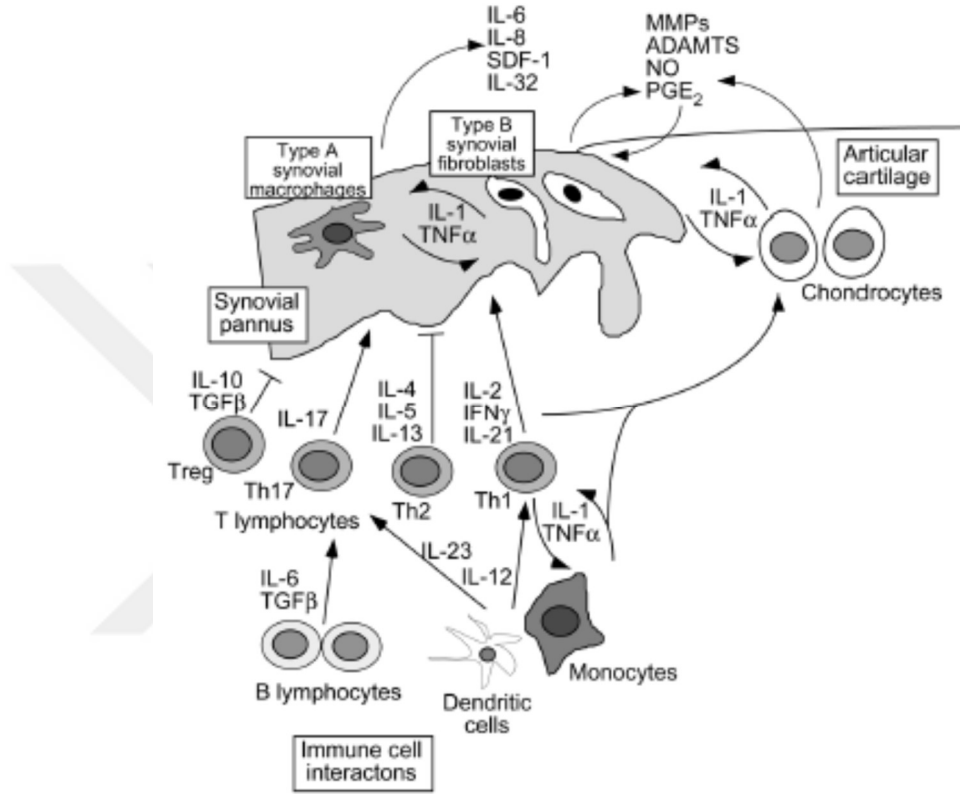
2.1.2. Histopatoloji

Sinoviyal doku RA’da hedef halinde olup, sinovyanın intimal yüzünde makrofaj ve fibroblast hücreleri bulunur. Subintimal bölgede ise ağırlıklı hücre olarak T ve B lenfositler bulunur. T hücrelerinin çoğunluğunu CD4+ T hücreleri oluşturur. Antijen sunucu hücreler tarafından uyarılan T hücreleri inflamatuvar sitokin ve otoantikokor yapımını stimüle eder. Otoantikokorlar sinoviyal dokudaki antijenlerle birleşerek antijen antikokor kompleksini oluşturur. Oluşan immün kompleksin kompleman sistemini uyarmasıyla ortamda kemotaktik faktör salınımı olur. Sonrasında anjiogenez tetiklenir ve sinoviyal hiperplazi ortaya çıkar. Oluşan bu hipertofik sinovyum yapısına “Pannus” adı verilir. Oluşan bu doku subkondral kemik bölgesinde, kıkırdakta, tendon kılıflarında hasar oluşturur.

Dolaşımdan gelen inflamatuvar sitokinler sinovyumdaki hücre retansiyonunu yansıtır. Polimorfonükleer lökositlerden zengin hale gelen sinovyal sıvı, eklem şişliği ve ağrısına yol açar. Bu sıvı içerisinde yer alan pannus yıkım ürünleri (matriks metalloproteinazları, prostoglandinler), sitokin, osteoklast, fibroblast ve diğer aktif makrofajları uyararak kıkırdak ve kemik harabiyetine neden olur (8).

T ve B Lenfositler, monosit/makrofajlar ve dendritik hücrelerin immün etkileşimlerinin bir sonucu olarak, inflamatuvar hücrelerin dolaşımdan geçişi ve sinovyal hücre hiperplazisi sonucu kondrositlerde üretilen proinflamatuvar sitokinlerin upregülasyonu ile

sonuçlanır. Matriks Metalloproteinaz (MMP) ve A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs (ADAMTS) aktivasyonu ve kırıktağı parçalayan enzimlerin upregülasyonu ortaya çıkar. Kemokinler, Nitrik Oksit (NO) ve Prostaglandinler (PG) de inflamasyon ve doku katabolizmasına katkıda bulunur. Şekil 1’de RA eklem tutulumunda TNF, TGF, IF, Treg, Th Lenfositler ve diğer sitokinlerin ilişkisi şematize edilmiştir.



Şekil 1. Romatoid artrit sinoviyumunda kondrositlerdeki inflamasyon yolağı ve oluşan pannus yapısı (19)

2.1.3. Romatoid Artrit’te Hipoksi

Hipoksi pekçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Özellikle hiperplazinin meydana geldiği hastalıklarda hücre metabolizması için yeterli oksijen sağlanamaz. RA’da sinovyal doku inflame hale gelir ve normalde 1-2 hücre katmanı kalınlığındaki doku proliferasyona uğrar. Sinovyal dokuda artan fibroblast, monosit ve diğer hücrelerdeki artış RA sinoviyumunda oksijen ihtiyacının artmasına yol açar. Dolaşımdan sağlanan oksijen artmış hücre popülasyonuna görece olarak az gelir ve hipoksik bir ortam meydana gelmiş olur.

Olesen K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RA'lı hastalardan alınan eklem sıvılarının normal dokuya göre düşük oksijen seviyesi ile karakterize olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, son derece hassas mikroelektrotlar kullanarak, RA'lı hastalarda sinovyal dokunun hipoksik olduğu, Parsiyel Oksijen Basıncı (ppO₂) 'nın RA'lı hastalarda sağlıklı kişilere göre % 9-12 oranında daha düşük tespit edildiği görülmüştür (20).

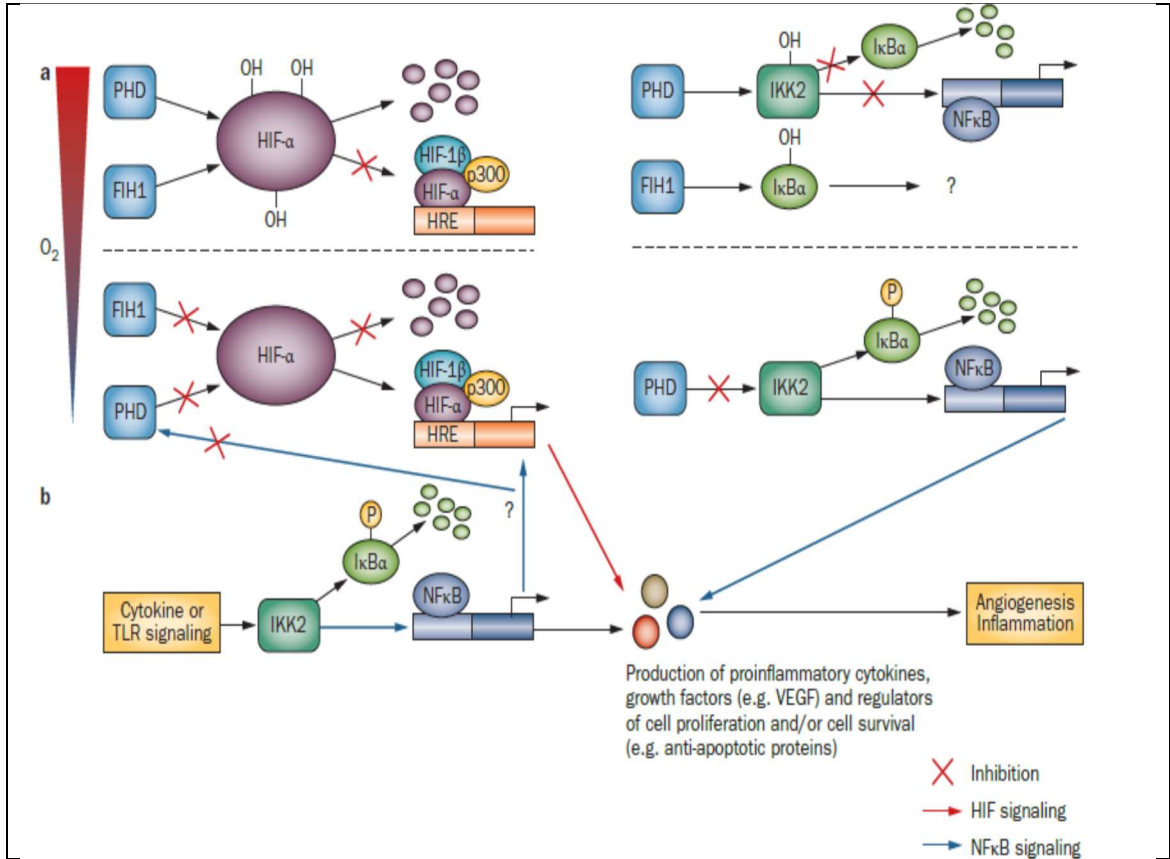
Romatoid Artrit'te hipoksi ve anjiyogenez mekanizmasında adaptif yanıtın ana düzenleyicisi hipoksi ve HIF-1 α ' dır. Oksijen seviyesindeki değişikliklerle HIF sinyalinin aktivasyonu gen ifadesinde anlamlı değişikliklere yol açar. Metabolizma, pH regülasyonu, eritropoez (özellikle eritropoietin üretimi), anjiyogenez ve apoptoz; hücrelerin ve dokuların hipoksik koşullara uyum sağlamasını sağlar. HIF 1 eritropoietinin indüksiyonuna yol açsa da hedef genler arasında GLUT1, Gliseraldehit-3-Fosfat Dehidrojenaz ve VEGF bulunur. Anjiyogenez, hipoksiye verilen en önemli yanıtlardan biridir. VEGF'nin indüksiyonu ve diğer anjiyogenik faktörler (anjiyopoeitinler ve SDF1 gibi) hipoksik ortamda vaskülarizasyonu sağlamada önemlidir.

Heterodimerik bir transkripsiyon faktörü olan HIF, HIF- α , (hipoksiye duyarlı) ve HIF- β (nükleusta eksprese edilir) olmak üzere iki gruptur.

Hipoksi sonucu, HIF molekülü iletimde görev alır. HIF'in uyarılması, proanjiyogenik faktörlerin üretilmesini sağlar. Böylece vaskülarizasyon oluşur. Oksijen ve diğer metabolik ihtiyaçlar sağlanır. Hücreler hipoksiyle karşılaştığında, HIF- α stabilize hale geçer ve nükleus içinde HIF- β ile birleşip aktif HIF yapısını oluşturur.

Normooksik ortamda HIF-1 α proteini, PHD (prolyl hydroxylase domain protein) ve FIH1 (HIF-1 α inhibitör) tarafından hidroksillenir. Bu da HIF- α transkripsiyonel inaktivasyonunu sağlar. Oksijen seviyeleri azaldığında HIF hidroksilaz enzimlerinin aktivitesi azalır, HIF-1 α 'nın stabilize olmasına, HIF-1 β ile dimerleşmesine, çekirdeğe yer değiştirmesine, p300 gibi yardımcı aktivatörleri bağlamasına ve genlerin transkripsiyonunu başlatmasına izin verir. Hypoxia-Response Elements (HRE); normoksik koşullar altında İnhibitor of NF κ B kinase subunit β (IKK2) 'yı hidroksile ederek inhibe etmesi gereken Prolyl Hydroxylase Domain Protein (PHD) yoluyla NF κ B molekülünü inaktive etmiş olur. Hipoksik koşullar altında, IKK2'nin depresyonu, I κ Ba'nın fosforilasyonuna ve bozulmasına yol açarak

NFκB'nin aktivasyonuna izin verir. FIH1, IκBa üzerindeki etkiler yoluyla NFκB'yi düzenleyebilir ancak hidroksilasyonun etkileri tam olarak bilinmemektedir. Her iki yol da anjiyogenez ve inflamasyon ile ilgili bir dizi faktörün aktivasyonuna yol açar. NFκB'yi aktive eden sitokinler ve TLR (Toll-like receptor)'ler, ya PHD blokajı yoluyla ya da henüz bilinmeyen bir yol aracılığıyla HIF aktivasyonuna da yol açabilir (21). Şekil 2 'de NFκB kaskadı ve HIF yolu arasındaki potansiyel etkileşimler şematize edilmiştir.



Şekil 2. NFκB kaskadı ve HIF yolu arasındaki etkileşim (21)

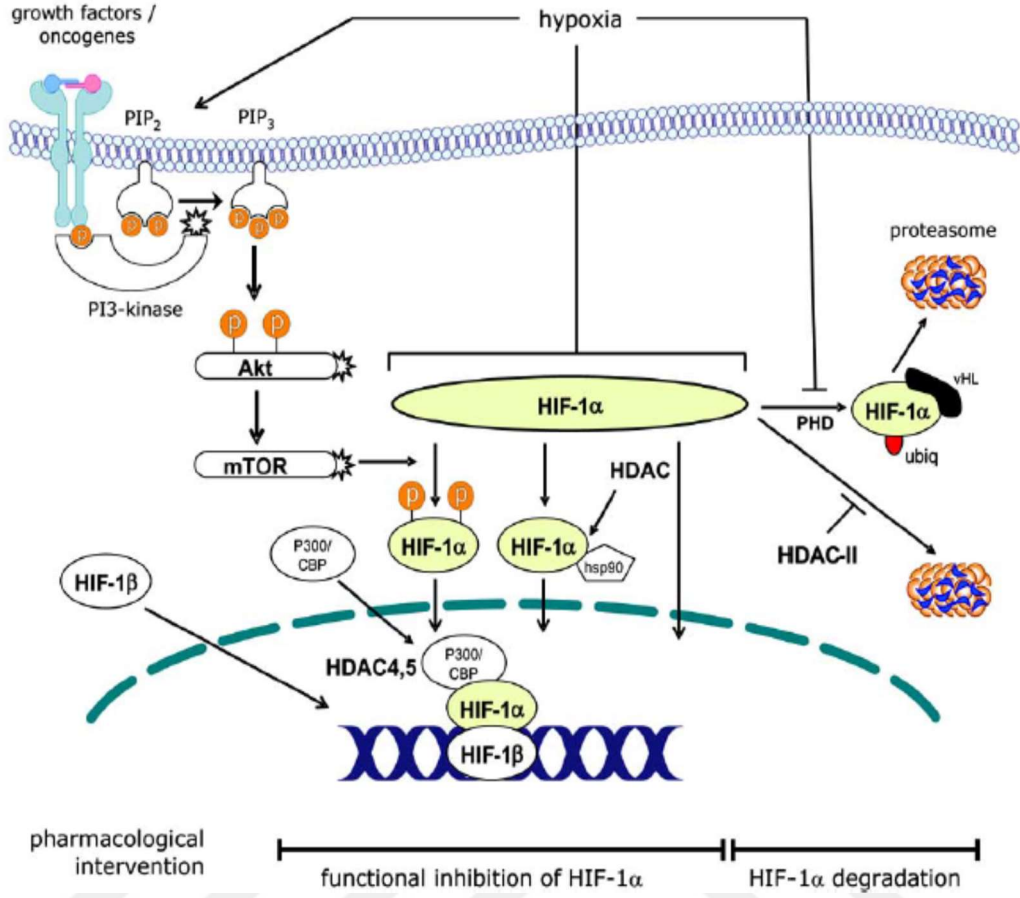
2.1.3.1. HIF-1 Alfa

İki farklı HIF alt birimi tanımlanmıştır. HIF α ve HIF-β olarak bilinmektedir. HIF α da kendi içinde HIF-1α, HIF-2α olarak iki gruba ayrılır. Hipoksiye transkripsiyonel yanıtların araçları olarak. HIF-1α ve HIF-2α bir dizi benzerliği paylaşır ve bu α-alt birimlerinin her ikisi de HRE ve FIH1 tarafından benzer şekilde değiştirilir. Farklı hücre tiplerinde farklı biyolojik rollere sahip HIF grupları mevcuttur. HIF-1 α'nın neredeyse tüm dokularda eksprese edildiği görülmüştür. HIF-2 α doku spesifik görünürken, özellikle yetişkin akciğer, kalp, böbrek ve karaciğerde eksprese edilir.

Tüm hücreler tarafından ifade edilen genlerin büyük çoğunluğu HIF-1 α 'ya bağımlı regüle edilir. HIF-2 α ise yaklaşık %13 lük kısmı düzenler. Başka bir çalışma, HIF-1 α 'nın araştırılan tüm HIF bağımlı genlerin %80'inden fazlasını regüle ettiğini göstermiştir (22).

Şaşırtıcı bir şekilde, bazı bulgular bu '‘ α ' alt birimlerinin bazı hastalıklarda tamamen zıt rollere sahip olduğunu göstermektedir. Böbrek tümörlerinde, HIF-1 α 'nın antitümörojenik olduğu öne sürülmüştür, oysa HIF-2 α 'nın protümörojenik olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur (23).

Hücrel metabolizma ve oksijenin korunması homeostaz için temel bir ilkedir. Romatoid Artrit özelinde bozulmuş olan homeostaz, hipoksik bir mikro çevre, sinovyumda bulunan transkripsiyon faktörü olan HIF 1'i uyarır. Bu uyarı hücrelerin enerji üretmek için anaerobik metabolizmayı kullanmasını, hayatta kalma ve oksijen temini için gerekli anjiyogenezi uyaran genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Büyüme faktörleri, hipoksi, birçok eksojen faktör, Akt ve mTOR dahil olmak üzere hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Ayrıca, Hsp90 gibi kofaktörler ve p300/CBP, HIF-1 protein aktivitesini etkiler. Histon deasetilaz (HDAC) izoformları, hem gen transkripsiyon aktivitesi seviyesinde hem de protein seviyesinde HIF-1 aktivitesinde önemli rol oynar. Şekil 3'te HIF-1 α aktivasyona yol açan moleküler yolak gösterilmiştir.



Şekil 3. HIF-1 α aktivasyonunda rol oynayan moleküller (24)

Hipoksi sonucu heterodimerik transkripsiyon faktörü olan HIF-1, aktifleşerek dimer yapıya dönüşüp DNA motifine bağlanır. HRE, bir 5'-RCGTG-3' dizisi bölgesini aktifleyerek VEGF, EPO ve GLUT1 gibi geniş bir hedef gen yelpazesini uyarır. Bu şekilde, HIF-1'in aktivasyonu anjiyogenezi uyarır. Eritropoez, hücre büyümesi, hücre göçü ve glikolitik hücre metabolizmasına geçiş başlamış olur.

Romatoid Artrit sinoviyumu baskın olarak aktive edilmiş T hücreleri ve monosit veya makrofajlar ile karakterizedir. Bu hücrelerin bir kısmı dokuda sentezlenmekle birlikte bir kısmı da kandan dokuya infiltre olur. RA'da, MHC sınıf II alelleri ile genetik ilişkinin çeşitli hayvan modellerindeki artrit çalışmalarında gösterilmesiyle, MHC II ilişkili T hücrelerinin hastalık patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. Bu tür hücreler, damarlardaki oksijen seviyelerinin %14-15 olan periferik kandaki dolaşımının yanı sıra, oksijen seviyesinin %0,5'e kadar düşebildiği lenfoid doku gibi daha hipoksik ortamlarda da bulunur. Naldini ve arkadaşları, fitohemaglutinin ile uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerinin hipoksik

koşullar altında (%2 ppO₂) normoksik koşullara göre IL-2, IL-4 gibi sitokinlerin belirgin şekilde fazla eksprese edildiğini bildirmiştir (25).

2.1.4. Romatoid Artritte Anjiogenez

Angiogenez yeni damar oluşumu olarak isimlendirilmektedir ve fizyolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadır. İnflamatuar ve neoplastik olaylarda patogeneizde anjiogenezin önemi büyüktür. Tümörler direkt olarak vaskülarizasyonu sağlayan anjiogenik faktörleri salgırlar. RA'daki inflammatuar sinovyum lokalize bir tümör gibi davranır. Tümör dokusu ve inflammatuar sinovyum arasındaki benzerlik metalloproteinaz enzim sekresyonu, yüksek derece hücre proliferasyonu, dokulara invazyon, sinovyal fibroblastlar ve hızlı hücre büyümesidir. Aralarındaki en büyük fark ise pannus yapısındaki hücrelerin uzak dokulara metastatik yayılım yapmamasıdır (26). Romatoid Artrit'te sinovyumun histolojik yapısında hiperplazi, mast hücreleri, doku makrofajları, plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu sonucu patogeneizdeki en önemli fibrovasküler granülasyon dokusu olan pannus oluşup bu süreç eklem hasarı ile sonuçlanmaktadır. Pannus oluşumunda anjiogenez önemli bir aşamadır.

Neovaskülarizasyon birçok ardışık adımda gerçekleşen kompleks bir süreçtir. Dolaşımdaki CD34+ hücreler arasında VEGF reseptörlerini taşıyan endotelial kök hücreler mevcuttur. Anjiogenik moleküllerin endotelial mediyatörleri aktive etmesiyle MMP 'nin üretimi gerçekleşir. Membran tipi MMP'ler endotelin ve interstisyumun bazal membranını parçalayarak endotelin büyümesini sağlarlar. Bunların dışında anjiogeneizle ilişkili olan MMP-1, MMP-2, MMP-9 tipi metalloproteaz enzimleri mevcuttur. MMP'lere ek olarak Serin Proteazlar olarak bilinen Doku Plazminojen Aktivatörleri (TPA) de neovaskülarizasyonda görev alırlar. Endotelial hücrelerin göçü kapiller tomurcuklanmaya yol açar. Tomurcuğun ortasındaki hücreler mitoz bölünmeye uğrarken kenardaki hücreler sadece göç eder. Bu olay sonucunda tomurcuk içinde lümen yapısı oluşur. İki tomurcuğun anastomozu sonucu kapiller halkalar oluşur ve sonrasında yeni bir bazal membran sentezlenir. Devam eden endotelial migrasyonla ileri jenerasyon yeni damarlar gelişir.

2.1.5. Anjiogeneizde Rol Alan Sitokin ve Kemokinler

Proinflammatuar sitokinler arasında TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18 anjiogeneizde rol alır. Bu sitokinler RA'da sinoviyumda bol miktarda bulunmaktadır. ELR

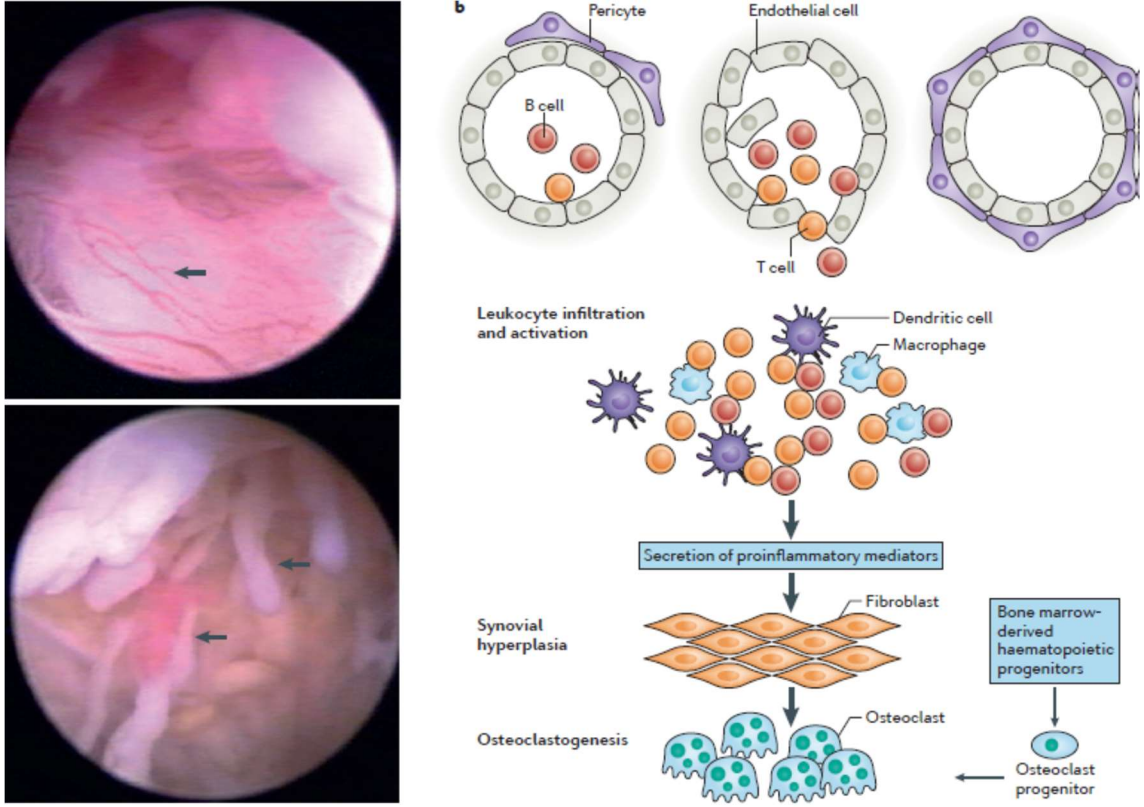
(Glutamyl-Leucyl-Arginyl) aminoasit motifi içeren C-X-C kemokinler sinovyumdaki anjiogenezi stimüle etmektedir. Bu yapıda yer alan IL-8 (CXCL8), Epitelyal Nötrofil Aktive Edici Protein-78 (ENA78-CXCL5), Büyüme İlişkili Onkojen-A (GROA-CXCL1), Bağ Dokusu Aktive Edici Protein-3 (CTAP-3-CXCL-6) başta olmak üzere birçok kemokin RA'da sinovyumda lökosit geçişinde görev alır.

Kemokin reseptörleri arasında yer alan CXCR2 endotel hücreler üzerindeki ELR motifi içeren anjiogenik CXC kemokinler için en önemli reseptördür. CXCR2; IL-8, ENA-78, GROA için önemli bir reseptördür. RA ile ilgili olarak anjiogeneze CXCR2 ve MMP-1 etkileşimlerinden de söz edilmektedir (26).

2.1.6. Anjiogeneze Ekstraselüler Matriks ve Hücre Adhezyon Molekülleri

Fibronektin, Laminin, Tip 1 Kollajen, Vitronektin, Tenaskin, Trombospondin, Proteoglikanlar ve diğer birçok matriks komponentleri anjiogeneze, endotel hücre migrasyonunda rol oynarlar.

Hücre adhezyon molekülleri endotel hücreleri ve matriks komponentlerine lökosit adhezyonunda rol oynarlar. Bu moleküller sinovyal anjiogenezin yanı sıra RA sinovyumuna lökosit göçünde de önemli rol oynarlar. Endotel hücre yüzeyinde yer alan adhezyon reseptörleri arasında İntegrin, E-selektin, L-selektin, CD34 Ligand, Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1), Platelet Endotel Hücre Adhezyon Molekülü-1 (PECAM-1) ve sinovyal anjiogeneze sırasında hücre adhezyona eşlik eden endoglin (CD105) yer alır (26). Şekil-4'te eklem içinde olgunlaşmamış ve olgun kan damarları, inflamatuvar hücrelerinin sinovyal membrana göçü şematize edilmiştir



Şekil 4. Romatoid Artrit'ten etkilenmiş eklemın artroskopi ile doğrudan görüntülenmesi (27)

2.1.7. Sinoviyal Anjiogenezin Regülasyonu

Romatoid Artrit'li sinoviyumda anjiogenezin devamı için geri bildirim veren mekanizmalar vardır. Örneğin MMP molekülleri, doku inhibitörleri (TIMP) tarafından negatif feedback verilerek inhibe edilir. Anjiostatik moleküller arasında IL-4, IL-12, Interferon-alfa gibi moleküller bulunur. Bu moleküller, anjiyogenik sitokinlerin salınımını inhibe ederek anjiyostatik etki gösterirler.

Normal kıkırdak dokusu avasküler yapıdadır. Fakat inflamasyonla birlikte yeni oluşan damarlanma kıkırdakı invaze eder ve eklem hasarını ortaya çıkarır. Pannus-anjiogenez-kıkırdak hasarı iç içe geçmiş bir süreçtir. Bununla birlikte RA'da anjiogenezin gelişimi üzerine pekçok çalışma olmasına rağmen mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.7.1. Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF)

Ferrara N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, VEGF izoformlarının dokulara spesifik olduğu, vaskülarizasyon ve tümör anjiogenezinde rol oynadıkları göstermiştir (28).

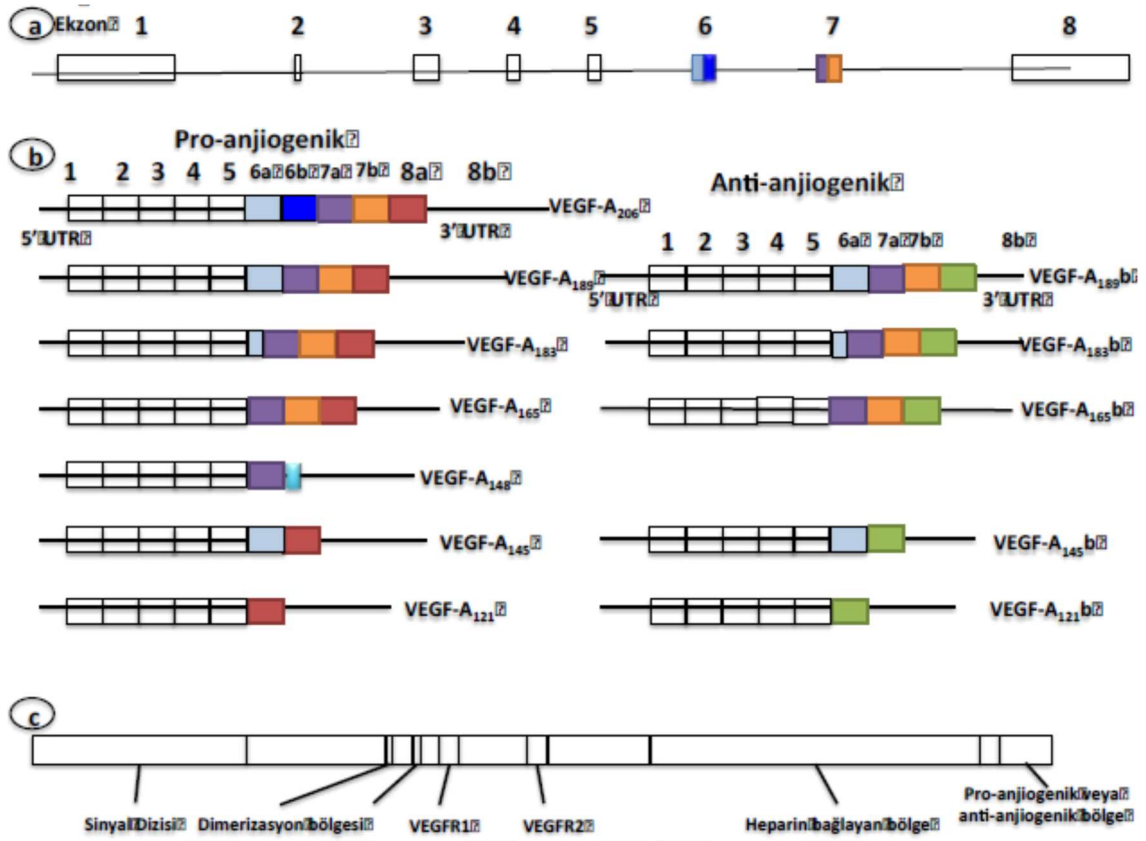
VEGF'in embriyonel gelişim aşamasında fizyolojik yeni damar oluşumu, yara iyileşmesi, ovulasyon, menstrüel siklus, kan basıncı regülasyonu ve gebelik süreci gibi pekçok olayda anjiogenez kontrolünde önemli rolü vardır. Ayrıca Diyabetik Retinopati, Tümörler, Psöriyazis, Makula Dejenerasyonu gibi patolojik anjiogenez olan durumlarda da VEGF gen ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir.

Vasküler Endotelial Growth Faktör ilk olarak tümör çalışmalarında permeabilite faktörü olarak tespit edilmiştir. Daha sonra endotel hücre proliferasyonu ve anjiogenezde önemli rol oynayan moleküllerden olduğu görülmüştür. Bu grup protein endotel hücre proliferasyonu ve hücre göçünü sağlayarak yeni damar oluşumuna zemin hazırlamaktadır. VEGF, Nitrik Oksit (NO) salınımını uyararak vazodilatasyonu sağlamaktadır. Ayrıca VEGF monosit, makrofaj gibi hücreler için kemotaktik uyarı sağlamaktadır. VEGF ailesinin 7 üyesi bulunmakta olup VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve PGF olarak adlandırılır. Tüm tiplerinde aynı homolog domainleri bulunmaktadır. VEGF'nin santral bölgesinde sistin düğümü yapısı bulunur. Anti paralel β -tabakalı monomerler birleşip dimerik VEGF yapısını oluşturur.

İnsanda, anjiyogenez için asıl önemli olanın VEGF-A izoformları olduğu belirtilmiştir. Şekil 5'te VEGF-A proteininin yapısı gösterilmiştir. VEGF-A'nın insanda 7 homodimerik izoform olarak bulunduğu bilinmektedir. Bunlar aminoasit sayılarına göre isimlendirilmiştir. VEGF geni 4. Kromozomun kısa kolunda kodlanmaktadır. VEGF sentezinden sorumlu genin 8 ekzon bölgesi bulunmakta olup; bunların farklı birleşimleriyle VEGF izoformları ortaya çıkmaktadır. Farklı izoformlar farklı afinitelere ve dolaşım içinde farklı çözünürlük değerine sahiptir. Bu moleküller farklı morfolojik ve biyolojik özelliklere sahip olup tirozin kinaz reseptörlerini uyararak etki gösterirler.

VEGF/VEGFR ilişkisi, anjiogenez sürecinde kilit bir basamaktır. VEGF, endotelial hücrelerin oluşup çoğalması için ana faktörlerden biridir. Endotelial hücreler Bcl-2 ve A1 gibi apoptoz önleyici proteinlerin ekspresyonunu uyarır. VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücrelerinde eksprese edilip VEGF'nin bu reseptörlere bağlanması reseptörleri aktifleştirerek sinyal iletimini sağlar. Endotelial hücre çoğalması, hücre göçü ve vasküler geçirgenlik artışını major olarak VEGFR-2 üzerinden gerçekleştirir (29).

Şekil-5'te VEGF geninin pro-anti anjiogenik varyantları ve artrit modellerinde hipoksi ile tetiklenen anjiogenezde en etkili molekül olan VEGF A proteininin yapısı gösterilmiştir.



Şekil 5. VEGF A molekülünün protein yapısı (30)

2.1.7.2. Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörleri

VEGFR 1, 2 ve 3 olmak üzere üç farklı VEGF reseptör tipi mevcuttur. Bunun yanı sıra Nöropilin 1-2 ve Heparan Sülfat'ın da VEGF bağlayıcı özelliğe sahiptir. VEGF reseptörleri tirozin kinaz aktivitesi ve immünooglobulin benzeri 'domain' yapısına sahiptir ve bir adet de transmembran bölgesi mevcuttur.

VEGFR-1 (flt-1): VEGFR-1' in endotel hücreleri üzerine net etkisi bilinmemektedir ve tirozin kinaz aktivitesi zayıftır. Endotel hücre bölünmesini erken fazda kontrol ettiği düşünülmektedir. VEGF-A 165' in bağlanması ile mononükleer fagositer hücreler ve polimorfonükleer hücreler subendotelyal bölgeye taşınmaya başlar. VEGFR-1 VEGF-B'ye de bağlanma yeteneğine sahiptir, bağlanma sonucunda PAI (Plasminogen Activator İnhibitor) ve

uPA (Prokinase Tipi Plazminojen Activator) faktörlerinin ekspresyonu artmaktadır. Özellikle ekstrasellüler matriks güçlü proteolitik etkiden korunabilmektedir.

VEGFR-2 (KDR flk-1): VEGFR-2'nin mitogenez ve vasküler geçirgenlik artışında daha fazla role sahip olduğu düşünülmektedir. VEGF-A, B, C, D, E'nin bu reseptöre bağlanması reseptör aktivasyonu ile endotel hücrelerinde mitoz bölünme, dokuya migrasyon ve vasküler geçirgenlik artışına yol açar. Bu sonuçlara Plazminojen Aktivasyon Faktörü (PAF) salınımının da desteğinin olduğu düşünülmektedir. PAF sadece adezyon molekülü değildir; aynı zamanda in vitro çalışmalarda PAF salınımı, makrofaj, FGF ve inflamatuvar proteinler gibi anjiyogenik etkili moleküllerin salınımını da uyarmaktadır.

VEGFR-3 (flt-4): VEGFR-1 ve 2'den farklı yapıda bir reseptördür. Reseptörün ekstrasellüler kısmı yıkıma uğrayarak VEGFR-3, VEGF-C, VEGF-D'yi bağlamaktadır. Lenfatik damar yapısının gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir.

Nöropilin-1: Bir ko-reseptör gibi etkilidir. Nöropilin, VEGFR-2 ile VEGF-A165'i de bağlarsa aktivitesinin yaklaşık 2.5 kat hızlandığı görülmüştür.

2.1.7.3. Vasküler Endotelial Growth Faktör ve Reseptörlerinin Biyolojisi

VEGF-A, Bcl-2 ve A1 genleri üzerinden apoptoz önleyici etkiye sahiptir. VEGF A geni, 6.Kromozom kısa kolundaki 6p21.3 bölgesinde bulunur. PSORS1 loküsü ve yapısal olarak 8 ekzon ve 7 introndan meydana gelir. VEGF A geninin ekzon splicing mekanizması ile değişik sayıda aminoasitten meydana gelen izoformları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda pro-anjiyogenik özelliği olan 7 farklı splice varyant, anti-anjiyogenik etkili 5 farklı splice varyant bulunmuştur. VEGF A165 varyantı çalışmalarda en sık görülen varyanttır. VEGF A tüm izoformlarında ortak sinyal dizisi, VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörleri için bağlanma bölgesi, dimerizasyon bölgesi bulunmaktadır. Proteinin karboksi terminal bölgesinde bulunan 6 aminoasitlik dizi ise VEGF-A'nın anjiyogenik özelliklerinin oluşmasını belirleyen bölgedir. Bu bölge ekzonda 8a bölgesi bulunuyorsa pro-anjiyogenik etkinlik, ekzon 8b bölgesi bulunuyorsa anti-anjiyogenik etkinlik gösterir. VEGF A temel etkinliğini, VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine etki ederek göstermektedir (28).

VEGF B geni 11q13 lokusunda yerleşen VEGF B-167 ve VEGF B-186 olarak iki izoformu bulunan bir proteindir. VEGF B'nin inflamatuvar süreçte anjiyogenezde rol aldığını

düşündürmektedir. VEGF C (4q34.3), VEGF D (Xp22.2) genleri ile ekprese edilen VEGF C ve VEGF D molekülleri VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörleri üzerinden lenfanjiogenezde rol almaktadır (31).

VEGF'nin reseptöre bağlanması ile VEGFR'lerin dimerizasyonunu sağlamaktadır. (VEGFR-1/VEGFR- 1, VEGFR-1/VEGFR-2, VEGFR-2/VEGFR-2). Bu reseptörlere hedef moleküllerin bağlanması farklı tirozin rezidülerinin otofosforillenmesine ve hücre içinde sekonder haberci kaskadlarının aktifleşmesine ve VEGF molekülünün hücredeki etkilerinin ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır. Tyr951' molekülünün otofosforillenmesi VEGFR ilişkili protein (VRAP), Tyr-1175'in de otofosforillenmesi Fosfolipaz C için bağlanma noktası ortaya çıkartır. İnozitol 3 fosfata (İ3P), Fosfatidil İnozitol 2 Fosfat (Pİ2P), Diaçil Gliserol (DAG) molekülleri parçalanır. Bu ürünler Retikükoendotelial Sistem (RAS) aktivasyonu ve endoplazmik retikulum(ER)'dan kalsiyum salınımı uyarılır, bu olay bazı genlerin transkripsiyonuyla sonuçlanır. Oluşan gen ürünleri proliferasyonu uyarır, uyarılan VEGFR-1 protein kinaz aktivasyonu yapar, aktive protein kinaz Pİ2P'nin Pİ3P'ye dönüşümünü yapar. Sonrasında meydana gelen NO metabolitleri geçirgenlik artışına, aktin organizasyonu ve endotel migrasyonuna yol açar. Oluşan kaspaz aktivitesi sayesinde hücre yaşamı uzar. VEGFR-1 aktivitesinin başka bir sonucu da paksilini oluşturup adhezyonu artırarak dokuya hücre migrasyonunu sağlamaktır (32).

Homeostazının sağlanması ancak solunum, dolaşım ve hematopoetik sistemlerin uyum içinde çalışması ile olabilir. Hızlı büyüyen ve rejenerasyona uğrayan dokulara oksijenizasyon ve besin maddelerinin hızlı şekilde ulaştırılması için o bölgede vaskülarizasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Böyle durumda VEGF önemli rol taşımaktadır. Yapılan çalışmalar VEGF sentezinin hipoksiyle ortaya çıkan HIF-1, VEGF geninin çoğaltıcı sekans bağlantısıyla uyarıldığını göstermiştir. HIF-1 iki alt birimden meydana gelen (HIF-1 α ve HIF-1 β) heterodimerik yapılı moleküldür. Oksijenin bol olduğu ortamda HIF-1 α ubikinasyona uğrar ve bazı mekanizmalarla parçalanır. Ancak hipoksik ortamda HIF-1 α kararlı haldedir; gerekli komponentlerle birleşir ve VEGF sentezini başlatır (32).

2.1.8. Klinik Bulgular

Romatoid Artrit, otoimmün kökenli kronik inflamatuvar artritlerin en sık nedenidir. Bir saatten uzun süreli, özellikle el eklemleri olmak üzere simetrik biçimde eklemlerde sabah tutukluğu ile karakterizedir. Mevcut kliniği haftalar aylar içinde ortaya çıkan sinsi bir karakterdedir.

Romatoid artrit; başlıca el, el bileği, ayak bileği, ayak, diz, dirsek ve omuz eklemlerini tutan, simetrik poliartrit kliniği şeklinde karşımıza çıkar. En sık olarak Proksimal İnterfalangeal Eklem (PİF) ve Metakarpofalangeal (MKF), el bileği eklemleri etkilenir; Distal İnterfalangeal (DİF) eklemlerde ise hemen daima tutulum olmaz. Aksiyal tutulum daha nadir olmakla birlikte sıklıkla servikal omurgayla seyretmektedir. Kalça tutulumu sıklıkla hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir (33).

Tutulan eklemlere göre farklı klinikler ortaya çıkmaktadır.1987 yılında tanımlanan ARA Kriterleri sonraki yıllarda hastalığın erken fazda yakalanmasını zorlaştırdığı düşünülerek, hastalara daha erken aşamada uygun tedavi başlanıp morbidite ve mortalitenin azaltılması amacıyla 2010 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri geliştirilmiştir (Tablo I).

Tablo I. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri

A Eklem tutulumu *	
Tek büyük eklem **	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (\pm büyük eklem) ***	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B Seroloji Romatoid Faktör (RF) ve Anti-Citrullinated Protein Antikor (ACPA)	
Negatif	0
Düşük titrede + RF ve/ veya düşük + ACPA (1)	2
Yüksek titrede + RF ve/ veya yüksek + ACPA (2)	3
C Akut Faz Reaktanları	
Normal C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) negatif	0
Anormal CRP/ anormal ESH	1
D Semptomların Süresi	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1

ACR, American College of Rheumatology; CRP, (C-reaktif protein) EULAR, (European League Against Rheumatism);

RF, romatoid faktör; anti-CCP, anti siklik sitrülüne peptid; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı;. Kliniğinde en az bir eklemde başka bir durum ile açıklanamayan sinovit, (şişlik) olan hastalar üzerinde tanı kriterlerinin uygulanmalıdır.

6 veya daha yüksek puan alması durumunda Romatoid Artrit tanısı koyulur.

* Klinikte eklem hassasiyeti veya şişliğin varlığı ya da görüntüleme yöntemlerinde sinovit tespit edilmesi

** omuz, dirsek, diz, kalça, ve ayak bileği eklemleri

*** proksimal interfalangeal, Metakarpofalangeal, 2-5. metatarsofalangeal eklemler, eklem ve el bileği eklemi başparmak interfalangeal

1. Normalin üst sınırıyla, üst sınırının 3 katı arasında

2. Normalin üst sınırının 3 kat ve üzeri fazlası

2.1.8.1. Eklem Tutulumu

2.1.8.1.1. El- El Bilek Eklemleri

Romatoid Artrit'te Metakarpofalangeal (MKF) ve Proksimal İnterfalangeal (PİF) eklem tutulumu büyük sıklıkta görülür. 2 ve 3. MKF eklemlerinin kısmen daha sık tutulduğu görülmektedir.

Klinik muayenede eklem lateral, volar, dorsal, medial yüzlerinden yapılan palpasyonla hassasiyet değerlendirilip, el sıkma testi ile MKF eklemleri değerlendirilmiş olur. Tekrarlayan fleksör tenosinovit sebebiyle tendonları stabilize eden pulley sistemlerinde oluşan hasar, hastaların tetik parmakla karşımıza çıkmasına yol açar. El-el bileğinde, tendon ve eklem hasarı sonucu ortaya çıkabilen diğer patolojiler; baş parmak Z deformitesi, MKF

eklemlerde subluksasyon, ulnar deviasyon, kuğu boynu deformitesi ve düğme iliği deformitesidir. El bilek eklemi de en sık tutulan eklemlerdendir. El bilek eklemi tutulumu ile birlikte karpal kanal içerisinde median sinirin bası altında kalmasıyla karpal tünel sendromu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde dorsal interosseöz kaslarda atrofi ve MKF eklemlerde kabalaşma ile el sırtında ‘tepe vadi tepe’ görünümü adı verilen deformite ortaya çıkabilir. Radioulnar ligamentin laksitesinde artma sonucu; ulnar stiloid çıkıntının palpasyonla aşağı yönlü yer değiştirmesi bulgusuna ise ‘piyano tuşu işareti’ adı verilir. Subkutan bölgede yerleşen, hastalık aktivitesi ile artış gösteren romatoid nodüller en sık cilt bulgusudur. El sırtı ve el bilek ekleminin ekstansör yüzü romatoid nodüllerin sık görüldüğü bölgelerdendir.

2.1.8.1.2. Dirsek Eklemi

Aktif hastalıkta dirseklerde artrit yanısıra, olekranon bursanın inflamasyonuna bağlı şişlik görülebilir. Ulnar sinirin humerusun medial epikondili çevresinde sıkışmasına bağlı ulnar tuzak nöropati kliniği tespit edilebilir. Proksimal ulnanın ekstansör tarafı ve olekranon romatoid nodülün sık tespit edildiği yerlerdir. Dirsekte aktif sinovite bağlı veya geç dönemde ise fleksiyon kontraktürüne bağlı ekstansiyon kısıtlılığı gelişebilmektedir.

2.1.8.1.3. Omuz Eklemi

İlerleyici ve şiddetli hastalık durumunda tutulumu tespit edilmektedir. Eklem çevresi tendon ve bursalarda inflamasyon da tabloya eklenmektedir. Rotator Cuff tendonlarında rüptür gelişmesi halinde omuz instabilitesi ve hareket kısıtlılığı ortaya çıkmaktadır.

2.1.8.1.4. Kalça Eklemi

Genellikle ileri evre ve şiddetli hastalık aktivitesinde tutulum görülmekte olup kartilaj hasarı nedeniyle hastanın yürüyüşü etkilenmektedir. RA nedeniyle uzun süreli kullanılan steroid tedavisi femur başı avasküler nekrozu ile de ilişkili bulunmuştur. Kalça eklemi çevresi bursaların (iliopsoas, trokanterik, iskiyal bursa) inflamasyonu ortaya çıkan bir diğer tablodur.

2.1.8.1.5. Diz Eklemi

Diz eklemi RA da sık tutulan eklemlerden biridir. Eklem lateral ve medial aralığını eşit şekilde daraltması ile diz osteoartriti kliniğinden ayrılır. Diz eklemi içinde toplanan sıvının dizin posteromedialinde loküle halde birikmesi 'Baker Kisti' olarak adlandırılır.

2.1.8.1.6. Ayak ve Ayak Bileği Eklemleri

Ayağın ön arkı RA'nın alt ekstremitede sık ve erken tutulum bölgeleridir. Metatarsofalengeal (MTF) eklemler en sık tutulan kısımdır. MTF sıkma testi ile hassasiyet değerlendirilir. Tıpkı el-el bileğinde olduğu gibi hastalığın geç döneminde metatars kemik başlarında subluksasyon, ayak transvers ve longitudinal arklarında bozulmalar görülebilir.

MTF'lerdeki subluksasyon ve fleksör tendonlardaki artmış gerilim nedeniyle çekiç parmak deformitesi ve halluks valgus ortaya çıkabilir.

2.1.8.2. Eklem Dışı Bulgular

Romatoid Artrit ekstraartiküler bulguları birçok organ tutulumu ile seyredebilmektedir.

2.1.8.2.1. Cilt Tutulumu

Romatoid Artrit'in en sık ekstraartiküler bulgusu ve cilt tutulumu tipi romatoid nodül olarak bilinmektedir. Ciltte en sık üst ekstremitte ekstensör yüzlerinde, dirsek gibi travmaya sık maruz kalan yüzeylerde görülmektedir. Cilt dışında ikinci sıklıkta akciğerlerde saptanabilmektedir. Histolojik yapısı lenfosit ve histiositlerden oluşan granülom şeklindedir. Ortasında santral nekroz alanı bulunur. Romatoid nodülün RF ve anti-CCP yüksekliği, yüksek hastalık aktivitesi, sigara içilmesi ve HLA DRB1*0401 homozigot pozitifliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (34).

Romatoid Vaskülit RA'nın nadir komplikasyonlarından biridir ve genellikle geç hastalık döneminde ortaya çıkar. Genellikle cilt tutulumu ile ortaya çıkar ve peteşi, purpura periungual enfarktüs (Bywater lezyonları) gibi klinik bulgular saptanabilmektedir.

Orta büyüklükteki damar tutulumu ile alt ekstremitelerde derin ülserler, gangren oluşumu ortaya çıkabilir. Sweet Sendromu, nötrofilik dermatozlar, Piyoderma Gangrenozum RA'ya bağlı görülebilecek diğer cilt bulgularındandır.

2.1.8.2.2. Hematolojik Tutulum

Romatoid Artrit'li hastalarda anemi, sitopeni, lenfoproliferatif hastalık riskinde artış gibi birçok hematolojik tutulum görülebilmektedir. Romatoid Artrit'li hastalarda en sık hematolojik bulgu kronik hastalık anemisi olarak görülmektedir. Bu anemi türünde eritrositler normokrom normositer boyutta görülmektedir. Kronik hastalık anemisi etiyolojisinde azalmış eritropoetin düzeyi ve eritropoetine cevapsızlık sonucu bozulmuş eritropoez, hemoliz, proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinde artış, demir emiliminde azalma gibi birçok neden rol oynar.

2.1.8.2.3. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Romatoid Artrit'te sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmakta olup genelde klinik olarak asemptomatik seyretmektedir. Bu durum genelde RA tedavisinde kullanılan ilaçlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. En sık olarak sülfasalazin ve metotreksat kullanımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu durum ilacın bırakılması ile gerilemektedir. Nadiren karaciğer fibrozisine yol açtığı bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem tutulumu nadir olup genelde asemptomatiktir. Romatoid Vaskülit durumunda daha sık ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu durumda iskemik ülserlere ve bunun sonucunda perforasyona kadar giden şiddetli tablolar görülebilmektedir.

2.1.8.2.4. Pulmoner tutulum

Romatoid Artrit'in sık ekstraartiküler tutulumlarından biri de akciğer tutulumudur. Plörezi, nodüler akciğer hastalığı, interstisyel fibrozis en sık tutulum şekilleridir. Plevral sıvıda kompleman düzeyi ve glukozun düşük saptanması karakteristiktir. Plörezi ve plörit sıklıkla hastalık kontrol altına alındığında spontan geriler. Uzun süre kalıcı plevral efüzyon akciğerde fibroze yol açmaktadır. Parankimal pulmoner nodüller sıklıkla asemptomatik olup seropozitif hastalarda daha sık görülür. Hızlı büyüyen ve ayırıcı tanı gerektiren (fungal enfeksiyon, tümör, tüberküloz) nodüllerde biyopsi planlanabilir. Romatoid Artrit'e pnömokonyoz eşlik etmesi Kaplan Sendromu olarak adlandırılmaktadır.

2.1.8.2.5. Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum en sık perikardit şeklindedir ve genellikle asemptomatik seyreder. Bunun yanı sıra kalp kapak tutulumu, kapakçıklarda nodül ve fibrozis gelişimine bağlı yetmezlik veya darlık kliniği ortaya çıkarabilir. Romatoid Artrit doğası gereği inflamatuvar bir hastalık olduğu için koroner arter hastalığı için artmış risk söz konusudur. Artmış IL-6, CRP ve TNF- α düzeylerinin inflamatuvar yanıtı artırarak ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı düşünülmektedir. Romatoid Artrit hastalığında Miyokard Enfarktüsü kaynaklı mortalite riski normal topluma göre daha yüksektir.

2.1.8.2.6. Göz Tutulumu

Romatoid Artrit'te en sık göz tutulumu keratokonjonktivitis sikkadır. Genellikle sekonder biçimde gelişen Sjögren Sendromu ile birlikte saptanır. İlerleyen hastalık döneminde daha sık ortaya çıkmaktadır. Hastalık gözde daha sık olarak ön segmenti tutmaktadır. Tutulan yapılarda keratit, sklerit, episklerit en sık klinik tablolardır. Episklerit bunların arasında en sık görüleni olup kliniği en hafif olandır. Sıklıkla bilateral ağrılı, kızamık göz kliniği ile gelip kendiliğinden ya da topikal göz tedavileri ile gerilemektedir.

2.1.8.2.7. Nörolojik Tutulum

Sinir basısı kaynaklı tuzak nöropatiler RA'da en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Sinoviyal inflamasyonun dokularda hipertrofi yapması veya subkutan nodüllerin basısı sonucu ortaya çıkmaktadır. En sık olarak da karpal tünelde median sinirin tuzaklanması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Diğer periferik sinir tutulum şekilleri mononöritis multipleks, distal duyuşal nöropati ve sensorimotor nöropatidir.

Romatoid Artrit'li hastalarda Santral Sinir sistemi (SSS) tutulumu, en sık servikal miyelopati olmak üzere SSS' de romatoid nodül oluşumu, menenjit, serebral vaskülit, optik atrofi gibi klinikleri içerir. RA'lı hastalarda oluşan atlantoaksiyal subluksasyon sinoviyal eklemin kronik enflamasyonu sonucu gelişir. Üst servikal (C1-C2)vertebrada sinoviyal eklemlerinin tutulumu nedeniyle servikal instabilite ortaya çıkmaktadır. Bu durum servikal miyelopati kliniği ile karşımıza gelmektedir (35).

2.1.8.2.8. Renal Tutulum

Renal hasarın sebebi inflamasyon, kardiyovasküler hastalık, RA tedavisi için kullanılan ilaçlar (NSAİİ ve DMARD'lar)'a bağlıdır ve hastalık süresi, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, obezite renal hasar için risk faktörleridir. Glomerülonefrit, sekonder amiloidoz, interstisyel nefrit şeklinde ortaya çıkabilmektedir (36).

2.1.8.2.9. Romatoid Vaskülit

Romatoid Vaskülit genellikle uzun yıllar ve şiddetli hastalığı olan, takipsiz, seropozitif hastalarda ortaya çıkabilen nadir bir tablodur. Romatoid vaskülit için predispozan faktörler olarak HLA DRB1-0401 pozitifliği, erkek cinsiyet, sigara içimi, RF ve anti-CCP yüksek pozitifliği, artmış nodüler ve şiddetli eroziv hastalık varlığıdır. Tutulum bölgeleri cilt, göz, periferik sinirler, akciğer, kalp, böbrekler, gastrointestinal sistem, sinir sistemidir. En sık vasküler tutulum cilt damarlarında görülmektedir.

2.1.8.2.10. Maligniteler

Romatoid Artrit'te hem Hodgkin hem de Hodgkin dışı lenfoma gelişme oranında genel popülasyona kıyasla artmış risk söz konusudur. RA'lı hastalarda en sık gelişen lenfoma tipi Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma olarak bilinmektedir.

2.1.8.2.11. Felty Sendromu

Romatoid Artrit'in splenomegali ve lökopeni ile beraber saptandığı bir klinik tablodur. Sıklıkla uzun süreli, nodüler seyreden ve deformiteli RA hastalarında ortaya çıkar. Bacaklarda cilt lezyonları ve ülserler ortaya çıkabilir. İlaç tedavisine yanıt vermeyen splenomegali durumunda splenektomi uygulanabilmektedir.

2.1.9. Laboratuvar ve Otoantikolar

Tanı sırasında, hastalık aktivitesi takibi ve tedavi düzenlenmesi açısından önemlidir. 1987 ACR RA tanı kriterlerinde RF serolojik test olarak yer alırken, 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerinde RF'ye ek olarak anti-CCP tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Sadece antikor varlığı değil titresi de sınıflandırma kriterleri arasında yer almaktadır. Yapılan

çalışmalarda Seropozitif ve Seronegatif RA'nın klinik seyri ve prognozları birbirinden farklı olarak bulunmuştur (37).

2.1.9.1. Romatoid Faktör(RF)

En sık olarak IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş antikordur ve IgM yapısındadır. RF sentezi viral veya başka bir antijen, bakteriyel polisakkarit antijeninin uyarısıyla B lenfositlerden gerçekleşir. RF, hastalığın erken döneminde negatif olsa bile oturmuş hastalık evresinde %80'e yakın oranda pozitif saptanmaktadır. RF dışında sağlıklı kişilerde, Primer Sjögren Sendrom'unda, Miks Kriyoglobulinemi ve benzer pekçok hastalık sırasında pozitif bulunabilir.

2.1.9.2. Anti-Siklik Sitrüline Peptid (Anti-CCP)

Erken tanıda rol oynamakla birlikte RA için oldukça spesifiktirler. Sensivite oranı RF ile benzer olmasına rağmen %90 üzerinde spesifitesi mevcuttur. Anti-CCP hastalığın prognozu ile ilişkili olup genellikle hastalığın başında semptomlardan önce pozitif saptanabilir. Anti-CCP düzeyinin yüksekliği kötü prognoz, şiddetli ve erken dönem eklem hasarı ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (38).

2.1.9.3. C-Reaktif Protein (CRP)

C-Reaktif Protein hepatositlerden sentezlenen, polipeptid yapıda bir moleküldür ve yapımı Prostaglandinler, IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından indüklenir. Yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saat olup kısa yarı ömürlü olduğu için akut hastalığın ve inflamasyonun şiddetini göstermektedir. CRP inflamasyonun akut veya kronik evresinde yüksek olup hastalık alevlenmesini takipte hassas bir belirteçtir. CRP seviyesi yaşa, cinsiyete ve ırka göre de değişebilmektedir. Romatoid Artrit takibinde, patogenezinde, inflamasyonu belirlemede rol oynamaktadır.

Akut faz reaktanlarından olan CRP ve ESH, hastalık aktivitesini ve inflamasyonun şiddetini belirlemek için rutinde en sık kullanılan belirteçlerdir. RA'da CRP diğer akut inflamatuvar moleküller olan IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksekliği ile korele olup bu nedenle Sedimentasyon'a göre hastalık aktivite takibinde daha spesifik olarak kabul edilmektedir (39).

2.1.9.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Romatoid Artrit'te bakılan diğer moleküler testlerin aksine ESH moleküler bir test değil, eritrositlerin Westergren Tüpü denilen özel bir tüpte 60 dk süredeki çökme hızının ölçülmesidir. İnflamatuar durumlarda serumda artan fibrinojen, globulinler (α , β , γ) gibi protein miktarı kanın elektriksel yükünü değiştirmekte ve artmış elektronegativite eritrosit çökmesini hızlandırmaktadır. ESH düzeyi yaşlanmaya bağlı artış gösterebilmektedir. Plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olduğundan, CRP'ye göre daha geç sürede yükselip ve daha geç sürede normal seviyeye gelir.

2.1.10. Romatoid Artrit'te Görüntüleme

Öncelikle hastalığın tanısını koymak ve sonraki dönemlerde progresyonu takip için görüntüleme yöntemleri önem taşımaktadır.

2.1.10.1. Konvansiyonel Radyografi

Erken dönemde inflamasyonun saptanmasında daha duyarlı olan Ultrasonografi (USG) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) olmasına rağmen kolay ulaşım, maliyet, etkinlik olarak değerlendirildiğinde direkt grafi ilk kullanılacak görüntüleme yöntemidir. Kemik yapısındaki hasarların net görülmesi, kolay tekrarlanabilmesi takipte kullanımı için avantaj sağlar. Kıkırdak yapısının görüntülenememesi ve yumuşak dokunun net değerlendirilememesi dezavantajlarıdır. Eklem aralığındaki simetrik daralmalar, kemik erozyonları, dolaylı artrit bulgusu olan yumuşak doku şişliği ve eklem çevresi kemikte osteopeni/osteoporoz grafide değerlendirilebilir.

2.1.10.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin RA'nın erken tanısında, takibinde, hastalık aktivite değerlendirmesinde önemli yeri vardır. RA'daki kemik iliği ödemi, tenosinovit, sinovit, eklem aralığında daralma, yumuşak doku şişliğinin ve erozyonların erken zamanda gösterilebilmesi MRG'nin önemli avantajlarıdır. Kemik iliğinde saptanan ödem, çevresindeki eklemdeki sinovitin şiddeti hakkında fikir verir. T1-ağırlıklı kesitlerde kemik iliği ödemi hipointens olarak görülür. Akut inflamatuar değişiklikler kontrast sonrası T1-ağırlıklı

kesitlerde, Short Tau Inversion Recovery (STIR) sekans veya yağ baskılı T2-ağırlıklı sekanslarında hiperintens olarak gözlenir.

2.1.10.3. Ultrasonografi(USG)

Erken RA'da subklinik sinoviti, el eklemlerindeki küçük erozyonları direkt grafiye göre daha yüksek duyarlılık göstermesi USG'nin önemini arttırmıştır. USG kolay uygulanabilir olması, her yerde bulunabilmesi, sık tekrar edilebilmesi, maliyetinin uygun olması, hastaya zarar verme riskinin olmaması, girişimsel işlemlerde iğne pozisyonunu değerlendirme rehberlik olanağı sunması önemli avantajlarıdır. Yapan kişiye göre bulguların değişmesi yöntemin dezavantajıdır. Eş zamanlı olarak görüntü vermesinden dolayı işlem sırasında vasküler sistem ve sinir yapılarının korunmasını sağlar. Erken RA'nın teşhisinde, tedavi takibinde ve hastalık aktivitesini belirlemek amaçlı kullanılmaktadır. Saptanan bursitler, kemik erozyonu, sinovit, tenosinovitin tanı ve tedavisi için kullanılabilir. Saptanan bursitler, kemik erozyonu, sinovit, tenosinovitin tanı ve tedavisi için kullanılabilir.

2.1.11. Hastalık Aktivitesi ve Remisyon Kriterleri

2.1.11.1. Hasta-Hekim Global Hastalık Aktivitesi

100 mm VAS ölçütü üzerinden değerlendirilir. Hasta global hastalık aktivitesi değerlendirmesi subjektif bir ölçümdür. Hekim global hastalık aktivitesini değerlendirirken hem objektif hem subjektif bilgileri entegre eder.

2.1.11.2. DAS28

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine ve bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasına fayda sağlar. Romatoid Artrit'te hastalık aktivitesi ölçümü için çeşitli aktivite ölçekleri mevcuttur. En sık kullanılanları kompozit bir ölçek olan DAS ve onun türevleridir.

2.1.11.3. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)

28 eklem değerlendirilerek, şiş ve hassas eklem sayısı, hasta ve hekimin global VAS değerlendirmesi ve CRP değerinin toplamı olarak hesaplanır. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) ise 28 eklem değerlendirilerek, hassas ve şiş eklem sayısı, hasta ve hekim VAS değerleri ile hastalık aktivitesi hesaplanması şeklindedir.

2.1.12. Yanıt ve Remisyon Kriterleri

En yaygın kullanılan 2 yanıt kriteri ACR ve EULAR yanıt kriterleridir.

2.1.12.1. ACR Yanıt Kriterleri

ACR takip muayenelerinde iyileşme yüzdesine göre ACR20, ACR50 ve ACR70 oranlarında yüzdeler iyileşme olarak hesaplanır. Hassas eklem sayısında ve şiş eklem sayısında azalma olması şarttır ve diğer 5 değişkenden üçünde iyileşme olmalıdır.

Tablo II. ACR Yanıt Kriterleri

\geq %20 (ACR20) iyileşme \geq %50 (ACR50) iyileşme \geq %70 (ACR70)	HASSAS-ŞİŞ EKLEM SAYISI AZALMASI	5 kriterden en az 3 ünde %20-%50-%70 azalma 1.Ağrı 2.Hastanın global değerlendirmesi 3.Doktorun global değerlendirmesi 4.Yeti yitimi 5.Akut faz yanıtı (ESR/CRP)
--	--	--

2.1.12.2. EULAR Yanıt Kriterleri

DAS ya da DAS28'e dayanarak yapılır ve hastanın tedaviye yanıtı 'İYİ', 'ORTA', 'YOK' olarak sınıflandırılır. EULAR Yanıt Kriterleri kullanılarak hem değerlendirdiği andaki hem de başlangıç durumuna göre tedaviye yanıtı değerlendirilir.

Tablo III. Aktivasyon Ölçekleri

Romatoid Artrit Hastalık Aktivite Ölçekleri				
Hastalık aktivitesi	DAS	DAS28	SDAI	CDAI
Yüksek hastalık aktivitesi	>3.7	>5.1	>26	>22
Orta hastalık aktivitesi	\leq 3.7	3.2< - \leq 5.1	\leq 26	10< - \leq 22
Düşük hastalık aktivitesi	\leq 2.4	2.1< - \leq 3.2	\leq 11	\leq 10
Remisyon	<1.6	\leq 2.1	\leq 3.3	\leq 2.8

2.1.13. Romatoid Artrit'te Tedavi Yaklaşımları

Romatoid Artrit karmaşık patogeneze sahip, tedavisi uzun süreli ve çok sayıda ilaç seçeneği olan bir hastalıktır. Uzun süredir kullanılan konvansiyonel sentetik hastalık modifiye

edici anti-romatizmal ilaçlar (csDMARD) RA tedavisinde ilk tercih olarak yerlerini korumaktadır.

Son yıllarda RA tedavisinde ortaya çıkan biyolojik ajanlar ile önemli ölçüde yeni gelişmeler yaşanmıştır. İlk olarak Tümör Nekrozis Faktör (TNF) antagonisti ilaçlar onay almıştır. Devamında ise Anti-CD 20 Antikorları (Rituksimab), T hücre kostimülasyon inhibitörleri (Abatacept), İnterlökin (IL)-1 antagonistleri (Anakinra), IL-6 reseptör antagonistleri (Tosilizumab), Janus kinaz inhibitörleri (Tofasitinib) gibi ilaç grupları kullanım onayı almıştır. RA tedavisinde birçok yeniliğe rağmen yaklaşık %15-20 oranında hasta grubu tedaviye dirençli olabilmektedir.

Uluslararası alanda RA için Avrupa Romatoloji Derneği (European League Against Rheumatism: EULAR) ve Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology: ACR) Romatoid Artrit tedavisi ile ilgili klinik öneriler sunmuştur. Bu iki kılavuzda bazı farklılıklar olsa da genel anlamda benzer önerilere sahiptirler. ACR kılavuzunda erken ve yerleşik RA şeklinde hastalık 2 gruba ayrılmıştır. Hastalık süresi 6 aydan kısa ise erken, uzun süreli ise yerleşik RA şeklinde belirtilmiştir. EULAR kılavuzunda ise hastalar; tedavi almamış, biyolojik ya da sentetik ajan tedavisine dirençli gruplar olarak sınıflandırılmıştır. EULAR tarafından ek bir rehber de yayınlanmıştır. Bu rehberde “Erken RA”dan bahsedilerek ek tedavi önerileri sıralanmıştır. RA tedavisinde kılavuzlarda belirtilen bir diğer nokta ise bu hastaların tedavileri esnasında erken ve agresif bir yaklaşım izlenmesi gerekliliğidir. EULAR kılavuzunda konvansiyonel sentetik DMARD tedavisi almasına rağmen orta-yüksek hastalık aktivitesi olması, akut faz reaktanları düzeyi yüksek saptanan, yüksek titrede RF, anti-CCP pozitifliği, çok sayıda şiş eklem olması, grafide erken erozyon bulunması ve iki veya daha fazla sentetik DMARD kullanmasına rağmen dirençli hastalık olması kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. RA tedavisinde izlenecek stratejilerin hasta ile beraber hasta özelinde karar verilerek ve minimal düzeyde hastalık aktivitesini hedefleyerek belirlenmesi gerekir (40).

Tablo IV. Romatoid Artrit Tedavisinde Kötü Prognoz Kriterleri (41)

1. DMARD tedavisi altında orta-yüksek derece hastalık aktivitesi
2. Akut faz reaktanlarının yüksek seyretmesi
3. Yüksek titrede RF ve anti-CCP pozitifliği
4. Çok sayıda eklemdede şişlik
5. Grafide erken dönemde erozyon saptanması

2.1.13.1. Romatid Artrit Hastalarında Tedavi Seçenekleri

Yapılan çalışmalarda erken ve agresif tedavinin RA nedenli morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. RA tedavi edilmediğinde ya da geç kalındığında eklem, eklemdışı tutulumları geri dönülemez tablolara yol açmaktadır. Bu nedenle hastalık progresyonu açısından RA da erken tedavi başlanması önemli bir etkidir.

2.1.13.1.1. Glukokortikoidler

Bu grup ilaçlar Fosfolipaz A2 enzimini, Araşidonik Asit oluşmasını Lipokortin-1 ekspresyonunu artırarak etkilerler. Ayrıca TNF ve İL-1 gibi inflamatuvar süreci başlatan sitokinlerin oluşmasını uyaran NF-κB kaskadını inhibe ederler. Düşük doz steroid tedavisinin RA için oldukça etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (42). Özellikle hastalığın aktive olduğu dönemlerde erken etki elde etmek için kullanılmaktadır. Konvansiyonel DMARD (csDMARD) grubu ilaçların etkisinin geç başlaması nedeniyle yeni tedavi başlanacak hastalarda kombine olarak kullanılıp csDMARD etkisi başladığında azaltılarak kesilmesi önemli bir tedavi stratejisidir.

2.1.13.1.2. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

2.1.13.1.2.1. Metotreksat

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa Metotreksat (MTX) kılavuzlarda ilk sırada önerilen ilaçtır. Tedavi sırasında hastalık aktivitesi 1-3. ayda takip edilip; 3.ayda klinik düzelme ya da 6.ayda hedef remisyona ulaşamadıysa tedavi tekrar değerlendirilmelidir. RA tedavisinde MTX ile hem hastalık aktivitesinin kontrolünde hem de eklem erozyon gelişiminin durdurulmasında olumlu sonuçlar alınmaktadır. RA'da gerek morbidite gerekse mortaliteyi azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43). Metotreksat oral ya da paranteral

yolla kullanılabilir. Oral kullanım sırasında gastrointestinal sistemden (GİS) emilim oranı hastadan hastaya değişebilir. Ayrıca GİS intoleransı da sık görülen yan etkilerinden biridir. Bu durumda parenteral yol tercih edilmelidir. MTX diğer DMARD'lar ile kombine kullanılabilir. Etki mekanizması başta lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücre proliferasyonunu engelleyen antifolat metaboliti olarak çalışır. Tetrahidrofolata bağımlı doku hasarına yol açan maddelerden olan poliamin grubu maddelerin birikimini önler. Metotreksata RA tedavisinde sıklıkla 15 mg/hafta dozunda başlanır. Haftalık 25 mg doza kadar çıkılabilir. İlacın biyoyararlanımı %70 seviyesindedir. Yaklaşık %80 böbrekte metabolize olarak atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda ilaç yan etki riski artmaktadır. Ağız ülserleri, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ilaç ilişkili hepatit, sitopeni, siroz, kemik iliği depresyonu, interstisyel pnömoni, romatoid nodüllerde büyüme gibi yan etki profili mevcuttur (44).

2.1.13.1.2.2. Leflunomid

Leflunomid, pirimidin sentez basamağının hız sınırlayıcı enzimi olan Dihidroorotat Dehidrogenaz enzimini inhibe ederek immünsupresif etki gösteren bir ajandır. Bu etkisi ile lenfosit fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Günlük oral olarak alınan dozun GİS üzerinde biyoyararlanımı yüksektir. Emilen ilaç karaciğerde aktif hale çevrilir. En korkulan yan etkisi hepatotoksisitedir. Özellikle metotreksatla kullanıldığında ve aşırı alkol tüketiminde hepatotoksisite riski artmaktadır. Teratojenite nedeniyle ilacı kullanan erkek ve kadın hastaların mutlak kontrasepsiyon uygulaması gerekir. Gebelik planlayan hastalar kolestimamin ile şelasyon tedavisi yönünden değerlendirilmelidir.

2.1.13.1.2.3. Sülfasalazin

Oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal sistemde 5-aminosalisilik asit ve sulfapiridin moleküllerine dönüştürülür. Sülfapiridin kısmı esas ilaç etkisini oluşturur. Sülfasalazin (SSZ) etkisini nötrofil fonksiyonları üzerinden gösterir, immünoglobulin düzeyini düşürür. NF-κB kaskadını baskılayarak T hücre fonksiyonlarını da etkiler. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi sindirim sistemi yakınmaları en sık yan etkileri olarak bilinir. Nadiren hematolojik sistemde sitopenik etkileri de görülebilmektedir. Metotreksat, dirençli RA vakalarında DMARD kombinasyonlarında kullanılabilir.

2.1.13.1.2.4. Hidroksiklorokin

Antimalaryal bir ilaç olup sonradan romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Antijen sunumunun engellenmesi, lizozomal membran stabilizasyonu yapması ve deoksiribonükleotid metabolizması üzerine inhibitör etki ederek antiromatizmal etki sağladığı düşünülmektedir. Hidroksiklorokin (HQ), RA tedavisinde zayıf etkili olup genellikle diğer DMARD 'larla kombine edilerek kullanılmaktadır.

2.1.13.1.3. DMARD Kombinasyonları

Romatoid Artrit'te erken tedavi ile morbiditenin engellenebileceği gösterildiğinden erken ve agresif tedavi uygulanması önerilmektedir. Hastalara "Fırsat Penceresi" olarak adlandırılan erken evrede tedavi başlanması önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda RA'da tekli DMARD tedavisi yerine kombinasyon kullanmanın orta –uzun süredeki hastalık takiplerinde daha faydalı sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir (45).

Metotreksat gerek ACR gerekse EULAR önerilerinde en başta gelmekte olup RA tedavisinde yeni bir ufuk açmıştır ve remisyonda hastalık süresini uzatmıştır. Bu süreç eklem hasarının azalması ya da olmaması, yaşam kalitesinin artması ve günlük hayattaki fonksiyonel kısıtlılığın ortadan kalkması, komorbid durumların engellenmesi olarak tanımlanabilir. RA tedavisinde yeni endikasyon alan ilaçlar nedeniyle ACR ve EULAR önerileri kısa aralıklarla güncellenmektedir.

Son önerilerde ilk seçenek DMARD ilaç metotreksat olarak belirtilip, eğer bu ilaç kullanımına kontrendikasyon mevcutsa ikinci tercih olarak leflunomid yada başka bir DMARD'ın olabileceği belirtilmiştir. 3-6 ay sonunda DMARD monoterapisinden istenen yanıt alınamazsa ikinci bir DMARD ile kombinasyon önerilmektedir. Eğer hala istenen remisyon elde edilemediyse 3-4. ilacın da kombinasyona eklenebileceği belirtilmektedir (46).

DMARD grubu ilaçlar yeterli süre ve uygun kombinasyonda kullanılmasına rağmen yeterli yanıt alınamadıysa biyolojik ajan tedavisine geçiş düşünülebilir. Bu aşamada ilk seçenek Anti TNF- α ilaç grubu olarak önerilmiştir. Eğer bu aşamada da yeterli bir yanıt alınamazsa başka bir Anti TNF- α ajana switch yada non TNF başka bir biyolojik ajanın tercih edilebileceği önerilmektedir (41).

2.1.13.1.4. Romatoid Artrit Biyolojik Tedavi Seçenekleri

Biyolojik ajanlar canlı bir kaynaktan elde edilen ya da canlı bir yapıda üretilen tıbbi maddelerdir. Bu ilaç grubu etki mekanizmalarına göre; “Anti-Tümör Nekrozis Faktör (TNF)” ilaçlar ve “anti-TNF dışı” ilaçlar olarak iki grupta incelenmektedir. Anti-TNF etki dışında B lenfosit, T lenfosit, İnterlökinler üzerinden çeşitli mekanizmalarla etki eden ilaç grupları bulunmaktadır. RA tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo V. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Ajanların Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

1. Anti-TNF
- Adalimumab
- Etanercept
- İnfliksimab
- Golimumab
- Sertolizumab Pegol
2. Anti-TNF Dışı
A. T-Hücre Ko-stimülasyon Blokajı
- Abatasept
B. B-Hücre Deplesyonu
- Rituksimab
C. İnterlökin Blokajı
- Tosilizumab
- Anakinra

2.1.13.1.5. Anti TNF Biyolojik Ajanlar

2.1.13.1.5.1. TNF'nin Vücuttaki Etkileri

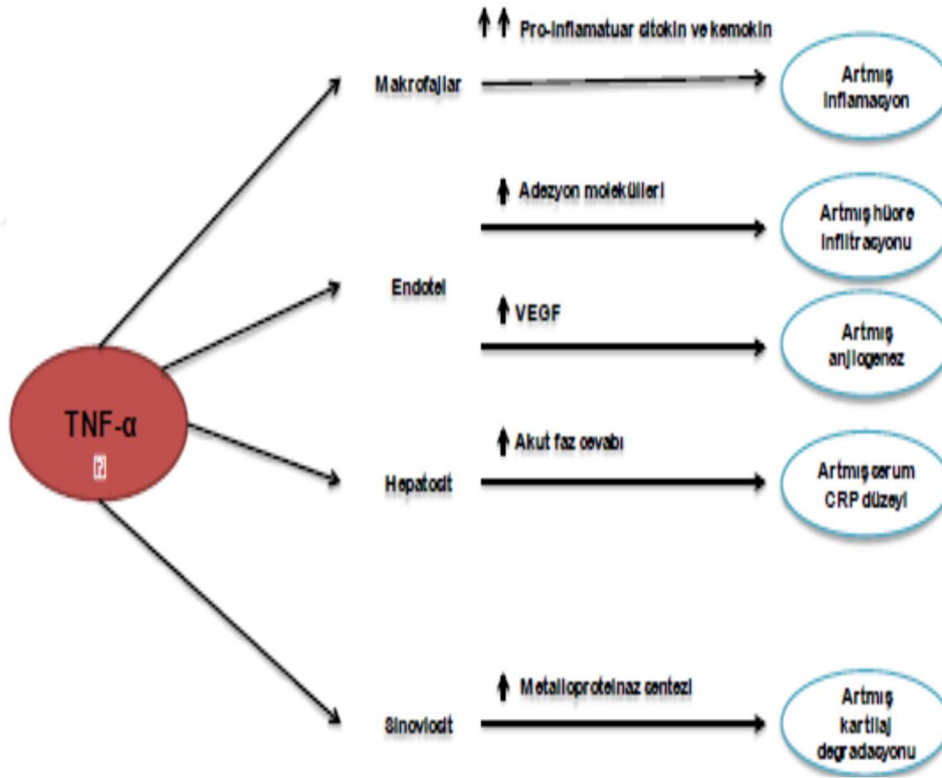
İnflamasyonda TNF, nötrofil ve monositleri inflamasyon sahasına toplayarak aktive olmalarını sağlar. Bu nedenle TNF, inflamasyonda çok temel bir aracı madde olarak görev yapar.

TNF düşük konsantrasyondan yükseğe doğru çıktıkça inflamasyonda yer alan farklı olayların meydana gelmesini sağlar. Endotel hücre yüzeyindeki adhezyon moleküllerinin sayısını artırarak hücre yüzeyini lökositler için daha yapışkan hale getirir. Damar endotel

hücrelerinin yüzeyindeki bu adhezyon molekülleri artışı başlangıçta nötrofilerin daha sonra da monosit ve lenfositlerin damar endoteline daha kolay tutunmasını sağlar. Böylece nötrofil ve monositlerin diapedezi kolay gerçekleşmiş olur. (Şekil 6)

IL-1 (İnterlökin-1), IL-6 (İnterlökin-6), Kemokinler gibi yangıda etkili sitokinlerin salınımını sağlayarak mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. Virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir. Hepatositlere etki ederek birçok akut faz proteininin sentezini artırır.

Uzun süreli salınımında yağ ve kas hücrelerinde azalmaya bağlı kaşeksiye neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu meydana gelir. TNF ve TNF reseptörleri (TNFR), FAS Ligand/Fas ve CD40 Ligand/CD40 ile birlikte, hücre aktivasyonu ve apoptozu düzenleyen bir ailenin üyeleridir.



Şekil 6. TNF-α'nın inflamasyon oluşumundaki etkisi (47)

2.1.13.1.5.2. Etanercept (ETN)

Solubl TNF reseptörü(p75) ile insan IgG1 yapısındaki Fc parçasının füzyonundan elde edilen rekombinant yapıda bir füzyon proteinidir. Yarılma ömrü diğer biyolojik

ajanlara göre nispeten kısadır. Haftalık toplamda 50 mg olacak şekilde, tek doz yada eşit 2 doz halinde subkutan yolla uygulanmaktadır.

2.1.13.1.5.3. İnfliksimab (IFX)

RA tedavisinde kullanılan monoklonal yapıda antiinflamatuvar etkinliği yüksek bir ajandır. İnsan- fare kimerik yapıdadır. Yarı ömrü 3 mg/kg'lik dozlarda 8-9,5 gündür. Tavsiye edilen başlangıç dozu İV infüzyonla 3 mg/kg 'dır ve ilk infüzyondan sonraki 2. ve 6. haftalarda 3 mg/kg dozda iv infüzyon uygulanarak yükleme dozu tamamlanmış olur. Daha sonra her 8 haftada bir idame olarak 3 mg /kg dozdan infüzyon tekrarlanır.

2.1.13.1.5.4. Adalimumab (ADA)

Tamamen klonlanmış insan IgG monoklonal antikordur. 0,5-10 mg/kg dozları arasında serum pik konsantrasyonu lineer bir yükseliş gösterir. Yarı ömrü 10-13.6 gündür. Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftalık doz sıklığı değişmekle beraber subkutan uygulamayla iki haftada bir 40 mg'dır.

2.1.13.1.5.5. Golimumab (GOL)

TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş insan IgG1-kappa monoklonal antikordur. Yapısal olarak Adalimumab'a benzer, ancak hafif ve ağır zincirleri İnfliksimab ile aynı amino asit dizilerine sahiptir. 4 haftada bir 50-100 mg dozda subkutan olarak uygulanmaktadır (48).

2.1.13.1.5.6. Sertolizumab Pegol (CTZ)

TNF- α 'ya karşı geliştirilen insan monoklonal Fab antikor parçasının uygun koşullarda polietilenglikol (PEG) ile birleştirilme işlemi ile oluşan ajandır. Yapısı diğer moleküllerden bu yönüyle farklı olup farmakokinetiği de diğer moleküllerden ayrıcalık göstermektedir. Kullanımı öncelikle yükleme dozu 2 hafta aralıklarla çift doz olarak gerçekleştirilir (0-2-4. haftada 400 mg). Sonrasında idame tedavisi 14 gün arayla 200 mg subkutan uygulama şeklindedir.

2.1.13.1.6. Diğer Biyolojik Ajanlar

2.1.13.1.6.1. Abatacept (ABA)

İnsan Ig G1'in Fc bölümü ile iki adet CTLA-4 ekstraselüler domaininin birleşmesiyle oluşur. CD28-B7 aracılı reaksiyon ile ko-stimülasyon blokajı oluşturarak T lenfositlerin aktivasyonunu önlemektedir.

İlk yükleme dozlarının 0-15-28. günlerde uygulanması sonrası her 4 haftada bir 30 dakikalık IV infüzyon ile uygulanır. Vücut ağırlığına göre 500 mg, 750 mg ve 1000 mg olarak ayarlanır. Geleneksel ilaçlara dirençli RA'lı hastalarda onay almıştır. CTLA-4 molekülünün ekstraselüler kısmı ve IgG1 birleşmesiyle oluşan füzyon bir moleküldür. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon sıklığının arttığı bildirilse de diğer biyolojik ajan tedavileri ile kıyaslandığında göreceli risk daha düşük bulunmuştur (49).Enjeksiyon bölgesindeki lokal reaksiyonları da genellikle hafif olarak gözlenmiştir. Malignite oluşumu ya da tetiklemeyle ilgili bir çalışma mevcut değildir.

2.1.13.1.6.2. Rituksimab (RTX)

Rituksimab, kimerik yapıda anti-CD 20 monoklonal antikorudur. RA tedavisinde B lenfosit üzerinden etki ederek onay alan ilk ajandır. En sık yan etkileri infüzyon sonrası alerjik reaksiyonlardır. Belirti olarak bulantı, baş ağrısı, kaşıntı, ateş, döküntü, dispne görülebilir. Tedavi kesilmesine neden olabilecek ciddi infüzyon reaksiyonu nadir de olsa ortaya çıkabilmektedir. Bu reaksiyonlarda anti-ilaç antikorların da etkisi olduğu düşünülmektedir. İnfüzyon öncesi uygulanan steroid ve antihistaminik ilaçların bu reaksiyonları azalttığı görülmüştür. Total immüoglobulin düzeylerinde tekrarlayan infüzyonlardan sonra düşüş görülebilir. Bu riskin yaşla ve immüoglobulin düşüşü ile arttığı da belirtilmektedir. Ayrıca enfeksiyon riski eşlik eden steroid kullanımı, ileri yaş immüoglobulin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların takibinde infüzyon öncesinde immüoglobulin düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Rituksimab infüzyonu sonrası bakteriyel enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlarda (Pnömosistis Carinii, Kriptokok enfeksiyonları, Sitomegalovirüs vb.) artış bildirilmiştir. Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) kor antikor (anti HBC IgG) pozitif olan hastalarda Hepatit B reaktivasyonu gözlenebilir.

Rituksimab, birçok hematolojik malignitede kullanılan bir ilaçtır. Malignite öyküsü olan RA hastalarında tercih edilebilecek bir ajan olarak önerilmektedir. Altı ayda bir 2 hafta arayla verilen 1000 mg iv infuzyon olarak uygulanır.

2.1.13.1.6.3. Tosilizumab (TOCI)

Tosilizumab, interlökin 6 reseptörüne karşı geliştirilen insan monoklonal antikordur. Bu molekül hem solubl hem de transmembran yerleşmiş reseptörleri bloke etmektedir. Anti-TNF ilaçlar ile yapılan karşılaştırmada enfeksiyon, ciddi ve ilacın kesilmesine neden olabilecek yan etkiler benzer sıklıkta bulunurken; GİS semptomları, döküntü, transaminaz yüksekliği, nötropeni ve trombositopeni özellikle LDL yüksekliği tipi hiperlipidemi tosilizumab kullananlarda sık görülebilecek yan etkilerdir. Kılavuzlar eşliğinde hiperlipidemi tedavisi bu hastalarda değerlendirilmelidir. Divertikülit öyküsü olan hastalarda özellikle yaşla riski artan intestinal perforasyon görülebilir. Divertikülit tespit edilen hastalarda Tosilizumab kullanımı önerilmemektedir. 8 mg/kg dozda ayda bir kez İV ya da subkutan olarak uygulanabilen formları mevcuttur.

2.1.13.1.6.4. Anakinra (ANA)

IL 1 reseptör antagonistidir. Subkutan 1-2 mg/kg doz uygulamalarından sonra 3-7 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarı ömrü 4-6 saattir. Orta ve şiddetli RA'lı hastalarda tedavide uygulanması önerilen doz subkutan yolla 100 mg/gündür. MTX ile kombine edilebilir. İnfeksiyon gelişimini arttırma potansiyelinden dolayı TNF inhibitörleriyle kombinasyonu önerilmez.

2.1.13.1.6.5. Tofasitinib

Janus kinaz enzimini inhibe ederek etki eden ilk oral bDMARD'tır. Spesifik olarak Janus Kinaz (JAK)' a karşı JAK3/JAK1 inhibitörü olarak geliştirilen Tofasitinib ilk oral biyolojik ajandır. Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) onayıyla metotreksata yanıtız orta ve şiddetli RA hastalarının tedavisinde önerilen ilk JAK inhibitörüdür. Günde iki kez 5 mg dozda monoterapi ya da metotreksat ile kombine olarak kullanılır.

2.1.13.1.6.5.6. Barisitininib

JAK1/JAK2 inhibitörü olan Barisitininib, RA'da kullanım için EMA ve FDA tarafından klinik onaylanmış ikinci JAK inhibitörüdür. Myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde onaylanmış bir JAK1/JAK2 inhibitörü olan Ruksolitininib'in yapısal analogudur. Sık yan etkileri arasında hiperkolesterolemi, üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes zoster, herpes simpleks, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları, trombositoz, bulantı sayılabilir.

Yapılan bir metaanalizde metotreksat dahil csDMARD'lara yanıtız RA hastalarında günde bir kez oral Barisitininib (2 ve 4 mg) tedavisi, güvenlik profili ve ACR20/50/70 yanıtlarında olumlu sonuçlar almıştır (50).

2.1.13.1.7. Romatoid Artritte Biyolojik Ajan Kullanım Önerileri

ACR ve EULAR tedavi önerileri en yaygın uygulanan tedavi prensipleri olmakla birlikte bunların dışında da pekçok klavuz bulunmaktadır. Ülkemizde de Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) ve Turkish League Against Rheumatism (TLAR) 'ın tedavi öneri kılavuzları mevcuttur. Tüm kılavuzlarda ortak olarak belirlenmiş noktalardan biri gerekli kombinasyonda ve gerekli sürede csDMARD kullanımı sonrası bDMARD tedavisine geçilmesi hususudur. Kötü prognoz faktörleri mevcut olan hastalarda (erken eklem erozyonu, yüksek akut faz reaktanları, yüksek titrede RF/CCP pozitifliği, steroid tedavisine rağmen yüksek hastalık aktivitesi vb.) daha erken safhada daha progresif hastalığı işaret edeceğinden biyolojik ajan tedavisi daha öne çekilebilmektedir. Bu durumlar haricinde kontrendikasyon olmadığı takdirde csDMARD ile kombinasyon tedavisi etkili bir seçenektir (41).

bDMARD'lar arasında karşılaştırmalı çalışmalarda etkinlik, uzun süre kullanım tecrübesi ve güvenilirlik nedeniyle anti-TNF ilaçlar öncelikli olarak tercih edilmektedir. Fakat güncel tedavi önerilerinde diğer bDMARD ların da ilk bDMARD olarak tercih edilmesinde bir sakınca görülmemektedir.

Seçilen biyolojik tedavi kullanımı ile yeterli yanıt elde edilemediğinde ya da toksisite-yan etki gelişmesi durumunda diğer bir bDMARD'a geçilebilir. Kılavuzlara göre eğer anti-TNF grubundan bir biyolojik ajandan yeterli yanıt alınamadıysa farklı yoldan etki eden bir biyolojik ajan tercih edilebileceği gibi yine başka bir anti-TNF molekülün de tercih edilebileceği belirtilmektedir (51).

bDMARD'ların csDMARD'lar ile kombine kullanımı tedavi etkinliği açısından faydalı bulunmuş olup tüm kılavuzların ortak önerileri arasındadır. Yapılan pekçok çalışmada csDMARD ve bDMARD kombine kullanımının hem konvansiyonel DMARD hem de biyolojik ajan monoterapisinden üstün olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada INF ve MTX alan hastalarda 2 yıllık takip sonucunda klinik bulgularda, yapısal hasar ve fiziksel fonksiyonlarda iyilik halinin devamı görülmüştür. 102 haftalık takipte daha önce tek başına MTX tedavisine cevap vermeyen hastalarda INF ile birlikte kullanımında radyolojik sonuçlarda ve klinik bulgularda düzelmelerin devam ettiği görülmüş (52).

2.1.13.1.8. Biyolojik Ajan Tedavisinden Dikkat Edilecek Hususlar

2.1.13.1.8.1. Enfeksiyonlar

Anti-TNF ya da diğer bDMARD kullanan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur. Abatacept kullanımında daha az ciddi enfeksiyon riski olduğu görülmüştür.

2.1.13.1.8.2. Viral Hepatitler

Hepatit B (HBV) için bDMARD kullanan hastaların tümünde aktivasyon riski olup taşıyıcılık ve aktif HBV'nin taranması önerilmektedir. Anti TNF tedavi öncesi taramada Anti HCV pozitifliği saptanan hastalar TNF inhibitörünü takip altında kullanabilir. Özellikle RTX'in B lenfosit üzerindeki CD20 bölgesini hedef alması sonucu lenfosit inaktivasyonu yapması sebebiyle bu hastalarda daha dikkatli olunmalıdır. RTX içeren rejimler tercih edildiğinde hastalar HCV reaktivasyonu açısından yakın izlenmelidir. Aylık Alanin Aminotransferaz(ALT) enzimi, 3 ayda bir HCV RNA bakılmalıdır. HCV reaktivasyonu durumunda (ALT seviyesinde ≥ 3 kat artışı ve HCV RNA titresinde yükselme) immüsupresif tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

2.1.13.1.8.3. Malignite

Yapılmış bazı retrospektif çalışmalarda anti-TNF kullanımı sırasında dermatolojik malignite (non-melanom ve melanom) gelişme riskinde artış görülmüştür (53). 2015 ACR önerilerinde tedavi edilmiş cilt malignitesi öyküsü mevcut olan ya da aktif cilt malignitesi

varlığında bDMARD yerine csDMARD tercih edilmesi önerilmiştir. Ancak bazı güncel metaanalizlerde ise bDMARD'lar malignite riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir (54).

Solid organ tümörü veya non-melanom deri kanseri tedavisi görmüş ve 5 yıldan uzun süredir nüks yoksa, herhangi bir anti-TNF ajan kullanılabilir. Aşağıdaki durumlarda, Anti-TNF ajan kullanımı önerilmez; mutlaka bir biyolojik ajan kullanılması gerekiyorsa RTX önerilebilir.

- Son 5 yılda solid organ tümör tanı ve tedavisi
- Son 5 yılda non-melanom deri tümörü tedavisi
- Öyküde melanom deri tümörü tanı ve tedavisi
- Öyküde lenfoproliferatif malignite olması

2.1.13.1.8.4. İmmünite

Anti-TNF ilaç kullanımı sırasında ilk 2 yılda ilaç etkisinde azalma görülebilmektedir. Başka bir anti-TNF'e geçilmesi sonrasında ilaç etkinliğinin geri gelmesi vücuttaki TNF hedef direncinden ziyade ilacın büyük moleküler yapısından dolayı olduğunu düşündürmektedir. İlacın moleküler yapısındaki Fab yada Fc bölgelerine karşı anti-ilaç etkili antikor gelişiminin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (55).

Anti-TNF'lere karşı antikor gelişimini engellemek için bDMARD ile metotreksat kombinasyonu kullanımının etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56).

2.1.13.1.8.5. Kalp Yetmezliği

Romatoid Artrit kendi başına kardiyak mortaliteyi artıran bir hastalık olmakla birlikte RA tedavisi ile mortalite riski azalmaktadır. Tedavide kullanılan anti-TNF ilaçların kalp yetmezliği ortaya çıkardığına dair bir kanıt olmamakla birlikte ileri evre (sınıf 3 ve 4) kalp yetmezliği bulunan hastalarda anti-TNF tedavi verilmesi önerilmemektedir.

2.1.13.1.8.6. Demiyelizan Patolojiler

Anti-TNF ilaçların Transvers Myelit, Optik Nörit, Multiple Skleroz, Guillain-Barre Sendromu gibi demiyelinizan hastalıklarda alevlenme oluşturabileceği hatta nadiren yeni

demiyelizan patolojiler oluşturabileceği düşünülmekte olup bu riski olan hasta gruplarında anti-TNF ilaç tercih edilmemesi önerilmektedir.

2.1.13.1.8.7. Tüberküloz (TBC)

TNF- α inhibisyonu özellikle tüberküloz gibi granümatöz enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır. bDMARD kullanımı sonrası tüberküloz reaktivasyonu ortaya çıkabileceği için tedavi öncesi tarama yapılması önerilmektedir. Tedaviye başlamadan önce her hastada akciğer grafisi değerlendirmesi ve Tüberküloz Cilt Testi (PPD) veya İnterferon Gama Salınım Testi (IGRA) dan biri ile hastalık taraması yapılması önerilir. Latent enfeksiyon tespit edilenlere tedaviye başlamadan önce 1 ay İzoniazid (INH) profilaksisi verilmesi, bDMARD başlandıktan sonra 8 ay daha profilaksiye devam edilerek toplam 9 ay profilaksi yapılması önerilmektedir. Buradaki sınır değer PPD testi için ciltte oluşacak 5 mm endurans olarak belirtilmiştir. 5 mm üzerindeki enduransa sahip hastalar profilaksiye aday gruptur. İnterferon Gama Salınım (IGRA) testi pozitifliği de tbc etkeni ile karşılaşıldığını gösterir. Pozitif saptandığı durumda profilaksi verilmelidir. IGRA ve PPD testi aktif veya latent tbc ayrımını yapamaz. Klinik semptomu olan ve akciğer grafisinden patoloji saptanan hastalar aktif tbc olarak değerlendirilir. Aktif tbc saptanması durumunda önce bunun tedavi edilmesi ve tedavisi sonrasında tekrar anti-TNF başlanabileceği belirtilmektedir. Tbc tedavisi sonrası anti-TNF başlanan hastaların 6 ay arayla tbc açısından taranması önerilmektedir (41).

2.1.13.1.8.8. Aşılama

Biyolojik ilaç başlanmasından 1 ay önce ya da ilaç kesiminden 5-6 dozluk yarı ömür sonrası uygulama için seçilebilir. Fakat canlı aşuların anti TNF kullanan hastalarda uygulanması önerilmemektedir.

2.1.13.1.8.9. Gebelik

Anti-TNF ajanların, FDA gebelik risk kategorisi B olarak belirtilmiştir. İmmünglobulinler neonatal Fc reseptörlerine (Bram- bell reseptörü) bağlanarak plasentayı geçebilirler. Neonatal Fc reseptörlerine her dört IgG alt grubunun, Fc kısmının CH2 ve CH3'lerine bağlanarak, plasentaya geçişi sağlar. Tüm immünglobulinler içinde, üçüncü trimesterde plasentaya en fazla geçen ve umbilikal venöz kanda en fazla bulunan IgG1 alt grubudur ve yenidoğana geçen IgG'nin yarı ömrü, annedekinden daha uzundur.

Anti-TNF ilaçların konsepsiyon dönemi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde kullanımları konusunda; gebelik öncesi veya gebelik esnasında biyolojik tedavileri sonlandırmanın, anne ve fetus için risk oluşturduğu ve tedavi devamının daha düşük riskli olduğu düşünülmektedir. Anti-TNF ilaçlar mevcut kanıtlara göre gereklilik durumunda gebelikte kullanıma devam edilebilir. Golimumab'la ilgili çalışmalar birinci trimestir ile kısıtlıdır. İnfliksimab ve Adalimumab yeni doğan döneminde yüksek serum konsantrasyonuna ulaşması ve enfeksiyon ihtimalini artırabilmesi sebebiyle 20-22. gestasyonel haftada bırakılması önerilir. Etanersept ise 30-32. gestasyonel haftaya kadar kullanılabilir. Sertolizumab Pegol de Fc grubu olmadığı için plasental transfer beklenmez veya ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla gereklilik halinde gebelik süresince kullanılabileceği önerilmektedir (57).

Rituksimab, Tosilizumab, Abatasept için gebelikte kullanım verileri sınırlıdır. Gebelik planlanması öncesi hasta ile değerlendirilerek düşük riskli ilaçlara geçilmesi önerilmektedir. Yalnızca gebelikte diğer ilaçlarla aktivite kontrol altına alınmadığında kar/zarar dengesi değerlendirilerek kullanılmaları önerilmektedir. Tofasitinib için gebelik ve laktasyon döneminde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur ve tercih edilmemesi önerilmiştir. Anti TNF'ler anne sütüne düşük miktarda geçer ve fetus gastrointestinal sisteminde yıkılırlar. Dolayısıyla laktasyon döneminde risk düşük olup kullanılmasında sakınca yoktur. Laktasyon döneminde Tosilizumab, Abatasept, Rituksimab gibi yeterli güvenlik verisi olmayan ilaçlar diğer güvenli alternatifleri mevcut olduğu takdirde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde Anti-TNF kullanmış annelerin bebeklerinde, bu ilaçların 6 aya kadar uzamış yarı ömrü sebebiyle canlı aşıların (tüberküloz, rotavirus, oral polio, varicella gibi) yapılmaması önerilmektedir (57).

2.1.13.1.8.10. Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları

Tedavi başlangıcı sonrası ilk 4-8 haftada görülebilir. Genelde hafif seyreder ve 7 gün içinde iyileşir. Bazı gruplarda plasebo ilaç alan hastalarda da görülebilir. Klinik çalışmalarda Adalimumab ile %20 ve Etanersept ile %37 sıklıkta hem Sertolizumab Pegol hem de Golimumab ile yapılan çalışmalarda enjeksiyon yeri reaksiyonlarının %1.5 civarı olduğu ve hiçbir hastada ilacın kesilmesinin gerekmediği bildirilmiş.

2.1.13.1.8.11. İnfüzyon Reaksiyonları

Klinik uygulamada ciddi reaksiyonlar %1 civarındır. İnfüzyon sırasında veya sonraki ilk iki saat içinde baş ağrısı, bulantı, kaşıntı, ürtiker, deri döküntüsü, üşüme, titreme, taşikardi ve dispne görülebilir; hatta ciddi durumlarda anafilaktik reaksiyon gelişebilir.İnfüzyonun hızlı verilmesi bu riski artırır ve genelde infüzyon hızının azaltılması ile bu yan etki azaltılabilir. Hafif reaksiyonların önlenmesinde infüzyon öncesinde parasetamol, antihistaminik ve kısa etkili kortikosteroid verilmesi allerjik reaksiyon gelişimini engelleyebileceği düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ocak 2021 ve 1 Aralık 2021 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'ne başvuran 18 yaş üstü, ACR 2010 Romatoid Artrit tanı kriterlerine uygun olarak tanısı konulmuş ve çalışmaya dahil edilme-edilmeme kriterlerini karşılayan tüm gönüllüler ve hasta grubu ile korele olarak herhangi bir otoimmün veya inflamatuvar hastalığı olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Bu ölçekte 79 RA'lı hasta ve 70 kontrol hastası çalışmaya alındı. Hastaların yazılı onamları alındıktan sonra yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut-kitle indeksi, öğrenim durumu, mesleği, medeni durumu, mevcut şikayetlerinin süresi ve önceki ilaç tedavisi (DMARD-Biyolojik Ajan) ilaç kullanımını, alkol tüketimi, aile öyküleri, eşlik eden diğer hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Çalışmaya alınan hastaların rutin fizik muayenesi ve kas-iskelet sistemi muayenesi yapıldı. Hasta grubunda hastalık aktivitesini değerlendirmek için Disease Activity Score 28 (DAS28) ölçeği kullanıldı. Yaşam kalitesi Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (RAQOL) kullanılarak, değerlendirildi. Sağlıklı grup; Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, dışlama kriterlerini sağlayan gönüllü kişilerden seçildi. Hastalardan Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP), Hypoxi Induced Factor Alpha (HIF-1 Alfa) ve Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) için kan alındı.

Hasta grubu kendi içinde hastalığın yılına göre ve hastalık aktivitesine göre (DAS28 skorlama sistemi kullanılarak) gruplandırıldı. DAS28'i hesaplamak için şiş ve hassas eklem sayısı; omuz(2), dirsek(2), el bilek(2), MKF (10), PİF (10), diz(2) eklemlerindeki şişlik ve hassasiyet değerlendirildi. ESH, mm/h cinsinden hesaplandı. Ek olarak, hastanın genel sağlık durumunu kendi değerlendirdiği Visual Analogue Scale (VAS); $DAS28(4) = 0.56 * \sqrt{t28} + 0.28 * \sqrt{sw28} + 0.70 * \ln(ESR) + 0.014 * GH$ formülünde yerine koyularak bilgisayar programında hesaplandı.

DAS28'in;

5,1'den yüksek olması, yüksek hastalık aktivitesi,

3,2-5,1 arasında olması, orta hastalık aktivitesi,

2,6-3,2 arasında olması, hafif hastalık aktivitesi,

2,6 dan küçük olması, remisyon olarak değerlendirildi.

Hastaların günlük hayatındaki yaşadığı zorlukları ve kısıtlılıkları değerlendirildiği Romatoid Artrit Yaşam Kalite Ölçeği'ndeki soruların hastalar tarafından cevaplanması istendi. Ölçek 30 sorudan oluşmakta olup, testten alınan puan yükseldikçe hayat kalitesinde azalma olduğu şeklinde değerlendirildi. Hastalardan VEGF ve HIF-1 Alfa ölçümü için alınan numuneler antikoagülan içermeyen ve jelsiz vakumlu tüplere koyuldu. VEGF plazma ve serum düzeyi farklı olarak ölçüldü. Bunun sebebi VEGF 'in sirkülasyondaki trombositlerin α -granüllerinde depolanması ve koagülasyon süresince trombositlerden salgılanmasıdır. Bu nedenle VEGF düzeyleri serum numunelerinde plazma numunelerinden daha yüksek ölçülmektedir. Bu nedenle serum VEGF konsantrasyonları periferik kandan çalışılırken invitro olarak trombosit degranülasyonunun da etkisi büyüktür.

Sonuç olarak ölçülen serum VEGF konsantrasyonu alınan kanın bekleme süresine göre değişmektedir. Hormbrey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan alındıktan itibaren 30-60 dakikalık süre içinde beklemiş serumlar arasında VEGF açısından fark saptanmamıştır (58).

Biz de bu süreye uyarak VEGF ölçümü için alınan kanların 30 dakika oda sıcaklığında bekletip sonrasında 4000 rpm devirde 5 dakika santrifüj ettikten sonra elde edilen serumlar hemoliz, lipemi açısından değerlendirilip, uygun bulunan numuneler kapaklı endorf tüplerde porsiyonlanarak – 80 °C'de, en fazla 6 ay süreyle olmak üzere, saklandı. Her numune sadece bir kere çözüldükten sonra aynı hasta için hem VEGF hem HIF-1 α aynı tüpteki serumdan Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı.

3.1. Vasküler Endotelyal Growth Faktör Ölçümü

Serumda VEGF düzeyleri ticari kit (ELK Biotechnology Catalogue NO: ELK1129) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı.

3.1.1. Standartların hazırlanması

Kitin içindeki stok standart (1000 pg/mL) dilüe edilerek 1000 pg/mL -15.63 pg/mL konsantrasyon aralığında standart hazırlandı. Bunun için:

500 pg/mL	Standart No.6	200 µL stok standart + 200 µL standart dilüent
250 pg/mL	Standart No.5	200 µL Standart No.6 + 200 µL standart dilüent
125 pg/mL	Standart No.4	200 µL Standart No.5 + 200 µL standart dilüent
62.5 pg/mL	Standart No.3	200 µL Standart No.4 + 200 µL standart dilüent
31.25 pg/mL	Standart No.2	200 µL Standart No.3 + 200 µL standart dilüent
15.63 pg/mL	Standart No.1	200 µL Standart No.2 + 200 µL standart dilüent

3.1.2. Ölçüm yöntemi

Hazırlanan örnek ve standartlar için kit içerisindeki özel antikor bağlı plateler kullanıldı.

- 1) Platelerdeki standart kuyucuklarına her bir standarttan 100 µL, örnek kuyucuklarına her bir örnekten 100 µL konuldu. Kör kuyucuğuna hiçbir şey eklenmedi.
- 2) Hazırlanan plate orbital shaker üzerinde 37°C' de 80 dakika inkübe edildi.
- 3) 90 dakika sonunda; biotin antikor, antikor dilüenti ile 1:100 oranında dilüe edildi. Bu karışımdan her bir kuyucuğa 100 µl eklendi ve plate 37°C' de 50 dakika inkübe edildi.
- 4) 50 dakika sonunda plate, yıkama tamponu ile 3 defa yıkandı.
- 5) HRP-Streptavidin, HRP-Streptavidin dilüenti ile 1:100 oranında dilüe edildi. Bu karışımdan her bir kuyucuğa 100 µl eklendi.
- 6) Plate içindekilerin karışması için hafifçe karıştırıcıda karıştırıldı.
- 7) Hazırlanan plate orbital shaker üzerinde 37°C' de 50 dakika inkübe edildi.
- 8) 50 dakika sonunda plate, yıkama tamponu ile 5 defa yıkandı.
- 10) Kör kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 90 µL HRP substrat solüsyonu eklenip, karanlıkta 37°C' de 20 dakika inkübe edildi.

11) İnkübasyon sonunda mavi renk oluşumu gözlenince 50 µL durdurma solüsyonu konulup oluşan sarı rengin absorbanası 450 nm' de ölçüldü.

12) Standartların konsantrasyonlarına karşılık okunan OD değerlerine bağlı olarak standart grafiği çizildi. 4-parametre denklemi bulundu ve bu denklemden yola çıkılarak örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

3.2. Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör 1 A Ölçümü

Serumda HIF-1 α düzeyleri ticari kit (ELK Biotechnology Catalogue NO: ELK1603) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı.

3.2.2. Standartların hazırlanması

Kitin içindeki stok standart (10 ng/mL) dilüe edilerek 10 pg/mL -0.16 ng/mL konsantrasyon aralığında standart hazırlandı. Bunun için:

5 ng/mL	Standart No.6	200 µL stok standart + 200µL standart dilüent
2.5 ng/mL	Standart No.5	200µL Standart No.6 + 200 µL standart dilüent
1.25 ng/mL	Standart No.4	200 µL Standart No.5 + 200 µL standart dilüent
0.63 ng/mL	Standart No.3	200 µL Standart No.4 + 200 µL standart dilüent
0.31 ng/ml	Standart No.2	200 µL Standart No.3 + 200 µL standart dilüent
0.16 ng/mL	Standart No.1	200µL Standart No.2 + 200 µL standart dilüent

3.2.3. Ölçüm yöntemi

Hazırlanan örnek ve standartlar için kit içerisindeki özel antikor bağlı plateler kullanıldı.

1) Platelerdeki standart kuyucuklarına her bir standarttan 100 µL, örnek kuyucuklarına her bir örnekten 100 µL konuldu. Kör kuyucuğuna hiçbir şey eklenmedi.

2) Hazırlanan plate orbital shaker üzerinde 37°C' de 80 dakika inkübe edildi.

- 3) 90 dakika sonunda; biotin antikoru, antikor dilüenti ile 1:100 oranında dilüe edildi. Bu karışımdan her bir kuyucuğa 100 µl eklendi ve plate 37°C' de 50 dakika inkübe edildi.
- 4) 50 dakika sonunda plate, yıkama tamponu ile 3 defa yıkandı.
- 5) HRP-Streptavidin, HRP-Streptavidin dilüenti ile 1:100 oranında dilüe edildi. Bu karışımdan her bir kuyucuğa 100 µl eklendi.
- 6) Plate içindekilerin karışması için hafifçe karıştırıcıda karıştırıldı.
- 7) Hazırlanan plate orbital shaker üzerinde 37°C' de 50 dakika inkübe edildi.
- 8) 50 dakika sonunda plate, yıkama tamponu ile 5 defa yıkandı.
- 10) Kör kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 90 µL HRP substrat solüsyonu eklenip, karanlıkta 37°C' de 20 dakika inkübe edildi.
- 11) İnkübasyon sonunda mavi renk oluşumu gözlenince 50 µL durdurma solüsyonu konulup oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm' de ölçüldü.
- 12) Standartların konsantrasyonlarına karşılık okunan OD değerlerine bağlı olarak standart grafiği çizildi. 4-parametre denklemi bulundu ve bu denklemden yola çıkılarak örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı. Kategorik ölçüm sonuçları sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sürekli ölçüm değerleri için ortalama, standart sapma, minimum–maksimum değerler verilerek özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı ve analitik yöntemler için Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk Testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki Kare Testi ve Fischer'ın Exact Testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında parametrik özellikleri taşıyan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t Testi, bağımsız gruplarda parametrik özellikleri taşımayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyon analizi yapılırken parametrik özellik taşıyanlar için Pearson Testi,

parametrik özellik taşımayan değişkenlerin korelasyon analizi için Spearman Testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'ne takip ve tedavi amaçlı başvuran ACR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri'ne uyan 79 hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından korele olarak 70 adet sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların 69'u (%87.3) kadın, 10'u (%12.7) erkek cinsiyet olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 62'si (% 88.6) kadın, 8'i (%11.4) erkek idi. Cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Hastaların yaş ortalaması $58.3 \pm 10,656$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $53,8 \pm 11,949$ olarak saptandı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalaması hasta grubunun $27.78 \pm 4,922$, kontrol grubunda $27,49 \pm 3.866$ idi. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubundaki kişilerin hastalık süreleri değerlendirildiğinde 4 kişinin (%5,1) 1 yıldan az süredir, 8 kişinin (%5,1) 1-3 yıl arasında, 7 kişinin (%8,9) 3-5 yıl arasında, 59 kişinin (%74,7) 5 yıldan daha uzun süredir RA tanısı olduğu görüldü. Hastaların eğitim düzeyleri ise 10 kişi (%12,7) okuryazardeğil, 1 kişi (%1,3) sadece okuma yazma biliyor, 43 kişi (%54,4) ilkokul, 8 kişi(%10.1) orta okul, 9 kişi (%11,4) lise, 8 kişi (%10,1) üniversite mezunu olarak tespit edildi. Kontrol grubu eğitim düzeyleri ise 3 kişi (%4,3) okuryazardeğil, 3 kişi (%4,3) sadece okuma yazma biliyor, 42 kişi (%60,0) ilkokul, 2 kişi (%2,9) orta okul, 9 kişi (%12,9) lise, 11 kişi (%15,7) ünivesite mezunu olarak tespit edildi. Grupların eğitim düzeyi açısından birbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubunda 56 hastanın (%70.9) aktif olarak bir işte çalışmadığı, 23 kişinin (%29.1) çeşitli mesleklerde çalıştığı görüldü. Kontrol grubunda 41 hastanın (%58.6) aktif olarak bir işte çalışmadığı, 29 kişinin (%41.4) çeşitli mesleklerde çalıştığı görüldü. Mesleki açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubunda 65 kişinin evli (%85,7), 14 kişinin (%14,3) bekar olduğu görüldü. Kontrol grubunda 60 kişinin evli (%82,3), 10 kişinin (%17,7) bekar olduğu görüldü. Medeni durum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubunda 75 kişinin (%94,9) alkol kullanmadığı, 4 kişinin (%5,1) alkol kullandığı görüldü. Hasta grubunda 5 hastanın (%6,3) soygeçmişinde RA öyküsü mevcuttu. Hastaların özgeçmişinde en sık olarak 16 hastada (%20,3) hipertansiyon, 9 hastada (%11,4) tip 2 diyabet, 8 hastada (%10,1) osteoporoz olduğu görüldü.

Hasta grubunun boy ortalaması $160,56 \pm 7,671$ cm, kontrol grubunun ise $161,69 \pm 7,135$ cm olarak bulundu. Boy ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubunun kilo ortalaması $73,13 \pm 13,18$ kg, kontrol grubunun ise $72,89 \pm 12,31$ kg olarak bulundu. Kilo ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo VI' da hastaların demografik verileri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo VI. Romatoid Artrit Hastaları İle Kontrol Grubunun Demografik Verileri Karşılaştırılması

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	
		(Ort±SS)	(Ort±SS)	P
Yaş		58.3 ± 10,66	53,8 ± 11,95	0,032* ¹
Boy		160,56 ± 7,67	161,69 ± 7,14	0,165 ¹
Kilo		73,13 ± 13,12	72,89 ± 12,31	0,914 ¹
VKİ		27,78±4,92	27,49±3,87	0,964 ¹
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	69 (%87,3)	62 (% 88,6)	0,818 ²
	Erkek	10 (%12,7)	8 (%11,4)	
Medeni durum	Evli	65 (%85,7)	60 (%82,3)	0,569 ²
	Bekar	10 (%14,3)	14(%17,7)	
Öğrenim durumu	Lise altı	62 (%78,5)	50 (%71,4)	0,32 ²
	Lise ve üstü	17 (%12,5)	20 (%28,6)	
Meslek	Çalışıyor	23 (%29,1)	29 (%41,4)	0,08 ²
	Çalışmıyor	56 (%70,9)	41 (%58,6)	

1 Mann Whitney U Test 2 Ki-Kare Test * $p < 0,05$

Hasta grubunun CRP değerleri $11,54 \pm 19,05$ (2-98) mg/l olarak bulundu. Sedimentasyon değeri $32,33 \pm 25,26$ (1-94) mm/saat olarak bulundu.

Romatoid Artrit tanılı hasta grubunda serum HIF-1 α düzeyi ortalaması $0,590 \pm 0,60$ ng/ml, kontrol grubunda ise $0,32 \pm 0,23$ ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında HIF-1 α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Romatoid Artrit tanılı hasta grubunun serum VEGF düzeyi ortalaması $126,48 \pm 161,28$ pg/ml, kontrol grubunda ise $70,89 \pm 28,21$ pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubunda RF değerleri ortalaması $93,29 \pm 146,48$ IU / mL olarak ölçüldü. Anti-CCP değerleri ortalaması ise $86,18 \pm 85,08$ IU / mL olarak ölçüldü.

Tablo VII 'de hastaların klinik özellik parametreleri gösterilmiştir.

Tablo VII. Romatoid Artrit Hastalarının Klinik Özellik Parametreleri

Klinik Özellik	Hasta Grubu	
	(Ort \pm SS)	Median (Min-Maks)
RAQOL	16,9 \pm 6,73	16,00 (0-28)
Hassas eklem	4,56 \pm 3,87	4,00 (0-18)
Şiş eklem	0,84 \pm 1,92	0 (0-12)
VAS	5,91 \pm 1,69	6,00 (1-9)
ESH	32,33 \pm 25,26	29,00 (1-94)
CRP	11,54 \pm 19,05	4,00 (2-98)
DAS28	3,59 \pm 1,148	5,50 (0-6)
RF	93,29 \pm 146,47	40,00 (4-875)
Anti-CCP	86,18 \pm 85,08	49,00 (1-200)
HIF-1 A	0,59 \pm 0,60	0,47 (0,160-4,79)
VEGF	126,48 \pm 161,28	42,21 (24,01-996,57)

Hasta grubunun RA için aldığı tedavi değerlendirildiğinde 7 kişi (%8,9) steroid monoterapisi, 8 kişi (%10,1) metotreksat monoterapisi, 19 kişi (%24,1), 9 kişi (%11,5) diğer DMARD grubu ilaçları, 9 kişi (%11,5) Anti-TNF monoterapisi, 6 kişi (%7,6) Anti-TNF ve MTX kombinasyonu, 11 kişi (%13,9) rituksimab tedavisi, 2 kişi (%2,5) tocilizumab tedavisi aldığı görüldü. 8 kişinin (%10,1) RA için hiçbir tedavi almadığı görüldü.

Tablo VIII'de RA tanılı hastaların kullandığı antiromatizmal ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo VIII. Romatoid Artrit Hastalarının Serum Örnekleme Sırasında Kullandığı İlaçlar

Hastalık	İlaç Tipi	n	%
Romatoid Artrit	Steroid	7	8,9
	MTX	8	10,1
	Steroid ve MTX	19	24,1
	Anti-TNF	9	11,5
	Anti-TNF ve MTX	6	7,6
	Ritüksimab	11	13,9
	Tocilizumab	2	2,5
	İlaç Yok	8	10,1
Diğer DMARD	9	11,5	

Hastaların DAS28 Hastalık Aktivite Ölçeği'ne göre hastalık aktiviteleri değerlendirildiğinde 13 hastanın (%16,5) remisyonda, 22 hastanın (%27,8) düşük hastalık aktivitesi, 34 hastanın (%43,0) orta derece hastalık aktivitesi, 10 hastanın (%12,7) yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu görüldü (Tablo IX).

Tablo IX. Romatoid Artrit Hastalarının Hastalık Aktivitesi

Hastalık	Aktivite	DAS28 değeri	n	%
Romatoid Artrit	Remisyon	<2.6	13	16,5
	Düşük aktivite	2.6 ≤ - ≤3.2	22	27,8
	Orta aktivite	3.2 < - ≤5.1	34	43,0
	Yüksek aktivite	>5.1	10	12,7

Romatoid Artrit tanılı hastaları ve kontrol grubu arasında HIF-1 α ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında; HIF-1 α düzeyi RA grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Her iki grup arasında VEGF düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,704$) (Tablo X).

Tablo X. Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Ve Sağlıklı Kontrol Grubunda, Serum HIF-1 A Ve Serum VEGF Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
	(Ort±SS) Medyan (Min-Maks)	(Ort±SS) Medyan (Min-Maks)	
HIF 1 A	0,59 ±0,60 0,47 (0,160-4,79)	0,315 ±0,23 0,23 (0,02-1,32)	<0,05* ¹
VEGF	126,48 ±161,27 42,21 (24,01-996,57)	70,89 ±28,21 73,61 (12,07-135,94)	0,704 ¹

¹Mann Whitney U Test * $p<0.05$

Hasta grubunun RAQOL, DAS 28, RF, anti-CCP değerleri ve HIF-1 α arasındaki korelasyon değerlendirildi. Hastalık aktivite değerlendirmesi için kullanılan bu klinik

parametreler ile; HIF-1 α düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo XI).

Tablo XI. HIF-1 A Düzeyinin Çeşitli Klinik Parametreler İle Korelasyonu

	n=79	HIF - 1 A düzeyi
		Hasta grubu
RAQOL	r^1	0,102
	p	0,373
DAS28	r^1	0,035
	p	0,757
RF	r^1	0,136
	p	0,232
CCP	r^1	0,093
	p	0,413
ESH	r^1	0,011
	p	0,921
CRP	r^1	0,123
	p	0,921

¹ Spearman's rho * $p < 0,05$

Tablo XII'de gösterildiği şekilde hasta grubunun RAQOL, DAS 28, ESH, CRP, RF, anti-CCP değerleri ve VEGF arasındaki korelasyon değerlendirildi. Yaşam kalitesi ölçeği olan RAQOL ile VEGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

VEGF düzeyi ile RAQOL ölçeğinden hastaların aldığı puan değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p = 0,003$). VEGF düzeyi ile DAS 28 puanları arasında pozitif korelasyon saptandı ($p = 0,005$). Hasta grubunda RF değerleri ve VEGF arasındaki korelasyon incelendi; VEGF düzeyi ile hastaların RF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p = 0,402$). Hasta grubunda anti-CCP değerleri ve VEGF arasındaki korelasyon incelendi; VEGF düzeyi ile hastaların anti-CCP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p = 0,657$).

Hasta grubunda ESH değerleri ve VEGF arasındaki korelasyon incelendi; VEGF düzeyi ile hastaların ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p = 0,007$).

Hasta grubunda CRP değerleri ve VEGF arasındaki korelasyon incelendi; VEGF düzeyi ile hastaların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p = 0,004$).

Tablo XII. VEGF Düzeyinin Çeşitli Klinik Parametreler İle Korelasyonu

	n=79	VEGF düzeyi	
		Hasta Grubu	
RAQOL	r ¹	0,235	
	p	0,003*	
DAS28	r ¹	0,404	
	p	0,005*	
RF	r ¹	0,096	
	p	0,402	
AntiCCP	r ¹	0,051	
	p	0,657	
ESH	r ¹	0,299	
	p	0,007*	
CRP	r ¹	0,324	
	p	0,004*	

¹Spearman's rho *p<0.05

Romatoid Artrit ve kontrol grubunda ayrı ayrı ve toplamda, VEGF düzeyi ile VKİ ve Yaş parametreleri arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi sonucu hem yaş hem VKİ parametreleri ile korelasyon saptanamamıştır (Tablo XIII).

Tablo XIII. VEGF Düzeylerinin Bazı Demografik Özelliklerle Korelasyonu

		VEGF Düzeyi		
		Toplam n=149	Hasta Grubu n=79	Kontrol Grubu n=70
Yaş	r ¹	0,070	0,144	-0,035
	p	0,397	0,206	0,774
VKİ	r ¹	-0,025	-0,083	0,122
	p	0,760	0,467	0,314

¹Spearman's rho *p<0.05

Romatoid Artrit ve kontrol grubunda ayrı ayrı ve toplamda, HIF-1 α düzeyi ile Yaş ve VKİ parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi sonucu hasta grubunda Yaş ile HIF-1 α düzeyi arasında pozitif korelasyon, kontrol grubunda ise negatif korelasyon saptandı (**p<0.05**) (Tablo XIV).

Tablo XIV. HIF-1 A Düzeylerinin Bazı Demografik Özelliklerle Korelasyonu

		HIF-1 A düzeyi		
		Toplam n=149	Hasta Grubu n=79	Kontrol Grubu n=70
Yaş	r ¹	0,113	0,284	-0,236
	p	0,171	0,011*	0,05*
VKİ	r ¹	0,113	0,081	0,141
	p	0,168	0,477	0,243

¹Spearman's rho *p<0.05

Romatoid Artrit tanılı hastaların tanı üzerinden 2 yıldan fazla ve 2 yıldan az süre geçen olarak gruplandırılan iki grup arasında, VEGF değerleri incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,653). HIF-1 α düzeyi ile hastalık süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0,54). Tablo XV'te hastalık süresine göre VEGF ve HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo XV. Romatoid Artrit Hastalarının Hastalık Süresine Göre VEGF Ve HIF-1 A Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Romatoid Artrit Tanı Süresi		p
	2 Yıl Altı (n:12) Medyan(25p-75p)	2Yıl ve Üzeri (n:67) Medyan(25p-75p)	
VEGF	60,88(28,11-277,37)	37,81(27,48-130,51)	0,653 ¹
HIF-1 A	0,35 (0,19-0,83)	0,48 (0,27-0,74)	0,539 ¹

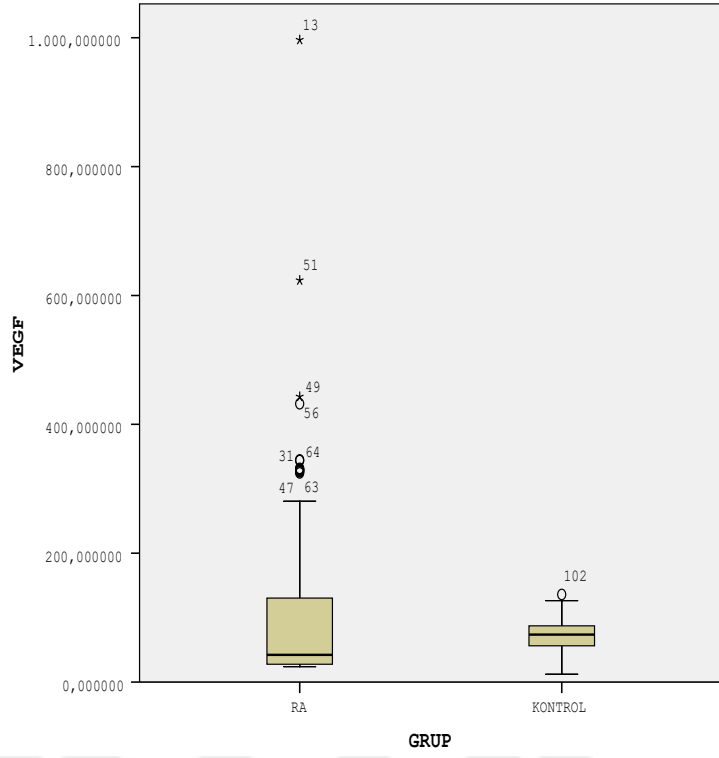
¹Mann Whitney U Test *p<0.05

Romatoid Artrit hastaları kullandıkları ilaçlara göre steroid kullanan, DMARD tedavisi alan, biyolojik ajan kullanan olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında VEGF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,653). HIF-1 α düzeylerinin tedavi grupları arasındaki karşılaştırmasında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,539). Tablo XVI 'da kullandığı ilaca göre hastaların VEGF ve HIF -1 α düzeylerinin karşılaştırması gösterilmiştir.

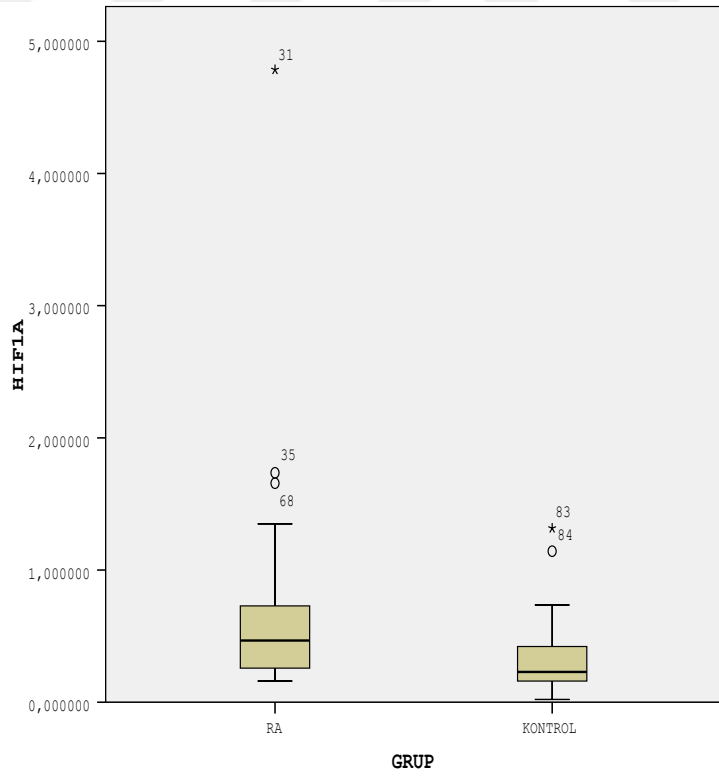
Tablo XVI. Romatoid Artrit Hastalarının Kullandığı İlaça Göre VEGF Ve HIF-1 A Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Kullandığı İlaç			p
	STEROİD(n:15) Medyan(25p-75p)	DMARD(n:17) Medyan(25p-75p)	BIYOLOJİK(n:47) Medyan(25p-75p)	
VEGF	122,32(30,26-235,50)	147,60(30,90-181,61)	29,39(26,85-127,67)	0,653 ¹
HIF-1 A	0,48(0,29-0,92)	0,39(0,16-0,90)	0,45(0,24-0,69)	0,539 ¹

¹ANOVA *p<0.05



Şekil 7. VEGF Değerlerinin Hasta Ve Kontrol Grubundaki Dağılımı



Şekil 8. HIF -1 A Değerlerinin Hasta Ve Kontrol Grubundaki Dağılımı

Tablo XVII’de gösterildiği şekilde hasta grubunun yaş, VKİ, Sedimantasyon, CRP, RF, anti-CCP değerleri, DAS 28 değerleri ve RAQOL Ölçeği sonuçları arasındaki korelasyon incelendi. Hastalık aktivite değerlendirmesi için kullanılan bu klinik parametrelerden;

DAS 28 değerleri ile Sedimantasyon ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (**p<0,05**).

RAQOL Ölçeği sonuçları ile Sedimantasyon ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (**p<0,05**).

Hasta grubunda yaş, VKİ, RF, anti-CCP değerleri ve RAQOL Ölçeği arasındaki korelasyon incelendi; RAQOL Ölçeği ile hastaların bu parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda yaş, VKİ, RF, anti-CCP değerleri ve DAS 28 arasındaki korelasyon incelendi; DAS 28 değerleri ile hastaların bu parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda DAS 28 değerleri ve RAQOL Ölçeği sonuçları arasındaki korelasyon incelendi; RAQOL Ölçeği sonuçları ile hastaların DAS 28 değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (**p<0,05**). (Tablo XVII)

Tablo XVII. Romatoid Artrit Hastaları Arasında Bazı Klinik Parametreler, Demografik Veri, Laboratuvar Sonuçlarının Ve DAS 28 Değeri -RAQOL Ölçeği Sonuçları İle İlişkisi

	n=79	DAS28	RAQOL
Yaş	r ¹	-0,141	0,151
	p	0,215	,185
VKİ	r ¹	-0,018	0,122
	p	0,875	0,285
Sedimentasyon	r ¹	0,746	0,357
	p	0,05*	0,001*
CRP	r ¹	0,414	0,287
	p	0,05*	0,001*
RF	r ¹	0,092	0,123
	p	0,421	0,279
Anti-CCP	r ¹	0,06	-0,147
	p	0,601	0,195
DAS28	r ¹	----	0,443
	p	----	0,05*

¹Pearson Korelasyon Analizi *p<0,05

5. TARTIŞMA

İnflamatuar eklem tutulumu ile seyreden kronik sistemik bir hastalık olması sebebiyle RA'da tedavi gecikmesi geri döndürülemez eklem hasarının oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle erken tanı konulabilmesi, tedavi ile eklem hasarını önlemek açısından oldukça önemlidir. Hastalık çoğu zaman sinsi seyreder ve erken dönemde nonspesifik semptomlara yol açtığı için erken tanısı zor olabilmektedir. Bu nedenle erken ortaya çıkan, tanı için kullanılabilir özgül ve duyarlı testlere gereksinim vardır.

İdeal tanısal biyomarker tanımında, hastalık için yüksek özgüllük derecesi olmalı ve hastalığın seyrini değiştirebilen ilaç kullanımında aktif inflamasyonu yansıtabilmeli ve tedavi yanıtını değerlendirmeye yardımcı olmalıdır. Böylece koruyucu önlemlerle hastalık ilerlemesinin önüne geçilmesine imkan sağlamalıdır. ESH ve CRP değerleri hastalık şiddeti ve radyolojik progresyon takibinde rutinde sık kullanılan parametrelerdir. CRP değerindeki ısrar eden yüksekliğin, eklem hasarındaki hızlanma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde RA gelişiminin anjiyogenezle yakın ilişkisi olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Birçok anjiogenetik mediyatörün RA'lı hastaların serum ve eklem sinovyumunda arttığı gösterilmiştir. VEGF ve onun salınımında sorumlu ana faktör olarak bilinen HIF-1 α molekülü ile birlikte diğer anjiyogenik mediyatörlerin bu süreçte rol aldığı bilinmektedir. Bu parametrelerin birliktelik ilişkisinin ve RA'nın kronikleşme ve eklem hasarındaki rollerinin araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Eklem şişliği gelişen hastalarda, artmış intraartikuler basınç doku perfüzyonunu bozar. Aynı zamanda bölgeye ulaşan inflamatuvar moleküllerin metabolik aktivitesi eklem içi lokal olarak oksijeni tüketir ve mikrodolaşımın bozulması ile metabolik atıklar birikir. Vücut bu değişime cevap olarak HIF-1 α sentezlemekte, hipoksi sonucu oluşan bu molekül anjiogenez yolağını aktifleştirip ana molekül olan VEGF sentezini uyarmaktadır. Bu sayede bölgede vasküler geçirgenlik artıp anjiogenez ortaya çıkmaktadır.

Smeets P. ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada, ortalama yaşı 73 olan 13 RA hastasının serum VEGF düzeyini yine yaş ortalaması 73 olan kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek saptamış (60). Ancak bu çalışma oldukça küçük bir hasta popülasyonunda ve ileri yaştaki hastalarla yapılmıştır. Harada ve arkadaşları ise yaş ortalaması 39 olan daha genç

bir RA grubunda serum VEGF düzeylerini incelemiş ve Smeet ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde RA grubundaki düzeylerin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu saptamış (61). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 58 bulundu ve bu iki çalışmadan farklı olarak serum VEGF düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda yaş ile VEGF arasındaki ilişkiyi incelediğimizde anlamlı bir korelasyon olmadığını saptadık. Bu sonuç bize hastanın yaşının VEGF düzeylerine doğrudan etki etmediğini gösterdi.

Sone ve ark.ları yaptıkları çalışmada, VEGF düzeyleri ile cinsiyet ve yaş arasında korelasyon bulamamış. Bizim çalışmamızda da RA hastalarında VEGF düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında bir korelasyon bulunamadı. Bu da bize VEGF'in hastanın yaşı ve cinsiyetinden bağımsız bir faktör olduğu sonucunu ifade etmektedir (65).

İkeda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, VEGF121 izoformu ve VEGF165 izoformunun Romatoid Artrit tanılı hastalarda arttığını göstermiş. Ayrıca VEGF165 izoformunun sinoviyal dokuda artmış vaskülarizasyonla korele olduğu sonucunu bulmuş. Bu sonuç RA hastalarında VEGF165'in endotel hücre migrasyonu için daha potent bir molekül olabileceği varsayımını düşündürmüştü. VEGF121 RA'lı hastalarda VEGF165'e göre daha yüksek saptanmasına rağmen Osteoartrit hastalarında da RA'ya benzer şekilde yüksek saptanmış. Bu sonuç RA hastalarında VEGF165'in endotel hücre migrasyonu için daha potent bir molekül olabileceği varsayımını düşündürmüştü (64). Bizim çalışmamızda RA hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyleri açısından anlamlı fark olmaması, kontrol grubunda Osteoartrit gibi olası hastalıklardan kaynaklı VEGF yüksekliği olabileceğini düşündürmektedir.

Romatoid Artrit hastalarının serum VEGF düzeyleri yapılan pekçok çalışmada kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. VEGF yüksekliğine çeşitli hipoksik hastalıklar, sigara kullanımı ve ileri yaşın da etki edebileceği düşünülmektedir.

Kurosaka D. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 70 RA tanılı hastanın serum VEGF, CRP ve MMP-3 düzeyleri ölçülmüş ve DAS28-CRP skorları hesaplanmış. Bilateral el bileklerine, dirseklere, omuzlara, dizlere ve ayak bileklerine Power Doppler Ultrasonografi yapılmış. Sinovyal kan akışı sinyalleri, 3 dereceli bir skala (0-2) ile değerlendirilmiş ve 10 eklemdaki puanların toplamı toplam sinyal puanı (TSS) olarak kabul edilmiş. Çalışmanın

sonucunda serum VEGF seviyesi ile serum CRP ve MMP-3, DAS 28, CRP ve TSS skorları arasında korelasyon saptanmış (59).

Firestein ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada RA sinovyasında oluşan pannusun yoğun damar ağı içeren tümör dokusu ile benzerlik gösterdiğini ve RA'da kıkırdak hasarı ile ilişkili olduğunu belirtmiş (62). Ardıçoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 38 RA hastası ve 40 kontrol grubu bireyde VEGF serum seviyeleri ölçülmüş; RA'lı hastaların serum VEGF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p<0.01$). Ayrıca her iki grupta ölçülen IL-2, IL6, IL-8 ve TNF- α sitokin seviyeleri RA'lı hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış. Sonuç olarak da VEGF'nin patolojik anjiyogenez için gerekli bir sitokin olduğu öne sürülmüştür (63).

Sone ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 155 RA tanılı hasta ve 75 sağlıklı kontrol hastasında VEGF düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmiş. Hastalar Steinbrocker's RA Sınıflama Kriterleri'ne göre 4 evreye ayrılmış. RA hastalarının ortalama serum VEGF konsantrasyonu kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek saptanmış ($p<0.01$). Serum VEGF konsantrasyonu, Steinbrocker's Evre I hastalarda artiküler indeks ile korele saptanmış. Serum VEGF konsantrasyonu, Steinbrocker's Evre I ve II hastaların ESH, CRP değerleri ile korele saptanmış (65). Bu sonuçlar VEGF'nin hastalık aktivitesinin yalnızca erken evrelerde, özellikle kıkırdak dokusunun yoğun vaskülarize olduğu dönemdeki hastalık aktivitesini yansıtabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle serum VEGF seviyelerinin RA'nın patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve erken RA'lı hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için önemli bir molekül olabileceğini düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda da serum VEGF düzeyleri hastalık aktivite skorları ve ESH, CRP düzeyleri ile benzer şekilde korele saptanmış olup; hasta ve kontrol grubu arasında VEGF düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki 79 RA hastasının 59 tanesinin 5 yıldan daha uzun süredir RA tanısı olduğu düşünüldüğünde, RA grubunun çoğunluğu uzun süre önce tanı almış hastalardan oluşmaktaydı. Bu sonuç Sone ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi bizim çalışmamızda da hastaların çoğunun geç evre RA hastalarından oluşmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Smets P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 60 yaş üzeri romatizmal hastalığı olan bireylerde serum VEGF düzeyleri karşılaştırılmış. Bu çalışma için 5 Remittant Simetrik

Seronegatif Sinovit Pitting Ödem (RS3PE), 13 RA, 44 Polimiyalji Romatika (PMR), 18 Dev Hücreli Arterit tanıli hastanın serum ve plazma VEGF seviyeleri belirlenmiş. Ayrıca 37 sağlıklı kontrol grubu hasta seçilmiş. Sonuçta romatizmal hastalığı olan grupta serum ve plazma VEGF düzeyleri anlamlı şekilde yüksek saptanmış ($p<0.001$). Romatizmal hastalıkların kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış (73).

Ballara ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, RA hastalarını ve OA tanıli hastaları, artritli olmayan kontrollerle serum VEGF seviyeleri yüksekliği yönünden kıyaslamış. 1 yılın altında hastalık süresi olan RA hastaları erken RA olarak sınıflandırılmış. Erken RA'lı hastalarda başvuru sırasındaki serum VEGF seviyeleri, 1 yıl sonra radyografik hasarın gelişimi ile önemli ölçüde korele olarak saptanmış. RA'nın klinik semptomlarındaki iyileşme, serum VEGF seviyelerinde bir azalma ile ilişkilendirilmiş. Serum VEGF düzeyi erken ve uzun süreli RA ve OA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış. Fakat akut faz reaktanları olan ESH değeri ile serum VEGF düzeyleri arasında erken ve geç RA hasta gruplarında korelasyon saptanmamış (76).

Harada ve arkadaşları RA, OA, SLE, SS tanıli hastalar ve kontrol grubu arasında serum VEGF düzeyi farklılıklarını incelemiş, hastaların tedavi öncesi ve sonrası VEGF ve CRP değerleri ölçülmüş. Sonuç olarak tüm hasta gruplarında, VEGF düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerde tedavi ile VEGF düzeyinin düştüğü görülmüş. Ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmede sık kullanılan CRP düzeyi ile korele olarak bulunmuş. RF ve ESH değerleri ile korelasyon saptanamamış. Bizim çalışmamızda da VEGF düzeyi CRP, ESH düzeyleri ile korele olarak bulundu. RF düzeyi ile VEGF arasında korelasyon saptanmadı. Bu sonuç bize VEGF'in RA tanısı koymak için özgül ve duyarlı bir belirteç olmaktan çok eklemdeki inflamasyonun yansıması olarak ortaya çıkan bir molekül olduğunu düşündürmektedir (61).

Maeno ve arkadaşları 58 Juvenil Romatoid Artrit (JRA) (17'si sistemik, 29'u poliartiküler, 12'si pauciartiküler) tanıli hastada serum VEGF düzeyleri ELISA ile ölçmüş ve 50 sağlıklı kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırmış. Aktif artritli eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve VEGF düzeylerinin korelasyonları incelenmiş. JRA'lı hastalarda serum VEGF seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış. VEGF seviyeleri, poliartiküler JRA'lı hastalarda istatistiksel olarak CRP ile korele saptanmış. Serum VEGF seviyeleri, poliartiküler JRA'da aktif artritli eklem sayısı, ESR gibi hastalık aktivitesi

değişkenleri ile korele saptanmış. Poliartiküler JRA'da serum VEGF düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyon, VEGF'nin eklem inflamasyonunda aktif rol alabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında yetişkin RA çalışma sonuçları ile benzer olarak görülmektedir (66). Bu çalışmalar gözönüne alındığında inflamatuvar hastalıkların hepsinde VEGF yüksekliği olabileceği düşünülmekte olup, bu açıdan ileri incelemeler gerekmektedir.

Pinheiro ve arkadaşları, ortalama tanı süresi 12 yıl olan ve uzun süreli RA olarak belirttikleri 118 RA hastasının hastalık aktivite skorlarını (DAS) ve serum VEGF düzeylerini değerlendirmiş. Uzun süreli RA grubunda VEGF ile DAS skorları arasında korelasyon bulunamamış (6).

De Brandt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Anti-TNF molekül (İnfliksımab) ile tedavi edilen hastalarda CRP ile korele bir şekilde VEGF seviyelerinin de düştüğü ve bu hastalarda eklem şişliğinin de gerilediğini gözlemlemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serum VEGF düzeyleri ile hastalık aktivitesi, CRP düzeyi korele bulundu. Bu durum VEGF düzeyi takibinin RA'da tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmüştür (77). Bunun yanı sıra Firestein ve arkadaşları, anti-TNF ajanların RA tedavisinde etkili olduğunu, bu gruba alternatif olarak anjiogenezin inhibisyonunu hedefleyen ilaçların potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmiş (62).

Anjiyogenez, Romatoid Artrit de dahil olmak üzere inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Anjiogenezin ortaya çıkışında çeşitli teoriler olmakla birlikte HIF-1 α yolu üzerinden geliştiğine dair pek çok kanıt mevcuttur.

Hu F. ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, Romatoid Artrit tanısı olan artroskopi ve total diz protezi cerrahisi geçiren 6 hastadan alınan sinoviyal doku örneklerindeki doku fibroblastları kültürde çoğaltılmış ve Na₂S₂O₄ ve polyinosinic-polycytidylic acid (polyIC) maddeleri ile hipoksik bir hale getirilen kültür ortamları elde edilmiştir. Hipoksik kültürdeki hipoksi ile arttırılmış inflamatuvar sitokin üretimi, hipoksi ile indüklenen hücresel yolaklardaki HIF-1 α aşırı ekspresyonunu arttırmıştır. siRNA yapısı üzerinden HIF-1 α susturulduğunda sadece polyIC tarafından indüklenmiş hipoksik ortamda IL-6, IL-8 ve TNF- α yeteri kadar ortamda artmadığı görülmüş. Bu nedenle hipoksik ortamdan

daha çok HIF-1 α molekülünün reseptör aktivitesi üzerinden oluşturduğu inflamatuvar yolağın RA gelişimindeki esas faktör olduğu düşünülmüş (2).

Brouwer E. ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, diz cerrahisi geçirmesi gereken 8 RA'lı ve 8 OA'lı hastanın operasyon esnasında sinoviyal örnekleri alınmış. Hücre kültürleri çoğaltılarak sinoviyal dokudaki hücre çoğalmasının değerlendirilmesi için CD31 ve KI-67 boyanması değerlendirilmiş. HIF-1 α da immünohistokimyasal olarak boyanmış. Hastaların sinovit şiddetini değerlendirmek için Krenn ve ark. tarafından geliştirilmiş sinovit skoru kullanılmış (67). Sonuçta, RA sinovyal dokusunda sinovit skoru anlamlı derecede yüksek saptanmış. Ayrıca HIF-1 α 'nın RA sinovyum dokusunda OA sinovyum dokusuna göre anlamlı derecede daha yoğun eksprese edildiği görülmüş. HIF-1 α pozitif hücrelerin sayısı ile KI-67 pozitif hücrelerin sayısı ve sinovit skoru güçlü bir şekilde korele bulunmuş (68). Bizim çalışmamızda da HIF-1 α düzeyi RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek saptandı.

Hollander ve ark. yaptığı çalışmada, Romatoid Artrit'li sinovyumun HIF-1 α için uygun bir hedef olup olmadığını belirlemek için 10 RA, 10 OA hastası ve 6 sağlıklı kontrolün sinovyal membran örnekleri incelenmiş. Her hastadan alınan membran kesitleri, HIF-1 α için immünohistokimyasal olarak boyanmış. Makrofaj işaretçisi olarak CD68 marker kullanılmış. Sonuçlar RA sinovyumunun, ağırlıklı olarak intimal tabaka olmak üzere subintimal bölgedeki makrofajların yoğun şekilde HIF-1 α eksprese ettiği görülmüş. RA sinovyumunda HIF 1 ekspresyonunun OA ve kontrol grubu hastalar ile karşılaştırıldığında daha yoğun olarak eksprese edildiği bulunmuş (69). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RA hastalarında serum HIF-1 α düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptandı.

Thoria A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 90 RA tanılı hasta ve 90 kontrol grubu alınmış. İki grup arasında ve RA hastaları kendi içinde HIF-1 α genotipleri dominansı açısından değerlendirilmiş. Hastalık aktivitesinin parametreleri, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, VAS, ESH, anti-CCP, RF ve DAS28 değerleri; AA genotipli RA hastalarında GG genotipli hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmış (78).

Paradowska-Gorycka ve arkadaşları da bu çalışmaya benzer olarak RA tanılı hastalarda DAS 28, VAS değerleri, Larsen Skorları ve serum VEGF değerleri GG genotipli ve AA genotipli HIF-1 α genine sahip olan hastalara göre hastalık aktivitesini daha düşük

saptamış. Ayrıca RA hasta grubunda, kontrol grubuna göre GG genotipli HIF-1 α genine sahip olan hasta sayısı anlamlı derecede az bulunmuş. GG genotipinin Polonya popülasyonunda RA gelişiminden de koruyucu olabileceğini düşündürmüştü (70). Biz de çalışmamızda HIF-1 α düzeylerini RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Serum VEGF değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun mevcut gen polimorfizmleri nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Westra J ve ark 2010 yılında yaptığı bir derlemede, hayvan modelleri üstünde HIF 1, VEGF gibi anjiogenezde görevli molekülleri inhibe eden çeşitli maddelerle anjiogenez inhibisyonu yapılarak hastalık aktivitesinde azalmayı değerlendiren çalışmalar incelenmiş. Günümüzde de kullanılan Anti TNF ilaçlarla TNF'in bloke edilmesi, VEGF ile indüklenen TNF üretimini azaltır. Bu tedavi de anjiogenez kaskadının başka ileri bir noktadan durdurulması olarak değerlendirilmiştir. Proanjiyogenik moleküllerin doğrudan inhibisyonunu amaçlayan çalışmalar gelecekteki yeni tedaviler için umut verici olarak değerlendirilmiştir (24). Literatürdeki başka çalışmalarda da, HIF-1 α 'nın RA'daki eklem inflamasyonu gelişiminde önemli rol oynadığı ve tedavisinde önemli bir terapötik hedef olarak kullanılabileceği ve hedefe yönelik tedaviler açısından çalışılması gerektiği önerilmiştir (68).

Liang c. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, RA'lı ratlar üzerinde serum CRP değerleri yüksek olan ratlarda leflunomidin aktivite kontrolünde sınırlı bir etkisi olduğu ancak HIF-1 α inhibitörü acriflavine ile kullanıldığında etkisinin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlarla HIF-1 α inhibisyonunun RA tedavisinde potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmüştü (71).

Qian X ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sinoviyal doku hipoksi-asidite artışının hangi mekanizma üzerinden gerçekleştiğini araştırmış. Aside duyarlı iyon kanalı (ASIC1a), hücre dışı H⁺ aktive katyon kanalı ailesinin bir üyesidir. Çalışmalar doku asidite artışının RA sinovyal dokusunda mikrodamar oluşumuna artırdığı RA'lı sinoviyadaki sinoviyal makrofajlardan ASIC1a aracılığıyla VEGF salındığı görülmüştü. Artriti olan ratlar ASIC1a'ya özgü bloker Psalmotoksin-1 (PcTx-1) ile tedavi edildiğinde ASIC1a'nın kanal ekspresyonu, VEGF ekspresyonun ve mikrodamarlanma artışının azaldığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak ASIC1a kanal blokajının anjiogenez ve inflamasyon kaskadının başlamasını durdurmak açısından RA'da tedavi hedefi olarak kullanılabileceği düşünülmüştü (72).

Westra ve arkadaşları, yeni tanı almış 176 RA hastasının tanı anında ve 2 yıl sonra VEGF, Solubl Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (sVCAM)-1 ve Anjiopoetin-2 (Angpt-2) 'nin serum seviyelerini, DAS 28 skorlarını ve el ve ayak eklemlerindeki radyolojik hasarı değerlendirmiş. Hastaların tanı anındaki VEGF, sVCAM-1, Angpt-2 düzeyleri ile hastalık aktivitesi korele bulunmuş, fakat 2 yıl sonraki labaratuvar sonuçları ile DAS 28 değerleri ve radyolojik hasar derecesi korele bulunmamış (74). Clavel ve arkadaşları da artritli hastalarda VEGF seviyelerini başlangıçta ve 1 yıl sonraki ölçümlerde klinik parametreler ve radyolojik hasarı gösteren sharp skoru ile korele bulmuş (75).

Bizim çalışmamızda hastaların hastalık aktivitesi, yaşam kalite düzeyi ile VEGF ve HIF-1 α düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş olup; HIF-1 α düzeyinin hasta grupta anlamlı olarak yüksek olduğu ve VEGF düzeyinin, DAS 28, Sedimentasyon, CRP değerleri ile korele olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda sonraki dönemde daha geniş popülasyon ile farklı parametreler değerlendirilerek, farklı VEGF ve HIF-1 α subtipleri araştırılarak yapılacak randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Mevcut bulgular ve litaratür bilgileri ışığında serum VEGF ve HIF-1 α düzeylerinin Romatoid Artrit takibinde kullanılan klinik ve labaratuvar parametreler ile kıyaslandığında, hastalık takibinde kullanılabilir alternatif markerlar olarak seçilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızın daha büyük örnekleme yapılmasının daha kesin sonuçlar açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ KAN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR(VEGF)- HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 ALPHA (HIF-1 ALPHA DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmamızda doku hipoksisi ile ortaya çıktığı gösterilen HIF-1 α molekülünü ve bu molekülün sentezini uyardığı VEGF molekülünün değişik hastalık evresindeki Romatoid Artrit hastalarının hastalık aktivasyon ölçeği, Romatoid Artrit hastaları için özel hazırlanmış yaşam kalite ölçeği (RAQOL) ve Sedimantasyon - CRP düzeyleri ile korelasyonunu incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: 01 Ocak 2021 ve 1 Aralık 2021 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran 18 yaş üstü, ACR 2010 Romatoid Artrit tanı kriterlerine uygun olarak tanısı konulmuş ve çalışmaya dahil edilme-edilmeme kriterlerini karşılayan tüm gönüllüler ve hasta grubu ile korele olarak herhangi bir otoimmün veya inflamatuvar hastalığı olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Bu ölçekte 70 kontrol hastası ve 79 RA'lı hasta çalışmaya alındı. Hastaların yazılı onamları alındıktan sonra yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), öğrenim durumu, mesleği, medeni durumu, mevcut şikayetlerinin süresi ve önceki ilaç kullanımı, alkol tüketimi ve aile öyküleri, eşlik eden diğer hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Çalışmaya alınan hastaların rutin fizik muayenesi ve kas iskelet sistemi muayenesi yapıldı. Hasta grubunda hastalık aktivitesi Disease Activity Score 28 (DAS28) ölçeği ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi Romatoid Artrit yaşam kalitesi ölçeği (RAQOL) kullanılarak değerlendirildi. Hastalardan Sedimentasyon (ESH), C-Reaktif Protein (CRP), ve Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle bakılacak serum Hypoxi Induced Factor Alpha (HIF-1 A) ve Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) için kan alındı. Sağlıklı grup; Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, dışlama kriterlerini sağlayan gönüllü kişilerden alındı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $58.3 \pm 10,656$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $53,8 \pm 11,949$ olarak saptandı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,032$). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalaması hasta grubunun

27.78±4,922, kontrol grubunda 27,49±3.866 idi. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,964$). Hasta grubundaki kişilerin hastalık süreleri değerlendirildiğinde 4 kişinin (%5,1) 1 yıldan az süredir, 8 kişinin (%5,1) 1-3 yıl arasında, 7 kişinin (%8,9) 3-5 yıl arasında, 59 kişinin (%74,7) 5 yıldan daha uzun süredir RA tanısı olduğu görüldü. Hastaların eğitim düzeyleri ise 10 kişi (%12,7) okuryazardeğil, 1 kişi (%1,3) sadece okuma yazma biliyor, 43 (%54,4) kişi ilkokul, 8(%10.1) kişi orta okul, 9 kişi (%11,4) lise, 8 kişi (%10,1) ünivesite mezunu olarak tespit edildi. Kontrol grubu eğitim düzeyleri ise 3 kişi (%4,3) okuryazardeğil, 3 kişi (%4,3) sadece okuma yazma biliyor, 42 kişi (%60,0) ilkokul, 2 (%2,9) kişi orta okul, 9 kişi (%12,9) lise, 11 kişi (%15,7) ünivesite mezunu olarak tespit edildi. Grupların eğitim düzeyi açısından birbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,993$). Hasta ve kontrol grubu arasında boy ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,165$). Hasta ve kontrol grubunda kilo ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,914$). Hasta grubunun CRP değerleri 11,54 ±19,05 (2-98) mg/dl olarak bulundu. Sedimentasyon değeri 32,33 ±25,26 (1-94) mm/saat olarak bulundu. Hasta grubunda serum ESH ortalaması 32,33 ± 25,26 mm/saat olarak ölçüldü. Romatoid Artrit tanılı hasta grubunda serum HIF-1 α düzeyi ortalaması 0,59 ±0,60 ng/ml, kontrol grubunda ise 0,315 ±0,23 ng/ml olarak saptandı. HIF-1 α düzeyi hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Romatoid Artrit tanılı hasta grubunda serum VEGF düzeyi ortalaması 126,48 ±161,28 pg/ml, kontrol grubunda ise 70,89 ±28,21 pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,704$).

Hastaların DAS28 hastalık aktivite ölçeğine göre hastalık aktiviteleri değerlendirildiğinde 13 hastanın (%16,5) remisyonda, 22 hastanın (%27,8) düşük hastalık aktivitesi, 34 hastanın (%43,0) orta derece hastalık aktivitesi, 10 hastanın (%12,7) yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu görüldü.

HIF-1 α düzeyi RA grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Her iki grup arasında VEGF düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,704$). VEGF düzeyi ile RAQOL ölçeğinden hastaların aldığı puan değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,235$ $p= 0,003$).

VEGF düzeyi ile DAS 28 puanları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,404$ $p= 0,005$). VEGF düzeyi ile hastaların RF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= 0,096$ $p= 0,402$). VEGF düzeyi ile hastaların anti-CCP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= 0,051$ $p= 0,657$).

HIF-1 α düzeyi ile Yaş ve VKİ parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi sonucu hem yaş ile HIF-1 α arasında hasta grubunda pozitif, kontrol grubunda negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Romatoid Artrit tanılı hastaların tanı üzerinden 2 yıldan fazla ve az olarak gruplandırıldığı iki grup arasında VEGF değerleri incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,653$). HIF-1 α düzeyi ile hastalık süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,539$).

Romatoid Artrit hastaları kullandıkları ilaçlara göre steroid kullanan, DMARD tedavisi alan, biyolojik ajan kullanan olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında VEGF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,653$). HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,539$). DAS 28 değerleri ile Sedimantasyon değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,746$ $p= 0,001$). DAS 28 değerleri ile CRP değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,287$ $p= 0,001$). RAQOL ölçeği sonuçları ile CRP değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,404$ $p=0,005$). RAQOL ölçeği sonuçları ile Sedimantasyon değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,357$ $p= 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında hasta grubunun serum HIF -1 α değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre VEGF düzeyinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,704$). Fakat RA grubunda VEGF düzeyi ile RAQOL ölçeği puanı, CRP, DAS 28, Sedimentasyon değerleri korele bulundu.

Mevcut literatür eşliğinde çalışmamızda, RA takibinde kullanılan mevcut klinik ve laboratuvar verilere ek olarak HIF-1 α ve VEGF' in alternatif bir takip markını olabilir. Çalışmamızın daha büyük örneklem ile yapılarak daha sağlıklı sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Hipoksi ile İndüklenebilen Faktör (HIF-1 A), Hastalık Aktivitesi (DAS 28), RAQOL

İletişim adresi: AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI EFELER/AYDIN



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF DISEASE ACTIVITY AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BLOOD VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR(VEGF)- HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 ALPHA (HIF-1 ALPHA LEVELS)

Objective: In this study, the HIF-1 A molecule, which is shown to occur with tissue hypoxia, and the VEGF molecule that stimulates the synthesis of this molecule, the disease activation scale of Rheumatoid Arthritis patients at different disease stages, the quality of life scale (RAQOL) specially prepared for Rheumatoid Arthritis patients, and the sedimentation-CRP levels. We aimed to examine the correlation

Materials and methods: All volunteers and patients over the age of 18 who applied to Adnan Menderes University Faculty of Medicine Physical Medicine and Rehabilitation Clinic between January 01, 2021 and December 1, 2021, were diagnosed in accordance with the ACR 2010 Rheumatoid Arthritis diagnostic criteria and met the inclusion and exclusion criteria of the study. Volunteers without any autoimmune or inflammatory disease were included in the study in correlation with the group. 70 control patients and 79 patients with RA were included in this scale. After obtaining the written consent of the patients, age, gender, height, weight, body-mass index (BMI), educational status, occupation, marital status, duration of current complaints and previous drug therapy (dmard-biological agent), drug use, alcohol consumption and family history , other accompanying diseases and the drugs they used were questioned. Routine physical examination and musculoskeletal examination of the patients included in the study were performed. Disease activity in the patient group was evaluated with the Disease Activity Score 28 (DAS28). Quality of life was evaluated using the Rheumatoid Arthritis quality of life scale (RAQOL). Blood was taken from the patients for serum Hypoxi Induced Factor Alpha (HIF 1 A) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) to be measured by sedimentation (ESH), C-Reactive Protein (CRP), and ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method. healthy group; It was taken from volunteers who applied to Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic and met the exclusion criteria.

Results: While the mean age of the patients was 58.3 ± 10.656 , the mean age of the control group was 53.8 ± 11.949 . There was a statistically significant difference between the groups in terms of age ($p=0.032$). The mean Body Mass Index (BMI) was 27.78 ± 4.922 in the patient group and 27.49 ± 3.866 in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of BMI ($p=0.964$).

When the disease duration of the patients in the patient group is evaluated, 4 people (5.1%) are less than 1 year old. 8 people (5.1%) are between 1-3 years, 7 people (8.9%) are between 3-5 years, 59 people (74.7%) were diagnosed with RA for more than 5 years. The education level of the patients is 10 (12.7%) literate, 1 (1.3%) only literate, 43 (54.4%) primary school, 8 (10.1%) middle school, 9% patients. 11.4) were high school graduates, and 8 (10.1%) were university graduates. The education level of the control group was 3 (4.3%) literate, 3 (4.3%) only literate, 42 (60.0%) primary school, 2 (2.9%) middle school, 9 persons (12.9%) were high school graduates, and 11 individuals (15.7%) were university graduates. There was no statistically significant difference between the groups in terms of education level ($p=0.993$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of average height between the patient and control groups ($p=0.165$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of the mean weights of the patient and control groups ($p=0.914$). The CRP values of the patient group were found to be 11.54 ± 19.046 (2-98) mg/dl. Sedimentation value was 32.33 ± 25.258 (1- 94) mm/hour. The mean serum ESR was measured as 32.33 ± 25.258 mm/hour in the patient group.

The mean serum HIF-1 α level was 0.590 ± 0.601 ng/ml in the rheumatoid arthritis patient group, and 0.315 ± 0.226 ng/ml in the control group. HIF-1 α level was found to be significantly higher in the patient group ($p<0.05$).

The mean serum VEGF level was 126.478 ± 161.276 pg/ml in the patient group diagnosed with rheumatoid arthritis, and 70.892 ± 28.210 pg/ml in the control group. There was no significant difference in VEGF levels between the groups ($p=0.704$).

When the disease activities of the patients were evaluated according to the DAS28 disease activity scale, 13 patients (16.5%) were in remission, 22 patients (27.8%) had low disease activity, 34 patients (43.0%) had moderate disease activity, 10 patients (12%) had disease activity. ,7) were found to have high disease activity.

The level of HIF-1 A was found to be significantly higher in the RA group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of VEGF levels. ($p = 0.704$) A positive correlation between the VEGF level and the scores obtained by the patients from the RAQOL scale. detected. ($r = 0.235$ $p = 0.003$).

There was a positive correlation between VEGF level and DAS 28 scores. ($r = 0.404$ $p = 0.005$). There was no statistically significant correlation between VEGF level and patients' RF levels. ($r = 0.096$ $p = 0.402$) There was no statistically significant correlation between VEGF level and patients' anti-CCP levels. No significant correlation was found. ($r = 0.051$ $p = 0.657$)

As a result of the evaluation of the correlation between the HIF-1 α level and the age and BMI parameters, no correlation was found for both age and BMI parameters. When the VEGF values between the two groups were examined by grouping the patients with rheumatoid arthritis as more or less than 2 years after the diagnosis, no statistically significant difference was found between the two groups ($p = 0.653$). There was no statistically significant difference between HIF-1 α level and disease duration. ($p = 0.539$)

Rheumatoid Arthritis patients were grouped as using steroids, receiving DMARD treatment, using biological agents according to the drugs they used. A positive correlation was found between DAS 28 values and Sedimentation values. ($r = 0.746$ $p = 0.001$). A positive correlation was found between DAS 28 values and CRP values. ($r = 0.287$ $p = 0.001$). A positive correlation was found between RAQOL scale results and CRP values ($r = 0.404$ $p = 0.005$). A positive correlation was found between RAQOL scale results and Sedimentation values ($r = 0.357$ $p = 0.001$).

Conclusion: Looking at the results of our study, we found that the serum HIF-1 A values of the patient group were statistically significantly ($p < 0.005$) higher than the control group. There was no significant difference in VEGF level in the patient group compared to the control group. In our study, in the light of the existing literature, we thought that HIF 1 α and VEGF could be an alternative follow-up biomarker in addition to the existing clinical and laboratory data used in RA follow-up. It is thought that healthier results can be obtained by conducting our study with a larger sample.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Vascular Endothelial Growth Factor, Hypoxia Inducible Factor, Disease Activity, VEGF,DAS 28,HIF-1 A,RAQOL

Contact Adress: AYDIN ADNAN MENDERES UNIVERSITY PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION DEPARTMENT EFELER/AYDIN



KAYNAKLAR

1. Firestein GS. Romatoid artrit, ed: Haris E, Budd R C, Firestein G S, Gonoves M C, Romatoloji, 7. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006, 996-1043.)
2. Hu F, Liu H, Xu L, Li Y, Liu X, Shi L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α perpetuates synovial fibroblast interactions with T cells and B cells in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2016;46:742–51.
3. Jeon CH, Ahn JK, Chai JY, Kim HJ, Bae EK, Park SH, et al. Hypoxia appears at pre-arthritic stage and shows co-localization with early synovial inflammation in collagen induced arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:646–8.
4. Fan X, Heijnen CJ, Van der Kooij MA, Groenendaal F, Van bel F. The role and regulation of hypoxia inducible factor-1 alfa expression in brain development and neonatal hypoxic ischemic brain. *Brain Res Rev* 2009;62:99-108.
5. Semenza Gl. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia inducible factor-1. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999;15:551-78
6. Pinheiro GRC., Andrade CAF., Gayer CR., Coelho MS. ve ark. Serum vascular endothelial growth factor in late rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 721-23.
7. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and Scleroderma in *Robins and Cotran Patologic Basis of Disease by Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2010:3121-25.*
8. Ergin S. Romatoid Artrit In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editörler. *Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon. Cilt 2. Ankara: Güneş Kitapevi; 2000. s. 1803-19.*
9. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis. A nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 903.
10. Georgakopoulou E, Scully C. Biological agents: what they are, how they affect oral health and how they can modulate oral healthcare. *Br Dent J.* 2015;218:671-7. 2017;77:671-7.
11. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. *The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. Drugs.*

12. Van der Woude D, Lie BA, Lundström E, et al. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1236.
13. Aydemir Gülöksüz EG, Kınıklı G. Romatoid artrit patogenezi. Ateş A, editör. Romatoid Artrit. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-7.
14. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, Sovran H, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1223-8.
15. Cohen BJ, Buckley MM, Clewley JP, Jones VE, et al. Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1986, 45(10):832-8.
16. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720x19844632.
17. Maeda Y, Takeda K. Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2017;6(6).
18. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology textbook*. volume I. 2010. 751-915.
19. Otero M, Goldring MB. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(5):220. *Arthritis Research & Therapy* 2007, 9:220 (doi:10.1186/ar2292)
20. Lund-Olesen, K. Oxygen tension in synovial fluids. *Arthritis Rheum.* 13, 769–776 (1970).
21. Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia—a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Mar;8(3):153-62
22. Aprelikova, O., Wood, M., Tackett, S., Chandramouli, G. V. & Barrett, J. C. Role of ETS transcription factors in the hypoxia-inducible factor-2 target gene selection
23. Sowter, H. M., Raval, R. R., Moore, J. W., Ratcliffe, P. J. & Harris, A. L. Predominant role of hypoxia-inducible transcription factor (Hif)-1 α versus Hif-2 α in regulation of the transcriptional response to hypoxia. *Cancer Res.* 63, 6130–6134 (2003).

24. Westra J, Molema G, Kallenberg C. Hypoxia-Inducible Factor-1 as Regulator of Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis - Therapeutic Implications. *CMC*. 2010 Jan 1;17(3):254-63.
25. Naldini, A., Carraro, F., Silvestri, S. & Bocci, V. Hypoxia affects cytokine production and proliferative responses by human peripheral mononuclear cells. *J. Cell. Physiol.* 173, 335–342 (1997).
26. Jackson CJ, Schriber L. Angiogenesis in rheumatoid arthritis, ed: HochbergMC, Silman AJ, Smolen AJ, Weinblatt M E, *Rheumatology*, 3.baskı, Mosby,Spain, 2003: 851-884.
27. Fearon U, Canavan M, Biniecka M, Veale DJ. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 07;12(7):385-97
28. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77: 527-543
29. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol* 2009; 90: 232-248.
30. Harper SJ, Bates DO. UKPMC Funders Group VEGF-A splicing : *Microvasc Res* 2009; 8: 89 880-88
31. Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett* 2006; 580: 2879-2887
32. Ann Hoeben, Bart Landuyt et al. Vasculer Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmatological Reviews*2004;56:549-580
33. Richard N. İmmün Bozukluklar. Kumar, Robbins Temel Patoloji Türkçe7.baskı. 2003;103-164.
34. Yardımcı Gk, apraş Bilgen ş. romatoid artritte ekstraartiküler (sistemik) tutulumlar. ateşa, editör. romatoid artrit. 1. Baskı. ankara:türkiye klinikleri; 2020. p.14-21.
35. Mukerji N, todd NV. Cervical myelopathy in rheumatoid arthritis. *Neurology research International.*2011;2011:153628.
36. Galesić K, Prkacin I, Tisljar M, Vergles JM. [Renal involvement in patients with rheumatoid arthritis]. *Reumatizam.* 2009;56(1):30-5

37. Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. The Clinical value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in medicine*, 2018;5:339.
38. Matuszewska A, Madej M, Wiland p. immunological markers of rheumatoid arthritis. *postepy Hig Med Dosw*. 2016;70:251-7.
39. Emery p, McInnes iB, van vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol(Oxford)*. 2008;47(4):392-8
40. Satış H, Öztürk MA. Erken ve yerleşik romatoid artrit tedavisinde yaklaşımlar. Ateş A, editör. *Romatoid Artrit*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.39-43.
41. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):960-77.
42. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:157-69.
43. Wasko MCM, et al. Propensity adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(2):334-42. 14. Choi, HK, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *lancet*. 2002;359(9313):1173-77
44. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum*. 1994;37:316-28.
45. Steunebrink LMM, Versteeg LGA, Vonkeman HE, et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients following initial combination versus step-up treat-to-target therapy in daily clinical practice: results from the DREAM registry. *BMC Rheumatol*. 2018 Jan 17;2:1. doi: 10.1186/s41927-018-0009-8. eCollection 2018.
46. Alfaro_Lara R, Espinosa_Ortega HF, Arce_Salinas CA; PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Systematic review and meta analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2017.

47. Brotas AM, Cunha JMT, Lago EHJ, Machado CCN, Carneiro SC da S. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol* 2012; 87(5): 673-683
48. Tutuncu Z. Antisitokin tedaviler In: Harris E. Et al, eds *Kelley Romatoloji Ankara, Güneş tıp* .940-949 2006
49. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1065-71.
50. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2611-20.
51. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016;388:2763-74.
52. Maini RN. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1051-65
53. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J, Group AS. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013;346:f1939.
54. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:149-56.
55. Schaeffer T, Truchetet ME, Kostine M, Barnetche T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:210-20.
56. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.

57. Bilgin E, Kılıç L. Romatoid artritte gelişmiş tedavilerde güvenlik ve aşılama. Ateş A, editör. Romatoid Artrit. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2020. p.68-74.
58. Hormbrey E, Gillespie P, Turner K, Han C. A critical review of vascular endothelial growth factor (VEGF) analysis in peripheral blood: is the current literature meaningful?. Review, Clin Exp Metastasis 2002; 19:651-663
59. Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010;37:11218
60. Smets P, Devauchelle-Pensec V, Rouzair P, Pereira B, Andre M, Soubrier M. Vascular endothelial growth factor levels and rheumatic diseases of the elderly. Arthritis Res Ther. 2016 Dec;18(1)
61. Harada M, Mitsuyama K, Yoshida H, Sakisaka S. Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1998;27:377-80
62. Firestein G.S. Starving the Synovium : Angiogenesis and inflammation in Rheumatoid Arthritis. J.Clin. Invest. 1999;103:3-4
63. Ardiçoğlu Ö, Boz K, Kamanlı A, Kavuncu V. Levels of vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. The Pain Clinic 2004; 16: 187-191.
64. İkedo M, Hosoda Y. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Isoforms and Their Receptor Flt-1 KDR, and Neuropilin-1 in Synovial Tissues of Rheumatoid Arthritis. J.Pathol. 2004;191:426-433
65. Sone H, Sakauchjc M, Takahashia A, Suzuki H. Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity. Life Sciences 2001; 69: 1861-69.
66. Maeno N, Takei S, Imanaka H, Takasaki I, Kitajima I, Maruyama I, Matsuo K, Miyata K. Increased circulating vascular endothelial growth factor is correlated with disease activity in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. J-Rheumatol 1999; 26 (10): 2244–2248.
67. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR *etal.*: Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology* 2006; 49: 358-64.

68. Brouwer E, Gouw AS, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Boerboom AL, Bijzet J, et al. Hypoxia inducible factor-1-alpha (HIF-1alpha) is related to both angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):945-51.
69. Hollander, A.P., Corke, K.P., Freemont, A.J., and Lewis, C.E. (2001). Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha by macrophages in the rheumatoid synovium: implications for targeting of therapeutic genes to the inflamed joint. *Arthritis Rheum*. 44,1540–1544.
70. Paradowska-Gorycka A, Stypinska B, Pawlik A, Haladyj E, Romanowska-Prochnicka K, Olesinska M. HIF-1A gene polymorphisms and its protein level in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Inflamm Res* 2018; 67:423–433.
71. Liang C, Li J, Lu C, Xie D, Liu J, Zhong C, et al. Author Correction: HIF1 α inhibition facilitates Leflunomide-AHR-CRP signaling to attenuate bone erosion in CRP-aberrant rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2020 06 22;11(1):3098.
72. Qian X, Zhang Y, Tao J, Niu R, Song S, Wang C, et al. Acidosis induces synovial fibroblasts to release vascular endothelial growth factor via acid-sensitive ion channel 1a. *Lab Invest*. 2021 Mar;101(3):280-91.
73. Smets P, Devauchelle-Pensec V, Rouzairé PO, Pereira B, André M, Soubrier M. Vascular endothelial growth factor levels and rheumatic diseases of the elderly. *Arthritis Res Ther*. 2016 12 1;18(1):283.
74. Westra J, De Groot L, Plaxton SL, Brouwer E, Posthumus MD, Kallenberg CG, et al. Angiopoietin-2 is highly correlated with inflammation and disease activity in recent-onset rheumatoid arthritis and could be predictive for cardiovascular disease. *Rheumatology(Oxford)* 2011;50:665–73.
75. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, Fardellone P, Mejjad O, Ménard JF, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol* 2007;124:158–64

76. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marmé D, Feldmann M, Maini RN, et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2055-64.
77. De Brandt M, Grossin M. Suppression of Arthritis and Protection from Bone Destruction by Treatment with TNP-470/AGM1470 in transgenic Mouse Model of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):2056-63.
78. Thoria A. Omara , Maha A. El-Bassuonia , Dina S. Solimanb , Asmaa I. Nour Eldinc , Ahmed A. Sonbola. Evaluation of the role of hypoxia-inducible factor 1 alpha-gene polymorphism in Egyptian rheumatoid arthritis patients *Menoufia Medical Journal* 2021 Sep ;34(3): 1081-86.

EKLER

Ek 1. Olgu Rapor Formu

ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ KAN VASCULAR ENDOTHELİAL GROWTH FACTOR(VEGF)- HYPOXIA INDUCİBLE FACTOR 1 ALPHA (HIF-1 ALPHA) DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

AD:

SOYAD:

TARİH:

CİNSİYET:

(1) Erkek

(2) Kadın

YAŞ:

ÖĞRENİM DURUMU:

(1) Okur yazar değil

(2) Okur yazar

(3) İlkokul

(4) İlköğretim

(5) Lise

(6) Üniversite

MESLEK:

MEDENİ DURUM:

(1) Evli

(2) Evli değil

BOY(cm):

VÜCUT AĞIRLIĞI(kg) :

VKİ(kg/m²):

MEVCUT ŞİKAYETLERİN SÜRESİ:

ŞİKAYETLERİ NEDENİYLE NSAİİ KULLANIMI VE SIKLIĞI:

ALKOL TÜKETİMİ:

EŞLİK EDEN EK HASTALIK:

SOYGEÇMİŞ:

KULLANILAN İLAÇLAR:

ROMATOİD ARTRİT TANISI ÜZERİNDEN GEÇEN SÜRE:

ROMATOİD ARTRİT YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (RAQOL)

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan tek seçeneği işaretleyiniz.

	Evet (1 Puan)	Hayır (0 Puan)
Yatmak istediğim vakitten daha erken yatmak zorunda kalıyorum		
İnsanların bana dokunmasından korkuyorum		
Hoşuma giden rahat ayakkabıları bulmakta zorlanıyorum.		
Durumumdan dolayı kalabalık içine girmekten kaçınıyorum		
Giyinmekte güçlük çekiyorum.		
Alış veriş için dükkanlara yürümek bana zor geliyor.		
Evle ilgili işler çok zamanımı alıyor.		
Zaman zaman tuvaleti kullanırken sıkıntı çekiyorum.		
Kendimi sık sık hüsrana uğramış hissediyorum.		
Dinlenmek için yaptığım işi bırakmak zorunda kalıyorum.		
Bıçak ve çatal kullanmakta zorluk çekiyorum.		
Bir şeye dikkatimi toplamakta zorlanıyorum.		
Bazen tek başıma kalmak istiyorum.		
Uzun mesafe yürümek bana zor geliyor.		
İnsanlarla tokalaşmaktan kaçınmaya çalışıyorum.		
Kendimi sık sık keyifsiz ve morali bozuk hissediyorum.		
Ailem ve arkadaşlarımla birlikte yapacağım faaliyetlere katılamıyorum.		
Banyo yaparken sorunlarım oluyor.		
Durumumdan dolayı zaman zaman ağlıyorum.		
Durumum nedeni ile gidebileceğim yerlere gitmekte kısıtlanıyorum.		
Ne yaparsam yapayım kendimi yorgun hissediyorum.		
Kendimi diğer insanlara bağımlı hissediyorum.		
Hastalığım hep aklımda.		
Sık sık kendime kızıyorum.		
Dışarı çıkıp insanlarla görüşmek için çaba harcamam gerekiyor.		
Gece uykularım kötü		
Yakınımdaki insanların bakımını üstlenmek bana zor geliyor		
Durumumu kontrol edemediğimi hissediyorum		
Fiziksel temaslardan kaçınıyorum		
Giyebileceğim giysilerde kısıtlılık çekiyorum		

“Evet”lerin sayısı toplanarak skor elde edilir. Yüksek skor hastalığın yaşam kalitesini daha fazla bozduğunu ifade eder.

Toplam puan (0-30) :

Sedimentasyon (ESR) : mm/sa CRP : mg/litre

Hassas Eklem Sayısı: Şiş Eklem Sayısı:

Global VAS(Genel Sağlık Değerlendirmesi):

DAS 28 SKORU:

HIF 1 ALFA düzeyi : VEGF düzeyi :

CALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

18 Yaş altı hastalar

Başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar

Bilinen ciddi bir akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar

Malignitesi olan hastalar

Sistemik bir enfeksiyonu olup genel durumu iyi olmayan hastalar

Kognitif fonksiyon bozukluğu olanlar

Psikoz rahatsızlığı olanlar

Gebe kadınlar

Ek 2. Etik Kurul Onay Formu

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 17.08.2021-62850



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043.469-050.04.04-62850
Konu : Kararlar

Sayın Doç. Dr. Gülnur TAŞCI BOZBAŞ
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.08.2021 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmamıza ilgili alınan 25 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

KARAR 25

Protokol No: 2020/237

Sorumlu Yürütücü: Doç. Dr. Gülnur TAŞCI BOZBAŞ
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 17.12.2020 tarihinde onay verilen; Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gülnur TAŞCI BOZBAŞ'ın "Romatoid Artrit Hastalarının Kan Vascular Endothelial Growth Factor(Vegf)- Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (Hif-1 Alpha) Düzeyleri Hastalık Aktivitesi Ve Yatak Yatağı Kapilleroskopi Bulguları İle Bilişli Midir?" başlıklı klinik araştırmasının 06.07.2021 tarihli *önemli değişiklik formu* ve ekleri görülmüştür.

Önemli değişiklik formunda; çalışmanın başlığının "Romatoid artrit hastalarının kan vascular endothelial growth factor(vegf)- hypoxia inducible factor 1 alpha (hif-1 alpha) düzeylerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi ile ilişkisi" olarak yeniden belirlendiği ve BGOF (Bilgi Kandırılmış Gönüllü Olur Formu), ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] kerin düzenlendiği bildirilmiş olup, ilgili tüm belgelerin hazırlanarak dosyaya konulduğu görülmüştür.

Sonuçta, klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde ADÜBAP başvuru onay belgesinin alınmış dosyaya konulmak üzere gelmeleri şartıyla, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya, Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlanmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAĞLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : BSULBFTV6E Pin Kodu : 19382

Belge Takip Adresi : <https://tdk.gov.tr/tdf/ak=5740&cd=BSULBFTV6E&cs=62850>

Adres: ADÜ Merkez Kampüs Aytepe Mevkii 091 00 Ekiler/AYDIN
Telefon: 0256 225 31 66 / 4224 / 4225 Faks: 0256 212 31 69
e-Posta: goetik@adu.edu.tr Web: akademik.adu.edu.tr/akademi/mud/
Kep Adresi: adnanmenderesuniv@adu.edu.tr

Belge için: Necla YILDIZ
Unvanı: Memur



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.