T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI ALMIŞ ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TNFRSF11A GENİNİN EKZON 5 BÖLGESİ VE BU BÖLGEDE TESPİT EDİLEN PATOJENİTENİN ROMATOİD ARTRİT PROGNOZU, TEDAVİ YANITI VE HASTALIK AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gizem Nur ONAY ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI ALMIŞ ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TNFRSF11A GENİNİN EKZON 5 BÖLGESİ VE BU BÖLGEDE TESPİT EDİLEN PATOJENİTENİN ROMATOİD ARTRİT PROGNOZU, TEDAVİ YANITI VE HASTALIK AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gizem Nur ONAY ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç.Dr. Sibel BAKIRCI

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmamda desteklerini benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Sibel Bakırcı'ya

Asistanlık eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin olmak üzere tüm hocalarıma

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma

Yaşamım boyunca destekleri ve kocaman sevgileri ile hep yanımda olan, tüm başarılarımda büyük bir emeği olan canım aileme

Ve desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1.1. Epidemiyoloji: 2
2.2.2. Etiyoloji: 2
2.2.2.1. Genetik: 3
2.1.2.2. Çevresel Faktörler: 5
2.1.3. Patogenez: 6
2.1.4. Klinik Bulgular: 10
2.1.6. Radyolojik Bulgular 19
2.1.7. Tanı: 26
2.1.8. Tedavi: 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM **34**
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması **34**
3.2. Yeni Nesil Dna Dizi Analizi TNFRSF11A Gen Analizi **36**
3.3. İstatistiksel Analiz **39**
4.BULGULAR **40**
5. TARTIŞMA **52**
6. SONUÇLAR **60**
7. KAYNAKÇA **61**
8. EKLER **69**
8.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu **69**
8.3 Olgu Rapor Formu **70**

SİMGELER VE KISALTMALAR

RA: Romatoid artrit

HLA: Human lökosit antijen

MHC: Major histocompatibility complex

RANKL: Nükleer faktör kappa B ligand

RANK: Nükleer faktör kappa B

OPG: Osteoprotegerin

Anti-CCP: Anti siklik sirtüllenmiş peptit antikoru

TNF-a: Tümör nekroz faktörü alfa

ROS: Reaktif oksijen radikalleri

Th: T helper

IL: İnterlökin

TGF-β: Transforme büyüme faktörü beta

GM-CSF: Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör

BAFF: B hücresi aktive edici faktör

APRIL: Proliferasyona neden olan ligand

MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz

TLR: Tool Like Reseptörleri

RF: Romatoid faktör

ACPA: Anti-sitrüline protein antikorları

MKF: Metakarpofalangeal

PIF: Proksimal interfalangeal

DIF: Distal interfalangeal

MTF: Metotarsafalangeal

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

CRP: C reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

DMARD:Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ACR:American Colleage of Rheumatology

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology

T2T: Hedefe yönelik tedavi

ksDMARD: Geleneksel Sentetik DMARD'lar

MTX: Metotreksat

SLZ: Sülfasalazin

LEF: Leflunomid

VAS: Vizüel analog skala

DAS28: Hastalık aktivite indeksi 28

CDAI: Klinik hastalık değerlendirme indeksi

SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

HAQ: Hastalık değerlendirme anketi

VKİ: Vücut kitle indeksi

ANA: Anti nükleer antikor

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

bsDMARD : Biyolojik DMARD

hysDMARD: Hedefe yönelik Sentetik DMARD

JAK: Janus kinaz

TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptör

TNFRSF11A: TNF receptor superfamily member 11a

ACMG: American College of Medical Genetics

VUS: Variant of uncertain significance

DM: Diyabetes mellitus

HT: Hipertansiyon

SF-36: Kısa form 36

SE: Paylaşılan epitop

SNP: Tek nükleotit polimorfizmi

PTPN22: Reseptör olmayan tip 22 proteinini kodlayan tirozin fosfataz

PADI4: Protein-arginin deiminaz tip 4

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit proteini 4

GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1:ACR/EULAR 2010 RA için Sınıflandırma Kriterleri 28
Tablo 2: Hasta grubunun demografik özellikler ve bulgularının açısından karşılaştırması 41
Tablo 3: Hastalarda hastalık aktivite skorlarının (DAS28-CRP, CDAİ, SDAİ) ve serolojik laboratuvar değerlerinin incelenmesi 43
Tablo 4: Hastaların başlangıç tedavileri, tedavi kullanım durumu ve kontrollerinde tedavi değişiklikleri 44
Tablo 5: Hastaların semptom ve tedavi takip süresi 44
Tablo 6: Başlangıç ve kontrolde hastaların RA ile ilişkili özelliklerin dağılımı 46
Tablo 7: Hastaların laboratuvar değerlerinin ilk geliş ve kontrollerinin ortanca değerleri 46
Tablo 8: Hastaların SF-36 test parametrelerinin ilk geliş ve kontrollerinin ortalama değeri 47
Tablo 9:Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun demografik özellikler ve bulgularının açısından karşılaştırması 47
Tablo 10: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun yaş ve VKİ açısından karşılaştırması 48
Tablo 11: hasta gruplarının varyant analizine göre RA ile ilişkili özelliklerin dağılımı ve DAS-28 CRP, CDAİ ve SDAİ ölçütlerinin değerlendirilmesi. 49
Tablo 12: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun ESH ve CRP ilk geliş ve kontrol değerleri açısından karşılaştırması. 50
Tablo 13: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun serolojik parametrelerin değerlendirilmesi 50
Tablo 14: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun biyolojik ajan kullanım durumu 51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Erken romatoid artritte (RA) el. Sağ elde metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerin şişmesi görülüyor. PIF eklemlerinin şişmesi RA için tipiktir ve sabah sertliği, yumruk yapmada zorluk, kavrama gücünde azalma ve etkilenen eklemlerde hassasiyet ile ilişkilidir (Dieppe P, Bacon PA, Bamji AN, Watt I. Slide atlas of clinical rheumatology: the clinical evaluation of rheumatic diseases. Londra: Gower Medical; 1982)..... 11
Şekil 2: Düğme iliği deformitesi –(üstte) proksimal interfalangeal (PIF) eklemin fleksiyonu ve distal interfalangeal (DIF) eklemin hiperekstansiyonu- yanal bantlar arasında PIF ekleminin "iliklenmesi" ile merkezi kaymanın gevşemesinden kaynaklanır. 13
Şekil 3: Romatoid servikal omurganın fleksiyon halindeki bu radyografisi, C1 arkı öne doğru kayarken (oklar) atlantoaksiyel subluksasyonu göstermektedir. (American College of Rheumatology, Romatizmal Hastalıklar Klinik Slayt Koleksiyonundan.) 14
Şekil 4: Erken romatoid artrit. Hafif pankarpal ve üçüncü ila beşinci MKP eklem aralığında daralma mevcuttur. İkinci MKP eklemi daralmamıştır, ancak pannus ve eklem sıvısına ikincil olarak eklemin radyalindeki yumuşak doku dolgunluğuna (oklar) dikkat edin. Ekstansör karpi ulnaris tenosinovitine bağlı olarak ulnanın distal ucunun yakınında da yumuşak doku artış mevcuttur (ok başları). .(Rheumatology Hochberg M Tang, Chen; Forbess, Lindsy; Ben-Artzi, Ami. Published January 1, 2023. Pages 778-788. © 2023. Fig. 93.1) 23
Şekil 5: Ulnar stiloidde ve ikinci metakarpofalangeal eklemin çıplak bölgelerinde erozif hastalık mevcuttur (ok başları). Sağlam üçüncü metakarpal başın aksine, beyaz kortikal çizginin kesintiye uğradığı ikinci metakarpal başın radyal yönündeki erozif değişikliklere dikkat edin. (Rheumatology Hochberg M Tang, Chen; Forbess, Lindsy; Ben-Artzi, Ami. Published January 1, 2023. Pages 778-788. © 2023. Fig. 93.2) 24
Şekil 6: RA'nın sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla yönetimi için EULAR önerileri: 2019 güncellemesi. Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 22 January 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.) 31
Şekil 7: Çalışmaya dahil olan hastalar 40
Şekil 8: TNFRSF11a geninin ekzon 5 bölgesinde hastalardaki polimorfizmlerinin dağılımı 45

ÖZET

GİRİŞ: Romatoid artrit (RA), etiyolojisi bilinmeyen, genetik yatkınlığı olan sistemik, kronik ve inflamatuar bir hastalıktır. RA riskiyle ilişkili bir dizi genomik lokus tanımlanmıştır. 18q21 bölgesi de bu bölgelerden birisidir. Bu bölgede yer alan TNFRSF11A geni de kemik rezorpsiyonunda rol alan nükleer faktör kappa-B reseptör aktivatörünü (RANK) kodlar. Bu proteinin tüm dokularda eksprese edildiği gösterilmiş olup Osteoklast farklılaşma faktörü (ODF veya RANKL), osteoklastogenez için önemli bir sinyale aracılık eder. TNFRSF11A gen proteininin birden çok fonksiyonel yolakta yer aldığı bilinmekte olup kemik yenilenmesi belirgin rolü bulunmaktadır. Çalışmamızdaki amaç, yeni tanı almış RA hastalarında TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi ve bu bölgede tespit edilen patojenitenin RA prognozu, tedavi yanıtı ve hastalık aktivitesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

MATERYAL METHOD: SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğine Mart 21-Ocak 23 tarihleri arasında başvuran ve ACR/EULAR 2019 RA için Sınıflandırma Kriterleri'ne göre RA tanısı alan, 57 yeni tanı RA'lı hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların fizik muayeneleri ve romatolojik muayeneleri yapıldı ve rutin laboratuvar tetkikleri ile CRP,ESH, ANA, Anti-CCPve RF düzeyleri istendi. VAS, DAS28, CDAI, SDAI, HAQ skorları hesaplandı. Hastalardan alınan kan numunelerinden genetik PCR analiz yöntemi ile TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi çalışıldı. Hastalara ACR/EULAR 2019 RA kılavuzuna göre ilk basamak tedavi olan MTX başlandı. 6. Ay sonrasında kontrol için polikliniğe başvuran hastalarda medikal tedavi yanıtı ve hastalığın aktivitesi yeniden değerlendirildi. Çalışmada RA hastalık aktivite skorları olan VAS, DAS28, CDAI, SDAI, HAQ skorları değerlendirildi.

BULGULAR: TNFRSF11A geni ekzon 5 bölgesi polimorfizm saptanan hastalar ile polimorfizm saptanmayan hastalar arasında hastalarda yaş ve VKİ açısından anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$). İlk başvuru anına göre tedavi MTX tedavisi başladıktan sonra DAS28-CRP, CDAİ ve SDAİ ile ölçülen hastalık aktivitesi değerlerinde 6. ayda anlamlı gerileme görülmesine rağmen, polimorfizm pozitif olan hastalar ile negatif olanlar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Hastalarda ilk başvuruda varyant negatif olanların ortanca sedim ve CRP düzeyleri pozitif olanlara göre düşük olduğu görüldü ancak sonuçlar istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmada varyant pozitifliği saptanan hasta grubunun tedavisine biyolojik ajan eklenme oranı, negatif olan gruba göre daha az olarak tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızda RA prognoz, tedavi yanıtı ve hastalık aktivitesi açısından TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi polimorfizmleri arasında istatistik anlamlılığa ulaşan ilişki bulunamamasına rağmen polimorfizme sahip olanlarda sayısal olarak daha az oranda biyolojik tedavi ihtiyacı olması ve başlangıç CRP düzeylerinin daha düşük olması eğiliminde olması polimorfizm tespit edilen hastalarda daha iyi kliniğe sahip olabileceğini düşündüren bulgulardı.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic, inflammatory disease of unknown etiology and genetic predisposition. A number of genomic loci associated with RA risk have been identified. The 18q21 region is one of these regions. The TNFRSF11A gene located in this region encodes receptor activator of nuclear factor kappa-B receptor (RANK) involved in bone resorption. Osteoclast differentiation factor (ODF or RANKL), which has been shown to be expressed in all tissues, mediates an important signal for osteoclastogenesis. TNFRSF11A gene protein is known to be involved in multiple functional pathways and has a prominent role in bone regeneration. The aim of our study was to evaluate the effect of exon 5 region of TNFRSF11A gene and pathogenicity detected in this region on RA prognosis, treatment response and disease activity in newly diagnosed RA patients.

MATERIAL METHOD: Fifty-seven patients with newly diagnosed RA who were admitted to SBU Antalya Training and Research Hospital Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology and Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division of Rheumatology Outpatient Clinic between March 21 and January 23 and diagnosed with RA according to ACR/EULAR 2019 Classification Criteria for RA were included in the study. All patients underwent physical and rheumatologic examinations and routine laboratory tests including CRP, ESR, ANA, Anti-CCP and RF levels were ordered. VAS, DAS28, CDAI, SDAI, HAQ scores were calculated. Exon 5 region of TNFRSF11A gene was studied by genetic PCR analysis method from blood samples obtained from the patients. Patients were started on MTX, the first-line treatment according to the ACR/EULAR 2019 RA guidelines. After 6 months, medical treatment response and disease activity were re-evaluated in patients who applied to the outpatient clinic for control. RA disease activity scores of VAS, DAS28, CDAI, SDAI, HAQ scores were evaluated in the study.

FINDINGS: There was no significant difference in age and BMI between patients with TNFRSF11A gene exon 5 region polymorphism and patients without polymorphism ($p>0.05$). Although a significant regression was observed in the disease activity values measured by DAS28-CRP, CDAI and SDA at 6 months after the initiation of Mtx treatment, no significant difference was detected between patients with positive polymorphism and those with negative polymorphism ($p > 0.05$). The median sediment and CRP levels of variant negative patients at initial presentation were lower than those of positive patients, but the results were not statistically significant ($p>0.05$). In the study, the rate of adding biological agents to the treatment of the variant-positive patient group was found to be less than the negative group, but it was not statistically significant ($p>0.05$).

CONCLUSIONS: In our study, although no statistically significant association was found between polymorphisms in the exon 5 region of the TNFRSF11A gene in terms of RA prognosis, treatment response and disease activity, the fact that patients with polymorphisms had a numerically lower need for biological treatment and a tendency for lower initial CRP levels were findings suggesting that patients with polymorphisms may have a better clinical outcome.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), öncelikle eklemleri etkileyen, kıkırdak ve kemiğe hasar vererek şekil bozukluklarına neden olan, eklem dışı hasarlarla önemli morbiditeye neden olabilen kronik inflamatuar sistemik bir hastalıktır. Romatoid artritin nedenleri tam olarak anlaşılamamakla birlikte, çevresel etkenlerle, kalıtsal yatkınlığın etkileşimi ile oluştuğu düşünülmektedir (1) .

RA her 1000 kişiden yaklaşık 5'inde görülür . Son yirmi yılda hastalık patofizyolojisinin anlaşılması, optimal sonuç ölçümleri ve RA'nın erken teşhis ve tedavisinin öneminin kabul edilmesi de dahil olmak üzere etkili tedavi stratejileri konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (2) .

"Monozigotik ikizlerin benzerlik oranları ve etkilenen ikiz kardeş gruplarının HLA haplotip analizlerine göre toplam RA genetik riskinin yaklaşık %30'unun HLA genleri olduğu görülmektedir (3,4) . Bu durum HLA dışındaki diğer genlerin RA riski için büyük bir alanı oluşturduğunu göstermektedir. MHCdışından gelen genetik risk, insan genomu boyunca birçok lokus arasında dağılmıştır ve her lokus genel RA riskine HLA bölgesinden daha az katkıda bulunur (5) .

Nükleer faktör kappa B ligand (RANKL)/nükleer faktör kappa B (RANK)/osteoprotegerin (OPG) yolunun reseptör aktivatörü, kemik yeniden şekillenmesi ve osteoklast farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve RA hastalarında osteoklastik kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur (6).

Çalışmamızdaki amaç yeni tanı almış RA hastalarında TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi ve bu bölgede tespit edilen patojenitenin RA prognozu, tedavi yanıtı ve hastalık aktivitesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Romatoid artrit, özellikle sinoviyal eklemleri etkileyen, kronik, sistemik bir otoimmün hastalıktır ve ağrıya ve fonksiyonel sınırlamalara yol açar. En sık görülen inflamatuar artrit türüdür. RA'daki eklem ve sistemik belirtiler, öne mli bir morbidite ve mortalite nedenidir (7).

2.1.1. Epidemiyoloji:

Küresel Hastalık Yükü 2010 Çalışmasına dayalı olarak dünya çapında RA yaygınlığının yüzde 0,24 olduğu tahmin edilmektedir (8). Her bölgede görülmekle beraber prevalansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. RA prevelansı ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerine yüzde 0,5-1 arasında olup bu bölgelerde daha yüksek oranda görülmektedir (9). RA'nın birçok epidemiyolojik çalışması bu popülasyonlarında yapılmıştır. Sonuç olarak, RA'nın epidemiyolojik tahminleri ve risk faktörlerinin belirlenmesi büyük ölçüde bu popülasyonlardan gelmektedir (10). RA insidans ve prevalans oranları kadınları erkeklerden iki kat daha yüksek etkileme eğilimindedir. Kadınlarda romatoid artrit geliştirme olasılığı yaşam boyunca %3,6 iken, erkeklerde bu oran %1,7'dir (11).

2.2.2. Etiyoloji:

RA multifaktöriyel mekanizmalar ile oluşan bir hastalık olup hem kalıtsal hem de çevresel faktörler birlikte rol oynar (12). RA'nın kesin etiyolojisi belirsizliğini korusa da çevresel ve genetik faktörlerin klinik semptomların başlamasından önce otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. RA gelişme riskini artıran birçok çevresel faktör bulunmasına rağmen, şu ana kadar detaylı bir şekilde incelenen ve kabul edilen tek çevresel risk faktörü sigara içmektir (13). Hastalık için ana risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, cinsiyet ve yaş, sigara kullanımı, enfeksiyöz ajanlar, hormonal, diyet, sosyoekonomik ve etnik faktörler yer alır (14).

2.2.2.1. Genetik:

RA ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar genetik faktörlerin varlığını göstermektedir. RA etiyolojisinde kalıtımsal bileşenlerle ilgili ilk kanıtlar, akraba ve ikiz çalışmaları ile temin edilmiştir (15). Epidemiyolojik kanıtlar, genetik faktörlerin artmış romatoid artrit riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (15). Genelpopülasyonda RA riski %0,5 ile %1'dir, ancak monozigot ikizi RA'lı olan bir hastanın riski yaklaşık %12 ile %15 çıkmaktadır (16). İkiz çalışmalarındaki veriler ile romatoid artritin kalıtsallığının yaklaşık %65 olduğu düşünülmektedir. Bu durum popülasyonda RA yatkınlığında genetik bileşenlerin çoğunluğu oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle beyaz popülasyonlarda yapılan çalışmalara göre RA için 100'den fazla risk bölgesi tanımlanmıştır. Ancak, bu yalnızca bir tahmin işlevi görür; kalıtsallık ölçümleri, aile üyeleri tarafından paylaşılan ortak çevre nedeniyle genetik bileşeni oranı gereğinden fazla tahmin edilebilir veya karmaşık genetik etkileşimler nedeniyle genetik bileşeni hafife alabilir (17). Büyük popülasyonu temsil eden numunelerin kullanıldığı başka bir çalışmada, bu kalıtım derecesi hesaplaması anti-CCP pozitif RA için %50 ve anti-CCP-negatif RA için %20 olarak bulunmuştur (18).

2.1.2.1.1 HLA Sisteminin Rolü

RA ile bir gen arasındaki ilişki ilk olarak HLA ile gösterilmiştir. Major histocompatibility complex (MHC), 6. Kromozom çiftinin kısa kolunda yer alan bir bölgedir ve içinde yüzlerce gen barındırır. Bu gen bölgesi, bireylerin doku tipini belirlemekte kullanılır. HLA bölgesi kodlamış olduğu proteinlere göre sınıf I, II, III olarak sınıflandırılır (19). RA ile en kuvvetli bağlantı HLA-DR4'ün alt aleli HLA-DRB1 (HLA-Class 2 Antijen D Related Beta Chain 1) ve alelleri arasında görülmüştür (20). HLA-DRB1 alt grubu olan HLA-DR4 pozitif RA'lı kişilerde özellikle şiddetli hastalık için risk artışı saptanmıştır (21). RA ile bağlantısı bulunan bu alellerin özelliği sınıf II molekül zincirinin 3. hipervariabl bölgesindeki 70-74. aa'ların dizilişindeki farklılıktır. Bu alan RA için artmış risk oranı olarak değerlendirilen HLA-B1 alellerini göstermek için ortak epitop olarak adlandırılır

(22). HLA genlerinin RA'daki genetik yatkınlıkla ilişkisinin %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir (23).

2.1.2.1.2 HLA Dışı Genlerin Rolü

RA ile ilişkili PTPN22 geninde 1858 pozisyonunda tek bir nükleotit polimorfizmi tanımlanmıştır. PTPN22 lenfoid spesifik fosfataz adı verilen bir proteini kodlar. Bu protein de hematopoetik dokular tarafından eksprese edilir. PTPN22, T hücresi aktivasyonunda yer aldığından, bu gendeki polimorfizm, anormal T hücresi aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu nedenle RA ile PTPN22 geninin polimorfizmi birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynar (24).

Son analizler, RA ve HLA-OEve PTPN22 genleri olmak üzere iki genin hastalığa katkıda bulunduğunu netleştirmiştir. Bununla birlikte, popülasyonlar arasında genetik duyarlılıktaki farklılıkları tanımlayan veriler, RA'nın patogenezinin heterojen bir genetik yapıya sahip olduğunu göstermektedir (25).

Bugüne kadar RA ile birçok bağlantı analizi ve ilişki çalışması yapılmış ve bu çalışmalarda birçok farklı genetik lokus tanımlanmıştır. 18q21 bölgesi de bu bölgelerden biridir. Bu bölgede yer alan TNFRSF11A geni, kemik rezorpsiyonunda rol oynayan RANK'ın reseptör aktivatörünü kodlar. Bu proteinin tüm dokularda eksprese edildiği gösterilmiştir. Osteoklast farklılaşma faktörünün (ODF veya RANKL), osteoklastogenez için önemli bir sinyale aracılık ettiği gösterilmiştir (26).

İnsan epitelyal kanser hücreleri ve melanom hücreleri RANK reseptörü eksprese etmektedir. RANKL'nin ise bu hücrelerin göçünü uyardığı gösterilmiştir. RANKL ve RANK'ın her ikisi de beyinde önemli roller oynar ve RANKL'ın merkezi enjeksiyonları farelerde şiddetli ateşe neden olur (26).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler:

RA'da etkili olduğu gösterilen tek çevresel faktör sigaradır (27). Sigara içmek, sitrüline proteinlerin miktarını ve anti-CCP antikorlarının üretimini arttırır (28). Sigara dumanının, proinflamatuar sitokinlerin üretimini arttırdığı ve anti inflamatuar sitokinlerin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Özellikle, uyarılmış T hücreleri tarafından salınan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) aktivitesinde bir artış gözlend i. 10 paket yılı aşan sigara kullanımında RA riskinin anlamlı olarak arttığı, sigara bırakıldıktan sonra bile uzun yıllar RA gelişme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (29). 370.000 kadından oluşan bir kohort çalışması, günde 25 sigara içen kadınların (en az) hiç sigara içmeyenlere kıyasla 20 yıl sonra RA geliştirme riskinin 1.4 olduğunu buldu (30).

RA patogenezinde birçok faktör ve patojen öne sürülmüştür. Mycobacterium Tuberculosis, Proteus Mirabilis, Escherichia Coli, Epstein-Barr virüsü, Parvovirus 19 gibi birçok patojenin hastalığa katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (31). Proteus Mirabilis de RA patogenezinde etkili olan ajanlardan biridir (32).

RA'nın patogenezinde oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri (ROS) hücre içi sinyalleşmeye katılarak inflamasyonu şiddetlendirir. ROS, bu işlevi, inflamatuar genlerin ekspresyonunda yer alan nükleer faktör kappa B'yi aktive ederek gerçekleştirir (33).

2.1.2.3. Cinsiyet ve Endokrin Faktörler

Östrojenin immün sistemi uyarıcı etkisinden dolayı RA kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür. Kadınlarda prognoz daha kötüdür, RA kadınlarda daha hızlı gelişir, seyri daha kötüdür ve erkeklere göre remisyon daha azdır. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak östrojenin yüksek seviyeleri RA'yı uyarırken, düşük düzeyleri bunu önlemektedir (34).

2.1.3. Patogenez:

2.1.3.1. T hücre:

RA'nın patogenezinde, T hücreleri önemli bir rol almaktadır. Sinovyumda inflamasyondan sorumlu ana hücreler, T hücreleri ve makrofajlardır. Th1-2 olmak üzere iki farklı T hücresi bulunmaktadır. RA'da baskın T lenfositleri Th1 tipindedir ve baskın fenotip CD4 eksprese eden hücrelerdir. CD4 T hücreleri, CD8 T hücrelerine göre baskındır (35). Th1 hücreleri osteoklastların farklılaşma ve fonksiyonlarını arttırarak kemik dekstrüksiyonuna neden olurlar (36).

RA'daki ana T hücresi popülasyonu, kapiller venüller etrafında toplanan hücrelerin çoğunluğunu oluşturan CD4 bellek T hücrelerinden oluşur. RA'lı hastalarda T-hücresi kontrol mekanizmalarının eksik olduğu, yani Th1 aracılı inflamatuar sitokinlerin güçlü etkilerine karşı anti-inflamatuar Th2 fonksiyonlarının yetersiz olduğu bulunmuştur (37).

RA'nın şu anda bir mikroorganizmanın antijenine karşı bir T-lenfosit yanıtı tarafından başlatıldığına inanılmaktadır. T-hücresi reseptörü, antijen sunan hücrenin yüzeyindeki HLA molekülüne bağlı antijenik peptidi tanır ve bu kompleks, sitotoksik yanıt, sitokin salınımı ve otoantikor üretimi gibi çeşitli efektör reaksiyonları başlatmak için T-hücrelerini uyarır (38).

Spesifik T-hücresi sitokinleri; İnterlökin (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-6, transforme büyüme faktörü beta (TGF-β), granülosit monosit koloni uyarıcı faktör (GMCSF), IL-17 olarak bilinir (37). Aktif T lenfositler tarafından üretilen ana Th1 sitokin olan IL-17, son yıllarda artmıştır. IL-17'nin, sinoviyal fibroblastlardan IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını uyararak inflamasyonu artıran bu durumun sinoviyal fibroblastların güçlü bir uyarıcısı olduğu bilinmektedir (39).

2.1.3.2. B hücreleri:

Humoral bağışıklıktan sorumlu en önemli hücreler B lenfositleri ve plazma hücreleridir. B-lenfositleri antijen sunan hücrelerdir ve antijenle doğrudan etkileşime girerek plazma hücreleri haline gelebilir ve antikorların salınmasına neden olabilir. Th hücreleri tarafından salgılanan antijenler ve faktörler, B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır. Yine T hücresinde CD28 ve B hücresinde B7 ailesi, T hücresinde CD40L, B hücresinde CD40 ile etkileşime girmelidir(40).

Sinovyum, B hücrelerinin B hücresi aktive edici faktör (BAFF), proliferasyona neden olan ligand (APRIL) ve IL-6'nın ekspresyonu yoluyla işlevsel kalması için sitokin açısından zengin bir ortam sağlar. B hücreleri tarafından üretilen RF ve anti-CCP, hastalığın erken teşhisi, hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedavinin düzenlenmesi gibi birçok adımda anahtardır. RF, hümoral bağışıklığın bir belirteci olarak kabul edilir (41).

B-lenfositlerinin RA patogenezinin kronik inflamatuar sürecindeki etkinliği, B-hücresi belirteci CD20'ye karşı bir monoklonal antikor olan rituximab ile yapılan terapideki bulgulara dayanmaktadır. Tedavi ile B lenfosit sayısı, RF titreleri hızla azaldı ve inflamasyonun belirti ve semptomları kısmen düzeldi (42).

2.1.3.3. TLR Reseptörleri:

RA patogenezinde TLR, NF-kB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi hücre sinyal mediatörlerini aktive ederek IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinlerin üretilmesine neden olur ve bu yolak ile doğal immün sistemi aktive ettikleri kanıtlanmıştır (43).

RA hastalarının sinovyumunda TLR2, TLR3, TLR4 reseptörlerinin eksprese edildiği bulundu (44). Bu ekspresyonu yapan ana hücreler sinoviyal fibroblastlardır. Sinoviyal fibroblast aracılı hücre aktivasyonunun bir sonucu olarak TLR'ler,

sinoviyal fibroblastın apoptozunu uyarır. Sinoviyal hiperplazi, sinoviyal fibroblastın şiddetli apoptozunun bir sonucu olarak hızlanır (45,46).

2.1.3.4. Sinoviyal Fibroblastlar:

Belirgin bir şekilde sinoviyumun yüzeyinde ve kemik ile kıkırdak arasındaki ara yüzde bulunan bu hücreler, iki farklı şekilde aktive edilir. Birinci yol, makrofaj ve T-lenfosit türevli sitokinler tarafından yönlendirilen sitokine bağımlı bir yoldur, ikinci yol ise, harici uyarı yokluğunda kendi kendini düzenleme ile aktive edilir (47).

RA'nın patogenezinde, sinoviyal fibroblastlar kollajenaz ve katepsinler gibi ortak matriks yapılarını parçalayan birkaç enzim üretirler (48). Sinoviyal fibroblasttan türetilen IL-16, CD4 T hücrelerini aktive etse de bir başka sinoviyal fibroblasttan türetilen sitokin olan IL-6, T hücresinden bağımsız RF üretiminde rol oynayarak B hücrelerinin plazma hücrelerine olgunlaşmasını sağlar (49,50).

2.1.3.5. Sinoviyal Makrofajlar:

Sinoviyal makrofajlar (SM), iltihaplı sinoviyuma ve kıkırdak birleşiminde yaygın olarak bulunur. SM'lerin inflamasyonu başlatmaktan çok alevlendiren hücreler olduğu düşünülmektedir (51).

TNF-a, makrofajdan türetilen proinflamatuar sitokinlerin en iyi bilinenidir. İnflamatuar süreçte sitokinler, adezyon molekülleri, prostaglandin (PG) E2, kollajenaz ve kollajenlerin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (52). IL-1'in RA patogenezinde etkin bir aktif mediatör olduğuna inanılmaktadır (52). Esas olarak CD14 makrofajları tarafından üretilen IL-1, metalloproteaz ve kollajenaz üretimini indükleyerek kemik rezorpsiyonunu arttırır (53).

2.1.3.6. Nötrofiller:

Nötrofiller, sinoviyal boşlukta baskın hücrelerdir, ancak sinoviyal kavitede az sayıdadırlar. Eksüdatif sinoviyal sıvı, mononükleer hücrelerden daha fazla polimorfonükleer lökosit (PMNL) içerir. PMNL'ler, sinoviyal sıvıdaki immün kompleksleri parçalayarak reaktif oksijen ürünlerini ve diğer inflamatuar mediatörlerde artışa yol açar. Bu durum inflamasyonu şiddetlendirir ve tabloyu belirginleştirir (54).

RA' da kronik sinoviyal inflamasyon tedavi edilmez ise kıkırdak ve kemiğin harabiyetine neden olur. RA'lı hastaların sinovyumunda gözlenen mikroskobik değişiklikler, bu hastalığa spesifik olmayıp, diğer inflamatuar artrit türlerinde de görülebilir. Ek olarak, RA'da önemi henüz tam olarak anlaşılamayan birkaç farklı histolojik alt tip vardır. Bununla birlikte, sinoviyal membranın hiperplazisi ve alt membran tabakasının genişlemesi dahil olmak üzere bazı yaygın ve karakteristik histolojik bulgular klinik tanıyı destekleyebilir.

İnflame RA sinoviyumun, sinoviyal membran tabakasının kalınlığı 12 veya daha fazla hücre olabilir ve tek tek hücreler hipertrofik görünebilir. Membran tabakasının genişlemesi hem fibroblastların hem de makrofajların sayısındaki artıştan kaynaklanır. Romatoid sinoviyal dokuda görülen büyük ölçüde artan makrofaj sayısının yerel öncüllerin bölünmesin den mi yoksa yeni toplanan dolaşımdaki monositlerinden farklılaşmadan mı kaynaklandığı tam olarak açık değildir, ancak ikinci mekanizmanın ana kaynak olduğu varsayılmaktadır (17).

Kronik RA'lı hastalarda sinoviyum içindeki inflamatuar infiltrat heterojendir ve T ve B hücreleri, plazma hücreleri ve makrofajların yanı sıra daha az sayıda dendritik hücre (DC'ler),mast hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden oluşur. İnflame sinoviyum membranının alt tabakası ayrıca vasküleritesinde önemli bir artış sergileyerek kandan lökositlerin verimli bir şekilde alınmasına olanak tanır. Çalışmaların çoğu, CD4+hücrelerinin CD8+T hücrelerine göre baskın olduğunu, CD4+ hücrelerinin dağınık olarak, agregatlar halinde ve perivasküler alanlarda

bulunduğunu göstermektedir. Bazı durumlarda baskın infiltre hücreler B hücreleri olup, kümeler halinde bulunurlar. Bu B hücrelerinin bir kısmı, romatoid faktör (RF) ve anti-sitrüline protein antikorları (ACPA'lar) sentezleyen immünoglobulin (Ig) üreten plazma hücreleri olabilir.(17).

2.1.4. Klinik:

2.1.4.1 Başlangıç şekli:

RA'nın belirgin özelliği, öncelikli olarak el ve ayakların küçük eklemleri olmak üzere birden fazla eklemde simetrik sinoviyal hücre artışı ve hassasiyettir. Yaklaşık %50 -70 hastada sinovit ortaya çıkana kadar sinsice başlar. Başlangıç, bazı artriküler veya sistemik semptomlara bağlı olabilir. Haftalar veya aylar içinde yavaş ve sinsice başlayan yorgunluk, iştahsızlık, genel halsizlik ve hafif kas-iskelet sistemi semptomları tanıyı zorlaştırır. Sinsi başlangıçlı el bilekler, ayak bilekleri ve ayak eklemleri gibi küçük eklemleri etkiler. Asimetrik tutulum hastalığın erken döneminde görülürken, simetrik tutulum daha sonra ortaya çıkar (25,54,55).

RA'lı hastaların yaklaşık %80'inin kanı, romatoid faktör (RF), antisitrüline peptit antikorları (ACPA'lar) veya hem RF hem de ACPA'lar içerir. Hastaların yaklaşık 5'te 1'inde ise romatoid nodüller ortaya çıkar. Bu nedenle ellerde küçük eklem tutulumu, sabah katılığı öyküsü ve RF veya ACPA pozitifliği olan bir kişinin RA olma olasılığı yüksektir (17).

2.1.4.2. Eklem Tutulumu:

RA'da fiziksel bulguları tanımanın anahtarı, sinoviyal proliferasyon belirtilerini tanımlama yeteneğidir. Normalde yalnızca bir veya iki hücre tabakası kalınlığında olan sinoviyal membran, RA'da kontrolsüz bir şekilde çoğalır. Bu durum, kalınlaştıkça ve daha geniş bir yüzey alanını kapladıkça, hastanın derisi ile alttaki kemik ve kıkırdak arasında hissedilen bir yapı olan romatoid pannus'a (Latince "kumaş") yol açar. Bu bulgu genellikle sinovit olarak adlandırılır; bununla birlikte,

klasik inflamatuar ısı ve kızarıklık belirtileri genellikle yoktur ve fizik muayene, genişlemiş sinoviyal dokunun fonksiyonel özelliklerini belirleyemez .

Romatoid nodüller, genellikle daha şiddetli hastalığı ve yüksek titreli RF veya ACPA'sıolan RA hastalarında görülen, RA için oldukça özgül bir belirleyicidir. Bir nodül, muhtemelen vasküler inflamasyonun bir sonucu olan, kronik inflamatuar hücrelerle çevrili, merkezi nekroz odaklı bir inflamatuar doku kitlesidir. Nodüller özellikle eklemlerin ekstansör yüzeylerinde, kronik mekanik irritasyon bölgelerinde (dirsek ve topuk) ve özellikle parmakların cilt altı dokusunda meydana gelir (17).



Şekil 1: Erken romatoid artritte (RA) el. Sağ elde metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerin şişmesi görülüyor. PIF eklemlerinin şişmesi RA için tipiktir ve sabah sertliği, yumruk yapmada zorluk, kavrama gücünde azalma ve etkilenen eklemlerde hassasiyet ile ilişkilidir (Dieppe P, Bacon PA, Bamji AN, Watt I. Slide atlas of clinical rheumatology: the clinical evaluation of rheumatic diseases. Londra: Gower Medical; 1982).

Ellerde, PIF ve MKF eklemler genellikle etkilenir ve özellikle işaret parmağı ve uzun parmaklar diğerlerinden daha fazla etkilenir. Ellerin küçük eklemlerini muayene eden kişinin distal metakarpal ve proksimal falanks arasındaki eklem

hattını hissetmek için hem işaret parmaklarını hem de başparmaklarını kullandığı "dört nokta" tekniği tercih edilir. Normalde kolayca hissedilebilen distal metakarpal ve proksimal falanks arasındaki eklem hattı, RA'da sinovit nedeniyle belirsizleşebilir. RA'da, spondiloartritin daktilitin (“sosis” parmak) aksine, tutulum açıkça PIF ekleminde lokalizedir. Distal interfalangeal (DIF) eklemlerde muhtemelen sinoviyumun az olması nedeniyle MKF ve PIF eklemlerine göre RA’da daha nadir etkilenir.

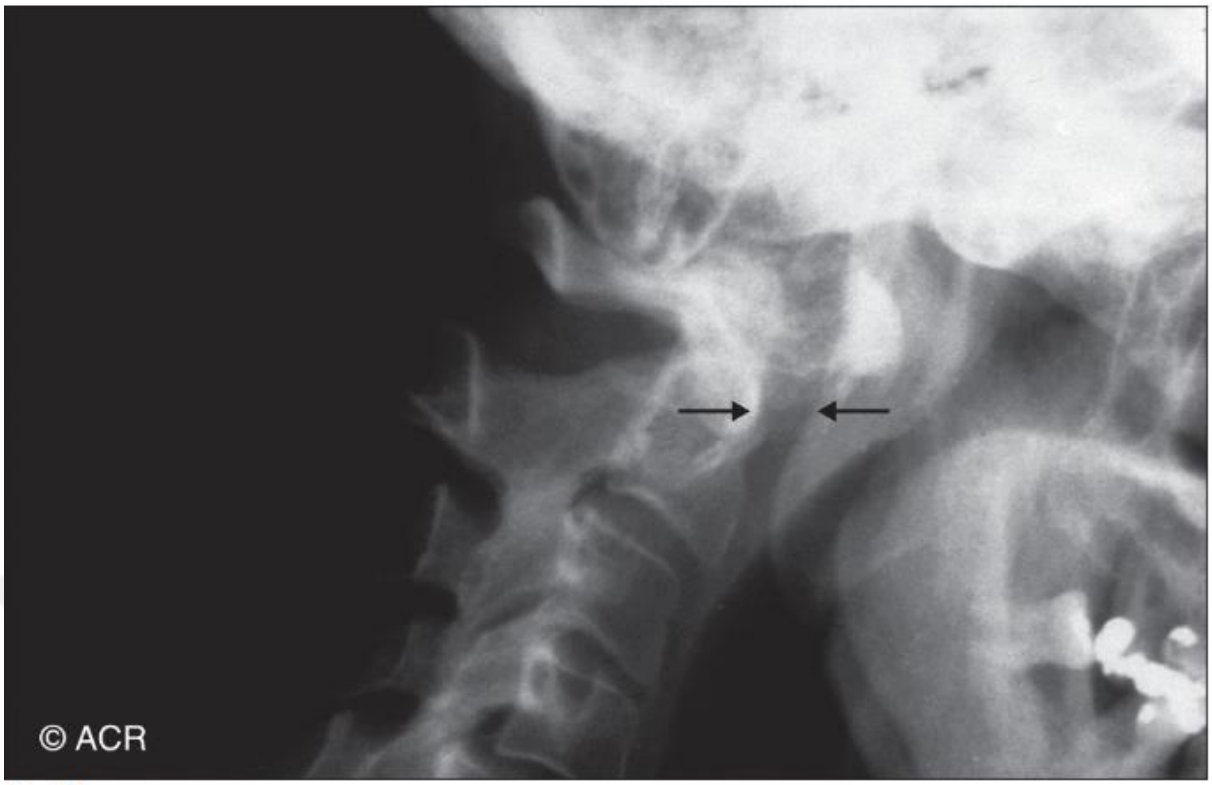
Fleksör tenosinovit sıkça karşılaşılan bir durumdur ve genellikle 'tetik parmak' olarak adlandırılan bir duruma neden olabilir. Kalınlaşma veya nodülerite, fleksör tendonun uzanımı boyunca düzgün bir şekilde kaymasını engelleyebilir ve fleksiyon ve ekstansiyon ile bir kırılma hissine neden olabilir veya sanki bir tabancanın tetiğini çekiyormuş gibi sadece fleksiyon ile sonuçlanabilir. Sıklıkla, hasta parmağını esnetirken ve uzatırken işaret parmağıyla bu alanın palpe edilmesiyle tendonun elle tutulur bir nodülaritesi hissedilebilir (17).

RA'in ileri hastalık belirtileri arasında kalıcı hasarla seyreden "kuğu boynu" ve "düğme iliği" deformiteleri yer alır. Sıkça ellerin intrinsik kaslarında atrofi ile birlikte gözlenen MKF eklemlerinin "ulnar kayma" ile subluksasyonu da ileri aşama belirtileri arasındadır. Düğme iliği deformitesinde santral ekstansör tendon, tenosinovit nedeniyle hasar gördüğünden, PIF eklemi bunun içinden dorsal olarak yırtılır ve böylece tendonun lateral bantlarının lateral ve volar yer değiştirmesine neden olur. Bunun üzerine DİF ekleminin hiperekstansiyonu gelişir. Öte yandan, kuğu boynu deformitesi ise temelde düğme iliği deformitesinin tam tersi olup PIF ekleminin hiperekstansiyonu ve DIF ekleminin fleksiyonunu içerir. Hastalığın erken aşamalarında bu geri dönüşümsüz deformiteler azaltılabilir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında tendon kısalması ile birlikte eklem kontraktürleri oluşur. Karpal tünel sendromu, median sinirin sıkışmasından kaynaklanan bir durum olup oldukça yaygındır ve sıklıkla hastalığın tedavisine iyi yanıt verir (17).



Şekil 2: Düğme iliği deformitesi –(üstte) proksimal interfalangeal (PIF) eklemin fleksiyonu ve distal interfalangeal (DIF) eklemin hiperekstansiyonu- yanal bantlar arasında PIF ekleminin "iliklenmesi" ile merkezi kaymanın gevşemesinden kaynaklanır. Kuğu boynu deformitesi (altta) metakarpophalangeal (MKP) eklemin fleksiyonu, PIF ekleminin hiperekstansiyonu ve DIF ekleminin fleksiyonu ile oluşur (Hastings DE Welsh RP. Romatoid elin cerrahi rekonstrüksiyonu. Toronto: Orthopaedic Medical Management Corporation; 1979.).

RA'da nadir olarak omurga tutulur. Omurga tutulumu servikal omurga ile sınırlıdır. Muayenede, tüm düzlemlerde hareket açıklığının azaldığı fark edilir. En ciddi tutulum atlantoaksiyal eklemde ortaya çıkar. Burada oluşan tenosinovit, odontoidin kemiğin arkasındaki spinal kanaldan geçen üst servikal kordu sıkıştırabilir. Subaksiyel subluksasyon, C1 omurunu (atlas) C2 omuru (axis) arasındaki dengesiz hareketini ifade eder (17).



ŞekiB: Romatoid servikal omurganın fleksiyon halindeki bu radyografisi, C1 arkı öne doğru kayarken (oklar) atlantoaksiyel subluksasyonu göstermektedir. (American College of Rheumatology, Romatizmal Hastalıklar Klinik Slayt Koleksiyonundan.)

Ön ayak, önemli romatoid tutulumun olduğu bir alandır. Hastalığın erken döneminde, muayene, birbirinden ayrı olarak MTF ekleminin palpasyonunda veya ön ayağın sıkılmasında hassasiyeti ortaya çıkaracaktır. Hastalık ilerledikçe, metatarsallar eklemler proksimal falanksların plantar yüzüne sublukse olur. Çekiç parmaklar, MTF eklem subluksasyonuna ikincil olarak fleksör tendonlar üzerindeki artan gerilimden kaynaklanır ve piyano çekiçlerine benzeyen bir görünüm kazanır (17).

2.1.4.3. RA Ekstraartiküler Tutulumu:

En sık görülen cilt bulgusu hastaların %20-35'inde görülen cilt altı romatoid nodüldür. En sık dirsek ekstansör yüzde görülen romatoid nodüller parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi basınç alanları üzerinde lokalizedir. Romatoid nodüllerin oluşum mekanizması tartışmalıdır. Bir görüş lokal

vaskülite bağlı olduğunu öne sürerken, bir başka görüş travmaya odaklanmaktadır (56).

RA'da kardiyak tutulum, granülomatöz proliferasyon ve vaskülite bağlı olarak farklı şekillerde olabilir. En sık görülen kardiyak tutulum perikarditтir. Perikardit en sık seropozitif RA nodülleri olan erkeklerde görülür. Otopsilerde ve asemptomatik hastalarda ise ekokardiyografi ile %50 olguda, perikardiyal anormallikler ve efüzyon tespit edilmiştir. Çoğunlukla asemptomatiktir ve tedavi ile düzelir, ancak bazı hastalarda nadiren kalp tamponadına yol açan konstriktif perikardite bağlı sağ kalp yetmezliği ve periferik ödeme neden olabilir. Romatizmal nodüllere bağlı hasar, hastalıkla ilişkili kalp kası ve kapakçıklarda hasar olarak görünebilir. Klinik bulguları kapak disfonksiyonu, ileti anormallikleri, granülomatöz aortit, koroner arter hastalığı ve bazen kardiyomiyopatidir (57,58).

Vaskülit, yüksek hastalık aktivitesi ve RF titresi yükselmiş olan hastalarda ortaya çıkar. Otopsi serilerinde %25-%30'a varan oranlarda gözlemlenmekle birlikte hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilir, ancak klinik olarak gözlenen vaskülit daha az yaygındır. Risk faktörleri; erkek cinsiyet, yüksek titre RF pozitifliği, eklem erozyonları, cilt altı nodüller ve diğer eklem dışı rahatsızlıklardır. En sık görülen romatizmal vaskülitler kutanöz vaskülitlerdir. Parmaklarda tırnak oluğu boyunca uzanan küçük infarktlar palpe edilebilir purpura ve peteşi şeklinde görülebilir. Küçük damarların vasküliti, romatoid nodül gelişiminin ilk aşamasıdır. İkinci en yaygın hastalık, vasa vasorum'un nekrotizan vaskülitine bağlı distal duyusal ve motor nöropati veya mononörit ile periferik nöropatidir. Vaskülite bağlı visseral aktivite bağırsaklarda, akciğerlerde, kalpte, dalakta ve diğer organlarda görülebilir. En korkulan komplikasyonlardan biri olan sistemik vaskülit vakaların %1'inden daha azında görülür (25,54,59,60).

RA'ya bağlı primer göz tutulumu %1'den daha azdır (48). Primer tutulum episklerit ve sklerit olmak üzere iki şekilde ortaya çıkar. Hafif ve geçici olan episklerit, gözde akut yoğun kızarıklık şeklinde kendini gösteren ağrılı bir tablodur. Hastalar gözde kum taneleri varmış gibi rahatsızlık hissederler, konjonktivitin aksine sulanma

beklenmez, iyi huyludur ve tedavi olmaksızın iyileşir. Gözün daha derin katmanlarını tutan daha ciddi bir inflamatuar durum olan sklerit daha az yaygındır, koyu kırmızı renk değişikliği ile giden daha ciddi bir tablo olarak karşımıza çıkar. RA olgularında sklerit insidansı %0,67-6,3'tür (61).

Romatoid pulmoner nodüller ise çoğunlukla asemptomatik olup genellikle yaygın sinoviti olan seropozitif hastalarda görülür. Pulmoner nodüller perifere yerleşme eğilimindedir. Kavitasyon yaparak enfeksiyona, plevral efüzyonlara, bronkoplevral fistüllere, pnömotoraksa ve hemoptiziye neden olabilirler. Nodüllerin patolojik değerlendirmesinde çoğalan fibroblastların oluşturduğu alanla çevrili merkezde bulunan nekrotik bir bölge görülür. RA'da oluşan pulmoner nodüllerde ayırıcı tanıları arasında fungal enfeksiyonlar, tüberküloz ve neoplazmlar yer almaktadır. Tanı eksizyonel biyopsi ile konulur. Romatolojik hastalığın tedavisi ile romatoid nodüllerdeki iyileşme koreledir (17).

RA'da sinir basısı ve periferik sıkışma nöropatileri yaygındır. Tuzak nöropatileri, sinovit şiddeti ile ilişkilidir. En sık tutulan sinirler median, ulnar, tibialis posterior ve radiyal sinirin posterior interosseöz dalıdır. Simetrik duyusal polinöropati, simetrik sensorimotor polinöropati, mononörit, mononörit multipleks tutulum şekilleridir. Merkezi sinir sistemi nadiren tutulur. Vaskülit veya romatoid nodüllerin yerleşim yerine göre nörolojik bozukluklar ortaya çıkabilir. Atlantoaksiyal ve diğer planlarda subluksasyon; baş ağrısı ve boyun ağrısı, vertebrobaziler yetmezlik, radikülopati veya miyelopati bulgularına neden olabilir (25,62).

Böbrekler nadir olarak tutulur. Çoğu durumda, neden ilaç toksisitesidir. Bu hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçların çoğu, özellikle nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), siklosporin, böbrek hastalığına neden olabilir. En sık görülen primer böbrek lezyonu, mezengioproliferatif bir yapıya sahip olan glomerülonefrittir (63). Uzun süreli bir inflamatuar süreç, AA tipi (ikincil) amiloidoza yol açabilir. Çalışmalar, hastaların %5'ine varan oranlarda AA tipi amiloidoz bulmuştur. Genellikle nefrotik sendrom olarak ortaya çıkar ve Still hastalığının bir parçasıdır. Bazen asemptomatiktir, hastalığın aktif döneminde yüksek konsantrasyonda serum

amiloid A proteini vardır, tanı böbrek biyopsisi ile konulabilir. Sekonder amiloidoz, RA'in 4 yıllık sağkalımı ile kötü bir prognostik faktördür (64,65) .

Romatoid artritli (RA) bireylerde aneminin kökeni birden çok faktöre dayanmaktadır. Katkıda bulunan faktörler arasında azalmış eritropoetin ve eritropoetin'e azalmış bir yanıt yer alır. Ek faktörler, proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimine yanıt olarak dalakta ve hatta sinoviyuma artan kırmızı kan hücrelerinin fagositozunu ve demir metabolizmasında hepsidinin neden olduğu değişikliklere sekonder bağırsak demir emiliminde ve makrofajlardan demir salınımında azalmayı içerir. RA'daki aneminin şiddeti genellikle hastalık aktivitesiyle, özellikle eklem inflamasyonunun derecesiyle bağlantılıdır. Bu tür anemi genellikle normokromik ve normositik bir karakteristik gösterir. İnflamasyon kaynaklı olan bu anemi, etkin RA'nın tedavisi ile düzeltilebilir. RA'lı hastalara eritropoetin verilmesi, kırmızı kan hücresi sayısını artırır (17).
Aktif RA'da trombositoz sık görülen bir bulgudur. Trombositozun derecesi, aktif sinovitin derecesi ile ilişkili olabilir ve eklem dışı özelliklerle ilişkilendirilebilir. RA' da trombositopeni nadir görülür. Trombositopeni varlığında ilaç tedavisi veya Felty sendromu akla gelmektedir.

RA'lı hastalarda non-Hodgkin lenfoma riski genel popülasyona göre daha sıktır. Romatoid artrite eşlik eden Sjögren varlığında lenfoma riski artabilir.

Felty sendromu romatoid artritli hastalarda görülen splenomegali ve nötropeninin eşlik ettiği bir klinik tablodur. Felty sendromu ileri evre seropozitif hastalarda görülür. Bu hastalarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon riski mevcuttur. 100 µL altındaki PMNL sayısında felty sendromunda bakteriyel enfeksiyonlar mortal seyredebilir. Felty sendromunda trombositopeni de görülebilir. (17).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları:

RA tanısı koymak için spesifik laboratuvar testleri yoktur, akut faz reaktanları sıklıkla teşhis, hastalık aktivitesi ve izleme için kullanılır. CRP ve ESH değerleri

inflamasyonun şiddeti ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için ölçülebilir. ESH ve CRP ayrıca radyografik ilerleme ile ilişkilidir. Tedavi etkinliğini ve remisyonu hedeflemek için klinik olarak bir araç olarak kullanılan Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS-28) gibi bileşik hastalık aktivite skorlarına dahil edilmiştir (66). CRP, hastalık aktivitesini değerlendirmede en iyi belirteçlerden biridir. Uzun süreli yüksek seyreden CRP düzeyleri eklem harabiyeti ve eroziv eklem hasarı ile ilişkilidir. Artmış bir ESH, RA'ya özgü değildir, kırmızı kan hücrelerinin sayısını, şeklini ve boyutunu etkileyen durumlar için yanlış pozitif olabilir (67,68).

RF (romatoid faktör), IgG'nin Fc kısmıyla etkileşime giren otoantikorlardan biridir. Genel popülasyonun %5-10'unda pozitif olabilir ve insidansı yaşla birlikte artar. % 70-80 ile RA hastalarında pozitif bulunur. RF, IgM, IgA ve IgG şeklinde olabilir. IgM tipi RA'da daha yaygın ve spesifiktir. Yaygın olarak kullanılan testler, RF'nin IgM tipini tespit eder. RF özgüllüğü `%60-80, hassasiyet %70-80'dir. RA dışında birçok hastalıkta da yükselebilir. Bazıları; Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifiliz, sitomegalovirüs enfeksiyonu, kızamıkçık, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz gibi hastalıklar. RF varlığı kötü prognostik değere sahip olduğu için tanısal bir test değildir ancak prognoz açısından oldukça önemlidir. Yüksek titredeki RF; hastalık aktivitesi interstisyel akciğer hastalığı, vaskülit ve romatoid nodüller ile ilişkilidir (54,69,70).

Anti-CCP, RA hastalarını değerlendirmek için kullanılabilir. Anti-CCP oluşumundaki sitrulinasyon, spesifik bir proteindeki arginin kalıntılarının, yüksek kalsiyum konsantrasyonlarının varlığında PADI adı verilen bir enzim tarafından post translasyonel olarak modifiye edildiği bir süreçtir. RA için anti-CCP testlerinin duyarlılıkları, yaklaşık %50-75 arasında değişirken özgüllüklerle yaklaşık olarak % 90 ın üzerindedir (71,72). Anti-CCP ölçümü, yüksek özgüllüğü nedeniyle erken poliartritin ayırıcı tanısında yararlıdır (73). Antikor oluşumu, RA ile ilişkili HLA-B1 aleli taşıyan sigara içenlerde daha sık görülür (54). Anti-CCP titrelerindeki azalma, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) ile tedavi edilen hastalarda IgM-RF titresindeki azalmadan daha azdır (74). Anti-CCP testi RA için RF testine

göre daha spesifik olsa da otoimmün romatizmal hastalık, tüberküloz ve bazen kronik akciğer hastalığı gibi hastalıklarda da pozitif olabilir (75).

Son yıllarda RA tanısında kullanılabilecek umut vadeden otoantikorlar tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları RA'ya özgü olmayıp başka birçok hastalıkta görülebilse de Bazıları RA için çok spesifiktir ve sadece RA varlığında tespit edilebilir. Anti-filagrin antikorları, anti-keratin antikorları, anti-perinükleer faktör, anti-RA33 antikorları, anti-sitrulin, anti-vimentin antikorları RA'lı hastalarda pozitif olan antikorlardır (76).

Sinoviyal sıvı analizinin sonuçları spesifik olmamakla birlikte inflamasyonun doğrulanmasında faydalıdır. Aktif artritte eklem sıvısı artar, soluk sarı, hafif bulutlu, viskozitesi azalır, eksuda karakterdedir, protein içeriği artar. Glikoz konsantrasyonu normaldir veya hafifçe azalmıştır. Lökosit sayısı 5000-50.000/ mm3 olup büyük bir kısmını PMNL oluşturmaktadır. PMNL sinoviyal sıvısında> 2000/ml'den fazla lökosit sayısı çok karakteristiktir ancak inflamatuar artrit için tanısal değildir. Müsin pıhtı testi sonuçları bozulur. Tedaviye dirençli artrit için kültür alınmalıdır (54).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

Eklem rahatsızlıkları olan hastaların tanı ve izlenmesinde tanısal görüntüleme kritik bir rol oynar. Hastalığın seyri ile uyumsuz klinik belirtileri olan bireylerde, daha kesin ve hızlı bir tanı koymaya yardımcı olan özel görüntüleme bulguları ortaya çıkabilir. Hastalığın ilk 3 ayında uygulanan hastalık modifiye edici tedavi, hasta sonuçlarında uzun vadeli iyileşmeye yol açmaktadır. Bu nedenle RA'nın başlangıcında erken tanı çok önemlidir. Romatologlar için tanısal görüntüleme RA tanısına yardımcı olur, eklem hastalığının şiddeti ve kapsamı hakkında fikir verir, hastalık aktivitesinin ve tedavi rejimlerine yanıtın izlenmesine yardımcı olur ve hastalığın alevlenmesi ile kalıcı hasar arasındaki farkı öngörür (77).

Küçük moleküller ve biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere hastalık modifiye edici antiromatizmal ajanların hastalığın erken dönemlerinde kullanılmasıyla birlikte,

görüntüleme çalışmalarıyla hastalığın doğru teşhisi, belgelenmesi ve evrelendirilmesi daha da önemli hale gelmiştir. Görüntüleme çalışmaları, anatomik hasarı objektif olarak görüntüleyerek hastalığın seyrini ve tedavinin uzun vadeli etkilerini göstermede yardımcı olur. Geleneksel radyografinin ötesindeki görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler büyük önem taşır ve hastalığın teşhisi ve ilerlemesi konusunda yeni bilgiler sunar. (17).

RA'nın görüntüleme bulguları arasında eklem yüzeyinde anormallikler, yaygın osteoporoza ilerleyen periartiküler osteoporoz, kemik erozyonları, normal eklem aralığı daralması ve sinoviyal kist ve romatoid nodül oluşumuyla birlikte periartiküler yumuşak doku şişmesi yer alır. Değişiklikler genellikle bilateral ve simetrik bir dağılıma sahiptir, özellikle de en erken görülen eklem değişiklikleri eller, bilekler ve ayaklardadır.

Hasta ellerin posteroanterior (PA) radyografileri için konumlandırıldığında hizalamadaki anormallikler azaltılmış olarak görülebilir ve minimalize edilebilir, ancak ellerin film kaseti üzerinde düzleştirilmediği oblik ve lateral görünümlerde kolayca görüntülenmelidir. Atlantoaksiyel subluksasyon için değerlendirmede görüntüler hasta fleksiyon pozisyonunda iken alınmalıdır. (17).

RA dışındaki artropatilerde kemik mineralizasyonu genellikle normaldir. Yaşlılık döneminde genellikle RA'ya osteoporoz eşlik eder. Osteoporoz romatoid artrit tedavisinde sıklıkla kullanılan kortikosteroidlerin yan etkisi sonucu da oluşabilir. Ayrıca eklemi kullanmama da osteoporoza sebep olabilir. Radyografi bulgular erken dönemde osteoporozu değerlendirmede yetersiz olabilir. Direkt grafiler erken dönem osteoporozu göstermekte yetersiz kalabilir ancak ileri evrelerde görüntülenebilir. Periartriküler demiyelizasyon, eklem aralığı etrafındaki kemik dokunun radyolüsent varlığı ile değerlendirilebilir. Periartiküler osteoporozun gelişmesi birkaç hafta alır, ancak birkaç ay sonra erozyonlar ve eklem aralığı daralması ortaya çıkar (77).

Kıkırdak ve eklem boşlukları, konvansiyonel radyografi sırasında doğrudan ayırt edilemeyen yumuşak dokularla aynı radyografik yoğunluğa sahiptir. Normal

diartrodial eklemlerin eklem uçlarında, komşu kemiklerin eklem yüzeyleri arasında görülen boşlukla korelasyon gösteren düzgün bir kıkırdak örtüsü vardır. Kıkırdak incelmesi, konvansiyonel radyografilerde eklem aralığının daralması bulgusuyla anlaşılır. Eklem kıkırdağı ultrasonografi ile kolayca değerlendirilebilir ve klinik karar vermeye yardımcı olmak için zaman içinde takip edilebilir. RA'daki eklem boşluğu daralması, osteoartritteki gibi daralmanın biyomekanik kullanım vektörleri boyunca yerleşiminden ziyade yaygındır. Bu durum eklem kıkırdağı daraldıkça eroziv değişiklikler meydana gelir. Görüntülemelerde erozyon varlığı RA tanısını desteklemeye yardımcı olur. Ayrıca bu erozyonlar hastalığın şiddeti hakkında da fikir verebilir. Erozyonlar ilk olarak kıkırdağın en ince olduğu ve sinovyumun eklem kenarına yapıştığı bölgede ortaya çıkar. Bu tür erozyonlara marjinal erozyonlar da denir (17).

Eklem hastalıklarının karakteristik tutulumları göz önüne alındığında tanıya gitmede eklem patolojilerinin yerleşimi önemli rol oynar. RA da bilateral simetrik eklem tutulumu yaygın olup bu durum özellikle el ve ayakların küçük eklemlerinde görülmektedir. RA büyük eklemlerde asimetrik tutuluma sebep olabilir. Bununla birlikte, hastalık bir veya daha fazla eklemde başlayabilir ve daha sonra klasik dağılıma ilerleyebilir (17).

Yumuşak dokuda görülen değişiklikler radyografide atlanabilir. Dijital konvansiyonel radyografiler yumuşak doku değişikliklerinin daha iyi değerlendirilmesini sağlamıştır. Sinoviyal membran kalınlaşması, efüzyon ve periartriküler doku ödemi sonucu el eklemindeki şişlik konvansiyonel radyografide erken bulgu olarak saptanabilir. Yumuşak doku değişiklerindeki tanısal güçlüğü çözmek için MRG veUSG en iyi yöntemlerdir (17).

2.1.6.1 Konvansiyonel Radyografi

Geleneksel radyografi, görüntülemenin temel taşı olmuş ve uzun süredir kullanılmaktadır. Bu yöntem, uygun fiyatlı, kolayca uygulanabilir ve genellikle

erişilebilir olması nedeniyle eklem hastalıklarının görüntülenmesine başlanması için idealdir. Yüksek kalitelide çekilmiş radyografiler, hastalığın şiddetini belirleyen yumuşak doku ve kemikteki değişiklikleri gösterir. Bu tür radyografiler genellikle yeterli olup, başka görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmayabilir. Takip filmleri hastalığın ilerlemesinin veya gerilemesinin değerlendirilmesini sağlar (17).

RA'da genellikle eller ve bilekler tutulur. Radyografik değişikliklerin en erken görüleceği yerler eller ve ayaklar olup ve bulgular spesifiktir (78). Ayak tutulumu el tutulumundan önce veya onunla eş zamanlı olabilir ya da daha sonra ortaya çıkabilir. El bileği ve elin tüm eklemleri tek bir radyografik çalışmayla değerlendirilebilir, bu nedenle maliyet tasarrufu amacıyla yalnızca el filmlerinin istenmesi gerekir. Rutinde el filmlerinde bilek eklemleri bulunmaktadır. Erozyonların daha doğru değerlendirilmesi için, geleneksel ön-arka (AP) görüntülere ek olarak ellerin oblik görüntüleri ve ayakların yandan görünümü de yapılır. Subkondral erozyonlar, marjinal erozyonların medial uzantısından sonra ortaya çıkar (77). El ayak distal küçük eklemlerini görüntülemede radyografi en iyi tetkiktir. Ancak ekstremitelerin proksimal eklemleri ve erozyonların hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar net veya iyi tanımlanmadığı büyük eklemler için daha az hassastır.

Eklem içi sıvı birikimi, sinoviyal inflamasyon ve periartiküler ödemin neden olduğu yumuşak doku şişliği erken radyografik belirtileri arasında yer alır ve MKF ve PIF eklemlerinde görülebilir. Hiperemi ve eklem kullanımının azalması periartiküler osteoporoza neden olur. Konvansiyonel radyografilerde erozyonlar erken evrede siliktir. Erozyonlar en erken carpus (genellikle pisiform, triquetrum ve ulnar styloid) ve ikinci MKF ekleminde görülür. Başlangıçta nokta-çizgi görünümündedirler ve daha sonra açık defektlere ve düzensizliğe ilerlerler. Bu durumu takiben, metakarpal baş-boyun bileşkesinde ve falanksların tabanında erozyonlar gelişir. Metakarp başının radial ve volar yüzünde bu erozyonlar daha belirginleşir. İnflamatuar sinoviyal membran, tendonlarda erozyona neden olabilir (17).



Şekil 4: Erken romatoid artrit. Hafif pankarpal ve üçüncü ila beşinci MKF eklem aralığında daralma mevcuttur. İkinci MKF eklemi daralmamıştır, ancak pannus ve eklem sıvısına ikincil olarak eklemin radyalindeki yumuşak doku dolgunluğuna (oklar) dikkat edin. Ekstansör karpi ulnaris tenosinovitine bağlı olarak ulnanın distal ucunun yakınında da yumuşak doku artış mevcuttur (ok başları). .(Rheumatology Hochberg M Tang, Chen; Forbess, Lindsy; Ben-Artzi, Ami. Published January 1, 2023. Pages 778-788. © 2023. Fig. 93.1)



Şekil 5: Ulnar stiloidde ve ikinci metakarpofalangeal eklemin çıplak bölgelerinde erozif hastalık mevcuttur (ok başları). Sağlam üçüncü metakarpal başın aksine, beyaz kortikal çizginin kesintiye uğradığı ikinci metakarpal başın radyal yönündeki eroziv değişikliklere dikkat edin. (Rheumatology Hochberg M Tang, Chen; Forbess, Lindsy; Ben-Artzi, Ami. Published January 1, 2023. Pages 778-788. © 2023. Fig. 93.2)

Kıkırdak hasarı devam ettikçe, tutulan eklemlerdeki daralma görüntülemede belirginleşir. Bu eklem daralması MKF ve karpal eklemlerde en iyi şekilde görüntülenir. Konvansiyonel radyografik görüntülemelerde bu eklemlerin eşit olarak 2 mm genişliğinde olduğu görülebilir. Eklem ankilozu, ileri hastalık durumunda ortaya çıkar. Tipik olarak korpusu ve nadir olarak interfalangeal eklemleri içerir (17).

El ve bileklerdeki eklem hizalamasındaki anormallikler genellikle çarpıcıdır ve simetrik bir deseni takip eder. Ulnar sapma ve MKF eklemlerin avuç içi subluksasyonu gibi karakteristik değişiklikler, parmaklarda boutonnière ve kuğu boynu deformiteleri ile başparmağın Z deformiteleri, klinik muayenede kolayca tespit edilebilir ve radyografi ile belgelenebilir. Bu hizalamadaki değişiklikler RA'da olduğu gibi SLE ve Jaccoud artropatisinde de görülebilir. Ancak RA'da sinoviyal inflamasyon kemik erozyonları ve eklem boşluğu daralması daha belirgindir.

RA'lı hastalarda dorsal ayakta görülen değişiklikler erken dönemde ortaya çıkmaktadır. (79). Lateral beşinci metatars başı erozyonun görüldüğü ilk bölgedir. Büyük ayak parmağının interfalangeal ekleminin medial tarafı da erken dönemde tutulur. Ayak bileği ve tarsal eklemlerde yaygın eklem boşluğu daralması sıklıkla görülür Ayak bileği ve retrokalkaneal bursa efüzyonları lateral konvansiyonel radyografilerde kolayca görüntülenebilir.

RA hastalarında büyük eklemlerin tutulumu asimetrik olup daha az sıklıkla görülmektedir. En sık dirsek, omuz ve dizde görülmekte olup bunu sırasıyla subtalar ayak bileği ve kalça eklemleri takip etmektedir (80).

RA'da aksiyel tutulum sıklıkla servikal omurgada görülür. Şiddetli ve uzun süreli RA'lı hastaların çoğunda bu bölgede anormallikler olacaktır, ancak RA için daha etkili tedavilerin daha erken başlamasıyla bu durum artık daha az yaygındır. En yaygın görülen anormallik atlantoaksiyal subluksasyondur, ikinci sıklıkla da baziler invajinasyon takip eder.

Servikal omurga serilerinde en önemli radyografi, hasta fleksiyon pozisyonundayken çekilen lateral radyografidir. Atlantoaksiyel subluksasyonun tanısı fizik muayenede oldukça güçtür olup lateral radyografi ile kolayca tanı konulabilir. Tanıda kullanılan bir başka yöntem de posterior servikal çizginin değerlendirilmesidir. Bu çizgi, C1, C2 ve C3 spinal laminaları arasında çizilen

radyografik bir çizgidir ve düz olmalıdır. C1 laminasının anterior subluksasyonun derecesine göre atlantoaksiyal eklemin subluksasyonu değerlendirilebilir. Baziller invajinasyon tanısı ise en iyi bilgisayarlı tomografi ve MR ile konur.

2.1.6.2 Ultrasonografi

Ultrasonografi, özellikle Avrupa'da RA'lı hastaların değerlendirilmesinde giderek daha geniş kabul gören, kolaylıkla bulunabilen ve nispeten düşük maliyetli bir yöntemdir. Eklemlerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, konvansiyonel radyografileri tamamlamak için ultrasonografi kullanılarak klinikte kolayca yapılabilir. Ultrasonografi, konvansiyonel radyografinin birçok avantajına sahiptir, ancak yumuşak dokuların daha iyi değerlendirilmesini sağlar ve hastalık aktivitesini ve potansiyel olarak tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir (17,81).

2.1.6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR yumuşak dokuları, kemik ve eklem yapılarını görüntülemede en iyi yöntemdir. İyonlaştırıcı radyasyon kullanılmaması da MR' daha avantajlı hale getirir. Serolojik testlerin MRG'de simetrik sinovit ve kemik ödemi veya kemik erozyonu ile birleştirilmesi, RA'nın farklılaşmamış artrit formlarından, spondiloartritten ve diğer artrit nedenlerinden ayırt edilmesine yardımcı olur (82).

2.1.7. Tanı:

Başlangıç semptomlarının spesifik olmaması nedeniyle RA tanısı gecikebilir. Tipik yerleşik hastalığı olan kişilerde tanı koymak kolaydır. Alt ve üst ekstremitelerde, özellikle küçük eklemlerde ve servikal omurga gibi omurgada olmayan tipik iki taraflı simetrik inflamatuar poliartrit tanıyı destekler. Sabah tutukluğunun yarım saatten uzun sürmesi hastalığın inflamatuar olduğunu düşündürür. Deri altı nodüllerin varlığı yararlı bir tanı özelliğidir. Tanı,anti-RF ve anti-CCP antikorlarının varlığı, artmış PMNL sayısıyla birlikte inflamatuar sinovyal sıvı ve jukstaartiküler

kemik demineralizasyonu ve etkilenen eklemlerin erozyonuna ilişkin radyolojik bulgularla doğrulanır (54).

Tanıda spesifik klinik özellikler önemlidir. Ayrıca diğer inflamatuar hastalıkların dışlanması gerekmektedir. RA'in ayırıcı tanısında ilk sırada RA gelse de psoriatik artrit ve kristal artropatiler de dışlanması gereken tanılardır. Daktilit, DIF sendromu, psoriatik lezyonlar, tırnak lezyonları ve inflamatuar bel ağrısı olan hastalarda psoriatik artrit düşünülmelidir. Poliartritli genç kadınlarda lupus düşünülmelidir. Bu tanı fotosensivite, mukozal ülserler ve Raynaud fenomeni ile desteklenir. Artrit öncesi fazla alkol ve kırmızı et tüketimi, tofüs varlığında gut ve psödogut gibi kristal artropatiler düşünülmelidir (17).

2010 yılında American Colleage of Rheumatology (ACR) ve European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR),RA için mevcut sınıflandırma kriterlerini birlikte tanımladı.(1) Sınıflandırma kriterlerinin (2010) amacı; Amaç, hastaları hastalığın erken bir aşamasında sınıflandırarak hastaların daha erken bir aşamada, tercihen yapısal hasar oluşmadan önce tedavi sürecine dahil edilmesine olanak sağlamaktı (83).

Tablo 1:ACR/EULAR 2010 RA için Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 1: ACR/EULAR 2010 RA için Sınıflandırma Kriterleri
En az bir klinik olarak şiş eklemi olan uygun bir hastanın sınıflandırılmasına yönelik skor bazlı algoritma (romatoid artrit tanısı için değer noktası: ≥6/10).
1. Eklem tutulumu ve dağılımı (0-5 puan) **Fizik muayenede herhangi bir şişmiş veya hassas eklem bulunması** **Büyük eklemler: Omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileğini içermelidir.** Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-5. MTF arası, başparmak İF ve el bileğini içerir. • 1 büyük eklem: 0 puan • 2-10 büyük eklem: 1 puan • 1-3 küçük eklem: 2 puan • **4 –10 küçük eklem: 3 puan** • > 10 eklem (ve en az 1 küçük eklem): 5 puan
2. Seroloji (0-3 puan) **Düşük pozitif sonuçlar, kullanılan testin normal üst sınırının 1 ila 3 katıdır.** **Yüksek pozitif sonuçlar, kullanılan testin normal üst sınırının > 3 katıdır.** • **Negatif RF ve negatif Anti-CCP: 0 puan** • **Düşük pozitif RF veya düşük pozitif Anti-CCP: 2 puan** • Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif Anti-CCP: 3 puan
3. Akut faz reaktanları (0-1 puan) • **Normal CRP ve normal ESH: 0 puan** • Anormal CRP veya anormal ESH: 1 puan
4. Semptomların süresi (0-1 puan) **Değerlendirme sırasında klinik olarak tutulan herhangi bir eklemin semptomlarının maksimum süresi hakkında hastanın bildirimi şu şekilde puanlanır.** • < 6 hafta: 0 puan • ≥ 6 hafta: 1 puan

2.1.8. Tedavi:

Son yıllarda RA tedavisinde gelişmeler kaydedilmiştir. Bu büyük ölçüde, erken tanı, erken tedavi ve hedefe yönelik tedavi gibi bazı temel ilke ve stratejilerin uygulanması sayesinde olmuştur. Bu yaklaşım, geleneksel sentetik ksDMARD kullanımının optimizasyonu ve en önemlisi biyolojik (b) ve daha yakın zamanda hedefe yönelik sentetik hysDMARD'ların piyasaya sürülmesi de dahil olmak üzere terapötik ilerlemelerle pekiştirilmiştir (17).

RA'da sonuçlar öylesine devrim yaratmıştır ki, uluslararası kılavuzlar artık klinik remisyon hedefini savunmaktadır.(84,85) Başka bir deyişle, modern tedavi hedefleri semptomların giderilmesinin ötesine geçerek, yapısal hasarın en aza indirilmesini, fonksiyonun normalleştirilmesini, sosyal katılımın sürdürülmesini ve komorbiditelerin önlenmesini sağlayan inflamasyonun baskılanmasına kadar uzanmaktadır (86).

2.1.8.1. Non Farmakolojik Tedavi:

Hasta ve yakınları hastalığın doğal seyri, uygulanan tedavi yöntemleri, hastalığın sosyo-ekonomik sonuçları ve hastalığın tedavi yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir. Düzenli tedavi ve takibin önemi anlatılmalı, sigarayı bırakmanın ve düzenli egzersiz yapmanın önemi vurgulanmalıdır. Hasta eğitim programları hasta davranışlarında değişikliklere yol açabilir, hastanın egzersize uyumunu geliştirebilir ve egzersizin arttırılması ve hastalığın psikososyal yüküyle mücadele etme kararlılığı ile bazı semptomlar azaltılabilir (17).

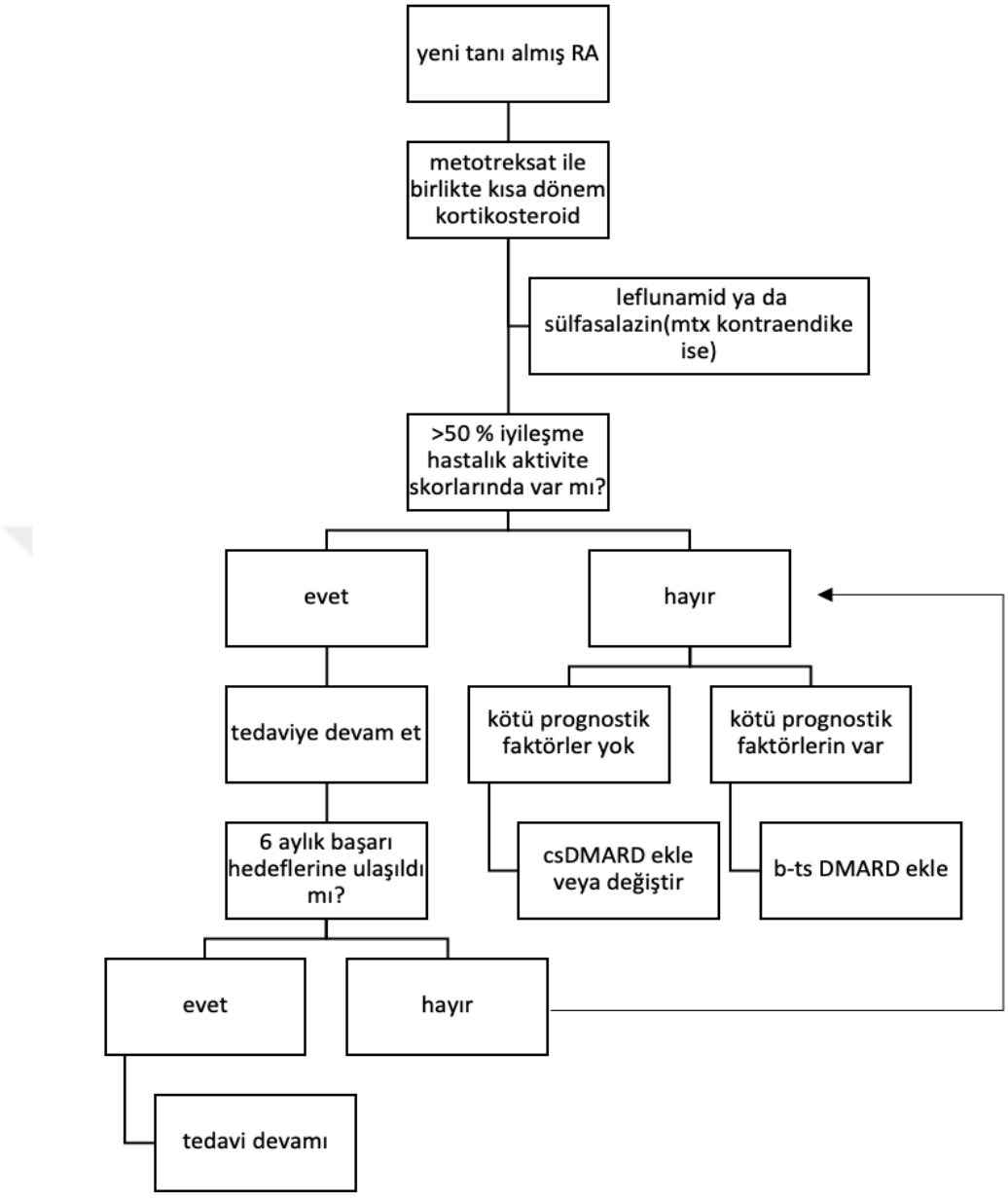
2.1.8.2 Farmakolojik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi (T2T), RA tedavisinde, tedavi ile ulaşılacak bir hastalık kontrol durumunun (hedef) belirlenmesine, hastalık aktivitesinin sürekli olarak

değerlendirilmesine (hastalık aktivite skoru 28 [DAS28] , SDAI,ve CDAI gibi doğrulanmış bileşik hastalık aktivitesi skorları kullanılarak) ve tedavinin buna göre yoğunlaştırılmasına dayanan temel bir strateji haline gelmiştir (17).

Spesifik hedefler bireyselleştirilmeli ve ortak karar verme sürecine uygun olarak hastayla birlikte kararlaştırılmalıdır. Bununla birlikte, en uygun hedef klinik remisyonun hızlı bir şekilde (6 ay içinde) indüklenmesidir. Erken remisyon, radyografik ilerlemenin azalması, fonksiyon ve çalışma kapasitesinin korunması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi dahil olmak üzere olumlu uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir (87).

DMARD tedavisi (genellikle metotreksat monoterapisi +/- glukokortikoid köprüleme) en erken fırsatta başlatılmalıdır. Bu aşamada sık klinik değerlendirme yapılması (en az 1-3 ayda bir) ve yaklaşık 3 aylık aralıklarla gerektiğinde tedavinin yoğunlaştırılması önerilir. Havuzlanmış çalışma verileri, 3. ayda hastalık aktivitesinde en az %50 iyileşme görülmezse, tedavide bir değişiklik olmaksızın 6. ayda yeterli yanıt (remisyon veya düşük hastalık aktivitesi) olasılığının düşük olduğunu göstermektedir (88).



Şekil 6: RA'nın sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla yönetimi için EULAR önerileri: 2019 güncellemesi. Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 22 January 2020. doi: 10.1136/ annrheumdis-2019-216655.)

2.1.8.2.1 Geleneksel Sentetik DMARD'lar (ksDMARD)

Metotreksat (MTX), sulfasalazin (SFZ) ve leflunomid (LEF) en yaygın kullanılanlardır. EULAR ve ACR kılavuzlarında MTX monoterapisi ilk basamak DMARD stratejisi olarak önerilmektedir. Yetişkinlerde tipik olarak kullanılan maksimum doz haftalık 15 mg'dır. RA'da T2T stratejisinin bir parçası olarak başka tedavilerin eklenebileceği ana ilaç olarak kabul edilir.

2.1.8.2.2 Kortikosteroidler

Glukokortikoidlerhastalığı modifiye edici özelliklere sahiptir ve inflamasyonun hızla baskılanmasını sağlarken, ksDMARD'ların maksimum etkinliğe ulaşması haftalar ile aylar alır. Bu nedenle glukokortikoidler hem semptomların hafifletilmesi hem de yapısal hasarın sınırlandırılması açısından ksDMARD tedavisinin başlatılması veya değiştirilmesinde önemli bir köprü rolü oynayabilir. Avrupa kılavuzları, ksDMARD'lara başlarken, değiştirirken veya eklerken glukokortikoidleri açıkça önermektedir (84) ancak klinik olarak uygun olan en kısa sürede etkili bir şekilde azaltılması gerekmektedir. Amerikan kılavuzları, ksDMARD başlangıcında sistematik glukokortikoid kullanımına karşı tavsiyede bulunmakta, ancak semptom kontrolü için kısa süreli glukokortikoidlere sıklıkla ihtiyaç duyulduğunu kabul etmektedir (85). Çalışmaların çoğu, T2T yaklaşımıyla kombine edilen başlangıç MTX monoterapisinin etkili bir strateji olduğunu ve uzun vadede (yani 1-2 yıl) hastalık aktivitesi, fonksiyon ve (genel olarak) radyografik ilerlemede benzer kontrol sağladığını göstermektedir.

2.1.8.2.3 Biyolojik/Hedefli Sentetik DMARD (hysDMARD) İndüksiyon Stratejileri

Veriler, popülasyon düzeyinde başa baş karşılaştırıldığında, hysDMARD'ların (MTX ile kombine veya tocilizumab ve janus kinaz (JAK) inhibitörü için monoterapi olarak) erken RA'da başlangıç tedavisi olarak MTX monoterapisinden daha üstün olduğunu açıkça göstermektedir. Biyolojik tedaviye başlamanın MTX-IR

sonrasına ertelenmesinin potansiyel yanıtı etkileyebileceğine dair bazı öneriler olsa da tüm hastalar için hemen b/hysDMARD kombinasyon tedavisi, MTX'e iyi yanıt verenleri aşırı tedavi etme riski taşımaktadır. Bu, güvenlik açısından (örneğin, ciddi enfeksiyon oranları, bireysel çalışmalarda benzer olsa da meta analizlere göre b/ hysDMARD'larda daha yüksektir) ve tarihsel olarak bDMARD'lar ksDMARD'lardan çok daha pahalı olduğu için sağlık ekonomisi açısından önemlidir (17).

Kötü prognozlu hastaları ayırt etmek tedavi rejimlerinin, hasta bazında en yüksek kar zarar oranının sağlanmasına olanak tanır. Kötü prognoz sağlayan hastalık özellikleri arasında radyografik erozyonlar, yüksek düzeyde oto antikorlar (RF, ACPA) ve yüksek düzeyde inflamatuar belirteçler (ESH ve CRP) yer almaktadır (89).

2019 EULAR tedavi kılavuzları (84), aktif RA'lı hastaların hysDMARD'a başladıktan sonraki 3 ay içinde değerlendirilmesini ve 3 ayda iyileşme kaydedilmezse veya 6 aya kadar hedefe (sürekli remisyon veya düşük hastalık aktivitesi) ulaşılmazsa tedavinin ayarlanmasını önermektedir. Benzer şekilde, ACR kılavuzları (85) de hastaların seçilen DMARD'ların etkinliği ve tolere edilebilirliği konusunda en az 3 ayda bir yeniden değerlendirilmesini önermektedir.

Ne yazık ki, RA'lı hastaların yarısından fazlası MTX'e yetersiz yanıt vermektedir. Hem ACR hem de EULAR kılavuzları başka DMARD'ların eklenmesinin, uygun bir sonraki adım olduğu konusunda hemfikirdir. DMARD'lar arasında, bir TNF inhibitörü, uzun vadeli güvenlik verilerinin sağlamlığı nedeniyle tarihsel olarak ilk hysDMARD seçeneği olarak tercih edilmiştir. Mevcut ACR kılavuzları, MTX monoterapisine yetersiz yanıt veren hastalar için üçlü tedavi yerine bir hysDMARD eklenmesini şartlı olarak önermekte, uygulama kaynaklarına ve hasta komorbidite profiline dayalı esnekliğe izin verirken, hastaların TNF inhibitörünün daha hızlı etki başlangıcına verdiği değeri kabul etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Prospektif kohort çalışması olarak tasarlandı. Bu çalışma için SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 16/02/2023 tarihli 3/5 karar no'lu etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı. Katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce konu hakkında bilgilendirilerek, katılımları için yazılı onam alındı (Ek-1). Çalışmaya katılım gönüllülük esasına göre yapıldı.

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya 2021 mart ayından 2023 ocak ayına kadar SBÜ Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Ve Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran , poliklinikte rutin muayene sırasında saptanan ACR/EULAR 2019 RA için Sınıflandırma Kriterleri'ne göre yeni tanı RA hastalarından alınan kan numunelerinden genetik PCR analiz yöntemi ile TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi çalışılacaktır. Hastalara ilk başvurularında ekte yer alan hasta değerlendirme formu ile hastalar kayıt altına alınıp hastalara MTX başlanarak 6 ay sonunda hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı değerlendirilecektir. Çalışmada hastalık aktivitesi vizüel analog skala (VAS), hastalık aktivite indeksi 28 (DAS28), klinik hastalık değerlendirme indeksi (CDAI), basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI), hastalık değerlendirme anketi (HAQ) skorlarına göre değerlendirilecektir.

Hastalar ve sağlıklı kontroller için çalışmamızın dahil edilme kriterleri:

- Romatoid artrit ACR 2019 kılavuzuna göre RA tanısı alma
- Daha önce hiç tedavi almamış olmak
- Bilinen malignite ve enfektif patolojinin olmaması
- Ek romatolojik hastalığın olmaması
- 18 yaşından büyük olmak
- Gebelik durumunun olmaması

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), meslek), sigara ve alkol tüketimi hakkında detaylı sorular soruldu ve bir değerlendirme formuna kaydedildi. RA'lı hastalar, RA'nın süresi, hassas ve şiş eklem sayısı, aldıkları tedavi ve tedavi süresine göre değerlendirildi.

İlk ziyarette ve takipte eritrosit sedimentasyon hızı, CRP düzeyi, D vitamini, ANA, anti-CCP ve RF sonuçları kaydedildi. Anti-CCP ve RF normal-düşük titre ve yüksek titre olarak, anti nükleer antikor (ANA) sonuçları ise pozitif ve negatif olarak kaydedildi.

VKİ, ağırlığın kilogram cinsinden, boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'ne(WHO)göre normal ve fazla kilolu olarak sınıflandırıldı.

VAS skorları, DAS-28, CDAİve SDAİ hesaplandı. DAS28 değeri; şiş ve hassas eklem sayısı, CRPve hastanın kendi durumunu VAS kullanarak genel olarak değerlendirildiği genel sağlık değerlendirilmesi kullanılarak sabit bir formülle hesaplandı. DAS-28 sonucuna göre hastalar üç gruba ayrıldı: DAS28: ≤ 2.6 olanlar 'remisyon', DAS-28: 2.6-3.2 arasında olanlar 'düşük hastalık aktivitesi', DAS-28: 3.2-5.1 arasında olanlar 'orta hastalık aktivitesi', DAS-28: ≥ 5.1 olanlar 'yüksek hastalık aktivitesi' olarak değerlendirildi. SDAI: ≤ 3.3 olanlar 'remisyon', SDAI:>3.3 ve ≤11 arasında olanlar 'düşük hastalık aktivitesi', SDAI: >11 ve ≤26 arasında olanlar 'orta hastalık aktivitesi', SDAI: >26 olanlar 'yüksek hastalık aktivitesi' olarak değerlendirildi. CDAI:≤2.8 olanlar 'remisyon', CDAI>2.8 ve ≤10 arasında olanlar 'düşük hastalık aktivitesi', CDAI: >10 ve ≤22 arasında olanlar 'orta hastalık aktivitesi', CDAI:>22 olanlar 'yüksek hastalık aktivitesi' olarak değerlendirildi. RA'lı hastaların kullandığı antiromatizmal ilaçlara göre; ksDMARD kullananları, steroid kullananlar gruplandırıldı. 6 ay takiplerinde biyolojik DMARD tedavisine geçenler ve ksDMARD devam edenler olarak gruplandırıldı. Biyolojik DMARD kullananlar ise TNF-a inhibitörü kullananlar ve diğerleri olarak gruplandırıldı.

Vizüel Analog Skala (VAS):

Bu ağrıyı derecelendirmek için kullanılan bir ölçektir. Düz beyaz kâğıda yatay olarak her 1 cm'de bir 10 cm uzunluğunda bir çizgi çizildi ve numaralandırıldı. Hastalara ölçeğin sol ucunun giderek azalan ağrıyı, sağ ucunun ise giderek artan ağrıyı temsil ettiği söylendikten sonra, hastalara sol ucun hiç ağrıyı temsil etmediği, sağ ucunun ise dayanılmaz bir ağrıyı temsil ettiği söylendi. Hastadan mevcut ağrısının şiddeti dikkate alınarak ağrıya en yakın sayıyı belirtmesi istendi. VAS skorları, VAS hastası ve VAS hekimi olarak hasta ve hekim tarafından değerlendirilir.

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ):

Kişinin günlük yaşamını, fiziksel aktivite kısıtlılıklarını ve hastalığa bağlı yapısal hasarları değerlendiren, 8 alt kategori ve 20 sorudan oluşan bir ölçektir. Bu puanlamada yardımcı cihaz kullanımı ve başka bir kişi tarafından talep edilen yardım da dikkate alınır. Katılımcılardan soruları görevi yerine getirme yeteneklerine göre yanıtlamaları istendi (0: Kolayca yapabilirim, 1: Biraz zor, 2: Çok zor, 3: Hiç yapamam). Her bölüm ayrı ayrı puanlandı ve 0'dan 3'e kadar değişebilen 8 bölüm puanının ortalaması alınarak tek bir HAQ puanı belirlendi.

3.2. Yeni Nesil Dna Dizi Analizi TNFRSF11A Gen Analizi

Dendritik hücreler ve bazı nadir hematopoetik hücreler antijenleri yakalar ve işleyerek T hücrelerine sunarlar. Bu dendiritik hücrelerin cDNA'sı tümör nekrozis faktör reseptör (TNFR) superfamily ailesinin extrasellüler domainine homoloji gösteren 616 aminoasitten oluşan Receptor activator görevini gören RANK proteinini kodlar. RANK proteini RANKL ve RANK/RANKL/OPG sinyal patwayinde reseptör görevi görür. Bu yolak osteoklast differansiasyonunda ve aktivasyonunda rol alır.

Çalışmaya alınan her bir hastanın EDTA'lı tüpe alınan periferik kan numunesinden 200 mikrolitre tam kan 1000 mikrolitrelik pipet kullanılarak 1.5 mililitrelik

Eppendorf tüpe aktarılır. Bu numunenin üzerine 200 mikrolitre EcoPure Lysis BUffer ilave edilerek güzelce karıştırılır. İkinci aşamada 20 mikrolitre EcoPURE RNase eklenir ve oda ısısında 3 dakika bekletilir. Üçüncü aşamada 20 mikrolitre EcoPURE Proteinase K karışıma eklenerek iyice karıştırılır ve 55 derecede 10 dakika inkübe edilir. Dördüncü aşamada karışıma 400 mikrolitre EcoPURE Binding Buffer eklenir ve karıştırılır. Beşinci aşamada karışım ECOPURE kolon toplama tüpüne aktarılır. Daha sonra karışım masaüstü santrifüjde oda ısısında 14.000 devirde bir dakika çevirilir. Collection tüp atılır ve colon yeni collection tüpüne yerleştirilir ve colonun üzerine 400 mikrolitre EcoPURE Wash Buffer1 eklenir ve yine masaüstü santrifüjde oda ısısında 14.000 devirde bir dakika çevirilir. Süzülen kısım (collection tüpü) atılır ve ECOPURE colonun üzerine 500 mikrolitre EcoPURE Wash Buffer 2 eklenir ve masaüstü santrifüjde oda ısısında 14.000 devirde 30 saniye çevirilir. Bu aşamadan sonra süzülen kısım yine atılır ve ECOPURE colonun üzerine 200 mikrolitre EcoPURE Wash Buffer 2 eklenir ve 2 dakika masaüstü santrifüjde 14.000 devirde çevrilir. Daha sonra ECOPURE colon 1.5 mililitrelik tüplere aktarılır. 30-50 mikrolitre EcoPURE Elution Buffer ECOPURE colon'a eklenir ve karışım oda sıcaklığında beş dakika inkübe edilir. Bu aşamadan sonra masaüstü santrifüjde 30 saniye oda ısısında çevirilir. Purifiye edilmiş olan DNA -20 derecede saklanır.

Yeni nesil Dna dizi analizinde kullanılacak DNA; DNA QUBİT Promega Fluorometer'da QUBİTONE ds DNA System solüsyonu kullanılarak ölçülür. Kullanılacak DNA 30 nanograma ayarlanır.

Yeni nesil DNA dizi analizi için KAPA HyperCap Workflow ROCHE kiti kullanıldı. Öncelikle örnek kütüphanesi hazırlandı bu kütüphane hazırlığı için KAPA HyperPlus Enzimatik Fragmantasyon kiti kullanıldı. Daha sonra örnek kütüphanesi amplifikasyon ve pürifikasyonu için MGIEasy DNA Adaptörü- Primer miksleri ve KAPA HyperPure beadleri kullanıldı. Daha sonra örnekler KAPA Enrichment Problarla hibridize edildikten sonra yıkama yapılarak sadece TNFRSF11A geni hibridizasyonu gerçekleşen örneklerin kalması sağlandı. Ardından zenginleştirilmiş DNA örnek kütüphanesi amplifiye ve pürüfiye edildi ve DNA Nanoball hazırlığı ve sekanslama işlemi yapıldı. Sekansı yapılan verilerden ortaya çıkan ham veriler

Genomize Seq veri analizi platformu aracılığı ile analiz edilmiştir. (1000G, ESP, ExAC,gnomAD) görülme sıklığı, tahminleme algoritmalari (SIFT, PolyPhen ve benzeri), ile varyantın yıkıcılık etkisi gibi bilgiler eklenmiştir.

TNFRSF11A Geni (TNF receptor superfamily member 11a) NM_003839.4 numaralı transkripti toplamda 616 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Bu transkript toplamda 10 ekzondan oluşmaktadır. Çalışmamızda patojen varyantların sık görüldüğü Ekzon 5 bölgesi ve ekzon intron kavşağı incelenmiştir. Bu gen üzerinde en son güncel literatürde (ClinVar veri tabanında) Conflicting interpretations (24), Benign (54), Likely benign (119), Uncertain significance (282), Likely pathogenic (11), Pathogenic (96) varyant tespit edilmiştir[1]. Tespit edilen varyantların Deletion (62), Duplication(54), Indel(2), Insertion(18), Single nucleotide(451) olarak bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda tespit edilen TNFRSF11A NM_003839.4 c.521+235T>C varyantı ACMG 2015 kriterlerine göre (BA1+BS2+BP7) benign bir varyanttır. Bu varyantın Popülasyon frekansı Turkish Variome veri tabanında 4,7% hesaplanmıştır. Varyant derin intronik bir varyanttır.

TNFRSF11A NM_003839.4 c.428-106C>T varyantı American College of Medical Genetics (ACMG) 2015 kriterlerine göre (BA1+BS2+BP7+BP6) benign bir varyanttır. Türk popülasyonu için frekansı bilinmemektedir. Varyant derin intronik bir varyanttır.

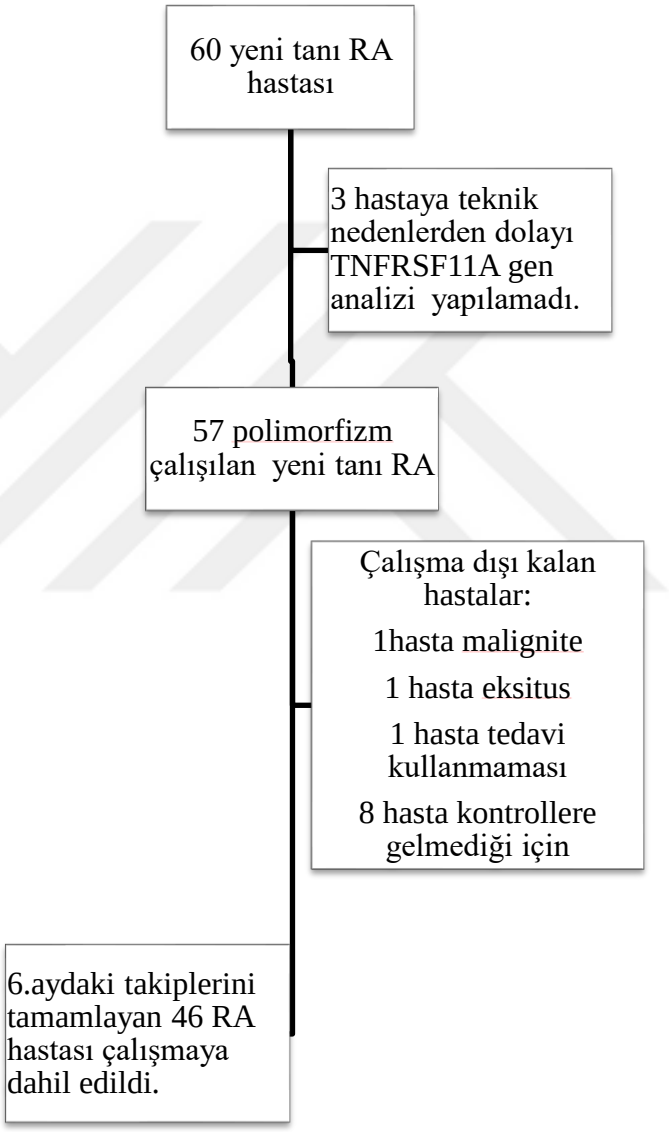
TNFRSF11A NM_003839.4 c.428-338G>A varyantı ACMG 2015 kriterlerine göre (BP7) VUS (Variant of uncertain significance) olarak sınıflandırılmış bir varyanttır. Bu varyantın Popülasyon frekansı Turkish Variome veri tabanında 0,84% hesaplanmıştır. Varyant derin intronik bir varyanttır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Packagefor Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler mean ±standart sapma, medyan(minimum-maksimum), ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’in Kesin Testi ve McNemar Testi uygulandı. Değişkenler arası ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Değişkenler arası ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 60 adet yeni tanı almış RA hastası dahil edildi. Hastaların 3 ü teknik nedenler ile gen çalışılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. 57 hasta ile çalışmaya devam edildi.



Şekil 7: Çalışmaya dahil olan hastalar

Araştırma kapsamında toplam 57 hasta takip edildi. Hastaların yaş ortalaması 54,2 ±1,67 (min-max:27-83) olup %70.2 kadın, %29,8 erkekti. Kadın erkek oranı 2,3/1 bulundu.

Çalışmaya katılanların VKİ hesaplandı. Buna göre araştırmaya dahil edilenlerin VKİ ortalaması 27,3±5 (min- maks:18,8-44,1) kg/m2 'ydi.

Hastaların 29,8'i sigara kullanıyordu. Kronik hastalıkların neler olduğuna bakılacak olursa; incelenenlerin %14'sinde hipertansiyon, %10,5'inde ise diyabetus mellitus, %5,3'ünde hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların %59,6 'u aktif bir işte çalışıyorken %40,4 ü çalışmıyordu.

Hastaların 14' ünde (%24,6) aile öyküsü mevcut olup, başlangıç semptomu olarak bakacak olursak %49,1 artrit %50.9'u artralji ile kliniğe başvurmuştu.

Tablo 2: Hasta grubunun demografik özellikler ve bulgularının açısından karşılaştırması

	GRUP	N	%
cinsiyet	kadın	40	70,2
	erkek	17	29,80
sigara	hiç içmemiş	27	47,4
	kullanıyor	17	29,8
	bırakmış	13	22,8
alkol	yok	55	96,5
	var	2	3,5
iş durumu	çalışmıyor	23	40,4
	çalışıyor	34	59,6
bmi indeks	normal	24	42.1
	kilolu	33	57,9
aile öyküsü	yok	43	75,4
	var	14	24,6
başlangıç semptomu	artralji	29	50,9
	artrit	28	49,1
dominant el	sağ	49	86
	sol	8	14
deformite varlığı	yok	42	73,7
	var	15	26,3
eklem kısıtlılığı	yok	19	33,3
	var	38	66,7
romatoid nodül	yok	56	98,2
	var	1	1,8
dm	yok	51	89,5
	var	6	10,5
ht	yok	49	86
	var	8	14
hiperlipidemi	yok	54	94,7
	var	3	5,3

Çalışmaya katılan hastaların RF, anti-CCP ve ANA değerleri tablo 3'te açıklanmıştır. Hastaların %26,3 RF negatif, %12,3 ü düşük titrede pozitif, %61,4 ü yüksek titrede pozitif saptanmıştır. RF düzeyi referans aralığı laboraturamızda <10 IU / mL negatif, 10-30 IU / mL düşük titre, > 30 IU / mL yüksek titre olarak değerlendirildi. Hastaların %31,6'sında Anti-CCP negatif, %10,5' düşük titrede pozitif, %57,9'u yüksek titrede pozitif saptanmıştır. Laboratuvarımızda anti-CCP referans aralığı <20 U/ml negatif, 20-60 U/ml arası düşük titre >60 U/ml yüksek titre olarak değerlendirildi. Hastaların ANA titresi değeri 1/80 değerinden daha az olması negatif olarak değerlendirildi. ANA 1/80 ve üzeri olması pozitif olarak değerlendirildi. DAS28-CRP skoruna göre hastaların %5,3'ü remisyon, %10,5'i düşük hastalık aktivitesi, %70,2 orta hastalık aktivitesi, %14 'ü yüksek hastalık aktivitesine sahipti. CDAİölçeğine göre hastaların %1,8'i remisyon, %5,3'ü düşük hastalık aktivitesi, %61,4'ü orta hastalık aktivitesi, %31,6'ısı yüksek hastalık aktivitesine sahipti. SDAİ ölçeğine göre hastaların %1,8'i remisyon, %3,5'i düşük hastalık aktivitesi, %63,2'si orta hastalık aktivitesi, %31,6'ı yüksek hastalık aktivitesine sahipti.

Tablo 3: Hastalarda hastalık aktivite skorlarının (DAS28-CRP, CDAİ, SDAİ) ve serolojik laboratuvar değerlerinin incelenmesi

		n	%
RF	NEGATİF	15	26,3
	DÜŞÜK TİTRE	7	12,3
	YÜKSEK TİTRE	35	61,4
anti-CCP	NEGATİF	18	31,6
	DÜŞÜK TİTRE	6	10,5
	YÜKSEK TİTRE	33	57,9
ANA	NEGATİF	49	86
	POZİTİF	8	14
DAS28-CRP	REMİSYON	3	5,3
	DÜŞÜK	6	10,5
	ORTA	40	70,2
	YÜKSEK	8	14
CDAİ	REMİSYON	1	1,8
	DÜŞÜK	3	5,3
	ORTA	35	61,4
	YÜKSEK	18	31,6
SDAİ	REMİSYON	1	1,8
	DÜŞÜK	2	3,5
	ORTA	36	63,2
	YÜKSEK	18	31,6

Hastalara başlangıç tedavisi olarak 54'ü (%94,7) MTX başlanmış olup, 5 (%8,8) hastaya MTX tedavisine ek SLZ tedavisi başlanmıştır. 11(%19,3) hastaya MTX tedavisi ile PLQ tedavisi başlanmıştır. 3(%5,3) hastada ise LEF tedavisi başlanarak takip edilmiştir. Hastaların takiplerinde mevcut tedavilerine yanıt alınamayan 15(%26,3) hastaya hysDMARD tedaviye eklenmiştir. Hastaların 44'ü(%77.2) takiplerinde tedavilerini düzgün kullanmış olup 3(%5,3) hastanın tedavi uyumsuzluğu mevcuttu. 10 (%17,5) hastanın takipsiz olması nedeniyle tedavi düzgün kullanımı bilinmemektedir.

Tablo 4: Hastaların başlangıç tedavileri, tedavi kullanım durumu ve kontrollerinde tedavi değişiklikleri

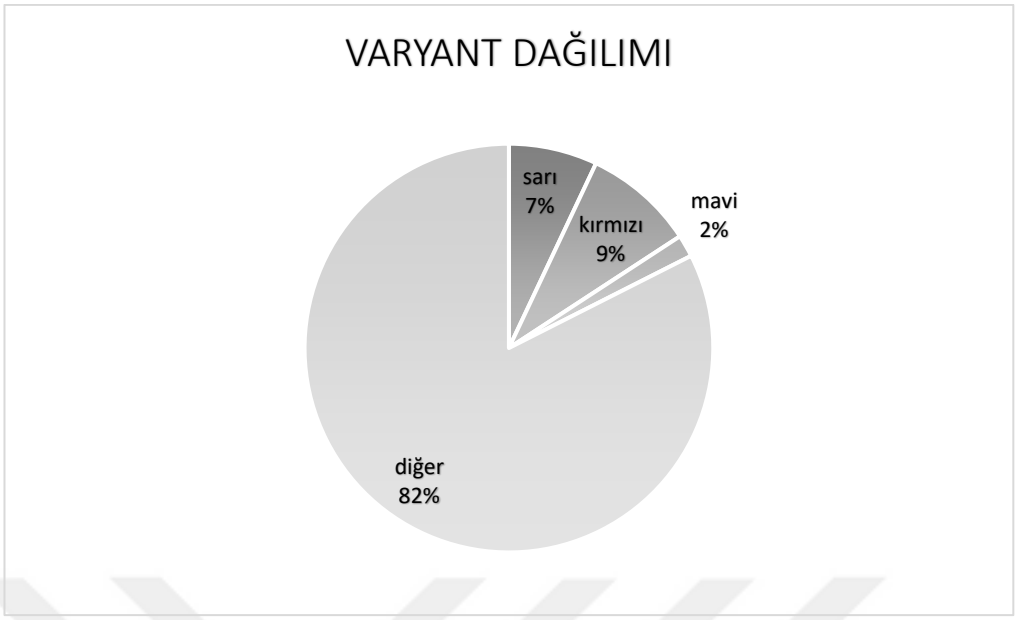
			N	%
BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ	MTX	YOK	3	5,3
		VAR	54	94,7
	MTX+SLZ	YOK	52	91,2
		VAR	5	8,8
	LEF	YOK	54	94,7
		VAR	3	5,3
	MTX+HCQ	YOK	46	80,7
		VAR	11	19,3
6 AY TEDAVİ DURUMU*	BİYOLOJİK AJAN	YOK	31	54,4
		VAR	15	26,3
TEDAVİ DÜZGÜN KULLANIMI		HAYIR	3	5,3
		EVET	44	77,2
		BİLİNMİYOR	10	17,5

*Hastalar kontrollerde tedavi yanıtı olmadığı durumlarda biyolojik ajan eklenmiştir. Tedavi yanıtlı hastalar başlangıç tedavisine devam etmektedir.

Tablo 5: Hastaların semptom ve tedavi takip süresi

	mean±(std)
semptom takip süresi(ay)	20,3±(8,4)
ilaç başlama takip süresi (ay)	14±(4,7)

TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde hastalardaki polimorfizmlerin dağılımı şekil 8'de belirtilmiştir. Hastaların %9 'unda TNFRSF11A NM_003839.4 c.521+235T>C varyantı, %7 sinde TNFRSF11A NM_003839.4 c.428-106C>T varyantı, %2 sinde TNFRSF11A NM_003839.4 c.428-338G>A varyantı saptanmıştır. Hastaların %82' sinde herhangi bir varyant saptanmamıştır.



* TNFRSF11A NM_003839.4 c.521+235T>C varyantı kırmızı varyant, TNFRSF11A NM_003839.4 c.428-106C>T sarı varyant, TNFRSF11A NM_003839.4 c.428-338G>A varyantı mavi varyant olarak kodlanmıştır.

Şekil 8: TNFRSF11a geninin ekzon 5bölgesinde hastalardaki polimorfizmlerinin dağılımı

RA hastalarının tedavi öncesi ve sonrası klinik bulgularının dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur. Çalışmada kliniğe başvuran hastalarda başlangıç değerlendirmesinde hassas eklem sayısı ortalama 5± (4), şiş eklem sayısı da ortalama 1,7 ± (1,3) olup tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). VAS-global hasta değerlendirmesinde başlangıçta ortalama 75,1± (21,5), VAS- global doktor 66,1± (26,4) olup tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı($p<0,05$). VAS- ağrı değeri, VAS- halsizlik ve sabah katılığı tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Hastaların, CDAİ SDAİ ve DAS28-CRP skorlarında başlangıçla kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 6: Başlangıç ve kontrolde hastaların RA ile ilişkili özelliklerin dağılımı

	BAŞLANGIÇ	KONTROL	p
	mean±(std)	mean±(std)	
hassas eklem sayısı	5 ±(4)	1,2±(1.1)	0,00
şiş eklem sayısı	1,7±(1,3)	0,61 ±(0,6)	0,00
vas global hasta	75,1±(22,5)	49 ±(33,46)	0,00
vas global doktor	66,1±(26,4)	41,4 ±(32)	0,00
vas ağrı	79,6±(22,7)	51 ±(35,9)	0,00
vas halsizlik	60,9±(30,8)	44,5 ±(36,8)	0,17
sabah katılığı	50,2±(34,2)	32,3 ±(32,1)	0,03
DAS28-CRP	4,1 ±(1)	2.8 ±(1)	0,00
CDAİ	20.1 ±(7,3)	10 ±(8)	0,00
SDAİ	22,8 ±(8,2)	12,1 ±(8,1)	0,00

Tablo 7: Hastaların laboratuvar değerlerinin ilk geliş ve kontrollerinin ortanca değerleri

	ilk geliş(medyan [min-max])	6.ay kontrol(medyan [min-max])	p
crp	10[0,3-134,3]	5,2[0.5-45]	0,00
sedim	20[2-87]	11,8[2-32]	0,01
RF	75[10-618]		
anti-CCP	163[0-500]		

Hastaların ESH ve CRPdeğerlerinin başlangıç ve tedavi sonrası kontrolde anlamlı şekilde düştüğü görüldü($p<0,05$).

Tablo 8' de hastaların laboratuvar değerlerinin ilk geliş ve kontrollerinin ortanca değerleri belirtilmiştir. Hastalara yapılan SF-36 ölçeği parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık ve sağlık değişikliği kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeldi ($p<0,05$). Enerji/ canlılık ve ruhsal sağlık parametreleri ise kontrollerde düzelme saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 8: Hastaların SF-36 test parametrelerinin ilk geliş ve kontrollerinin ortalama değeri

	ilk geliş(mean±(std)	6.ay kontrol(mean±(std)	p
fiziksel fonksiyon	33,1±(28)	63,7±(33,4)	0,00
fiziksel rol güçlüğü	0±(0)	64,9±(45,6)	0,00
emosyonel rol güçlüğü	0±(0)	68,8±(41,9)	0,00
enerji/ canlılık	43,1±(21,6)	52,7±(20,1)	0,54
ruhsal sağlık	53,6±(15,9)	59±(18)	0,11
sosyal işlevsellik	28,46±(27,47)	65,2±(31,8)	0,00
ağrı	35,9±(34,2)	68,6±(32,9)	0,00
genel sağlık	59,8±(18,4)	62,1±(17,8)	0,00
sağlık değişikliği	36,2±(34,8)	26,6±(25,1)	0,00

Tablo 9:Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun demografik özellikler ve bulgularının açısından karşılaştırması

		TOTAL VARYANT		
		YOK	VAR	
		N(%)	N(%)	p
cinsiyet	kadın	32(%80)	8(%20)	
	erkek	15(%88.2)	2(%11,8)	0,76
sigara	hiç içmemiş	24(%88,1)	3(11,9)	
	kullanıyor	14(%82,4)	3(%17,6)	
	bırakmış	9(%69,2)	4(%30,8)	0,31
alkol	kullanmıyor	45(%81.8)	10(%18,2)	
	kullanıyor	2(%100)	0(%0)	0,67
iş durumu	çalışmıyor	20(%87)	3(%13)	
	çalışıyor	27(%79,4)	7(%20,6)	0,35
aile öyküsü	yok	34(%81)	8(%19)	
	var	12(%85,7)	2(%14,3)	0,51
başlangıç semptomu	artralji	22(%75,9)	7(%24,1)	
	artrit	25(%89,3)	3(%10,7)	0.16
deformite varlığı	yok	33(%78,6)	9(%21,4)	
	var	14(%93,3)	1(%6,7)	0,18
eklem kısıtlılığı	yok	15(%78,9)	4(%21,1)	
	var	32(%84,2)	6(%15,8)	0,44
romatoid nodül	yok	47(%83,9)	9(%16,1)	
	var	0(%0)	1(%100)	0,17

Hastaların demografik verilerinin TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesindeki polimorfizmi ile karşılaştırıldığında varyant pozitifliği saptanan hastaların cinsiyet, sigara, alkol açısından anlamlı bir fark saptanmadı($p>0.05$). Ancak başlangıç semptomu olarak varyant tespit edilmeyenlerde, edilenlere göre artrit görülmesi oranı, deformite varlığı ve eklem kısıtlığı daha fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Polimorfizmi olan hastalar daha çok kadın cinsiyette olmakla beraber daha az sigara kullanım öyküsü mevcut, bu hastalarda çok daha az deformite ve eklem kısıtlılığı mevcut olmasından dolayı istatistiksel anlamlılığa hasta sayısı azlığı nedeniyle ulaşılamasa da daha iyi hastalık ve tedaviye daha iyi cevapla ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 10: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun yaş ve VKİ açısından karşılaştırması

	TOTAL VARYANT		
	YOK	VAR	p
	MEAN±(STD. DEVİASYON)	MEAN±(STD. DEVİASYON)	
YAŞ	56,4±(14)	54,8±(12,1)	0,24
BMI	25,9±(4,6)	29,5±(7,1)	0,63

Çalışmada hasta grubunda varyant negatif olan hastalarda yaş ortalaması 56,4± (14), pozitif olan hastalarda yaş ortalaması 54,8± (12,1) olarak saptandı. Çalışmada hasta grubunda varyant pozitif olan hastalarda yaş ve VKİ açısından anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$).

Tablo 11: hasta gruplarının varyant analizine göre RA ile ilişkili özelliklerin dağılımı ve DAS-28 CRP, CDAİ ve SDAİ ölçütlerinin değerlendirilmesi.

	İLK BAŞVURU			KONTROL		
	TOTAL VARYANT			TOTAL VARYANT		
	YOK	VAR	p	YOK	VAR	p
	MEAN±(STD. DEVİASYON)	MEAN±(STD. DEVİASYON)		MEAN±(STD. DEVİASYON)	MEAN±(STD. DEVİASYON)	
HASSAS EKLEM SAYISI	5,8±(3,6)	5,1±(4,7)	0,55	1,4±(1)	1±(1)	0,11
ŞİŞ EKLEM SAYISI	2,3±(1,4)	1,7±(1,5)	0,39	0,86±(0,47)	0,5±(0,5)	0,55
VAS GLOBAL HASTA	72,3±(27,6)	67,1±(21,4)	0.25	48,2±(34,4)	47,1±(32,5)	0,92
VAS GLOBAL DOKTOR	64,6±(29,4)	54,3±(25,1)	0,21	37,7±(32,2)	40±(27,7)	0,88
VAS AĞRI	75±(24,6)	75,7±(27,6)	0,85	50±(40,1)	47,1±(34)	0,76
VAS HALSİZLİK	53,6±(30,6)	55,7±(46,8)	0,98	46,8±(39,1)	21,4±(37,4)	0,13
SABAH KATILIĞI	40±(37,5)	61,4±(33,4)	0.16	30,4±(30)	34,3±(30,5)	0,46
DAS28-CRP	4,35±(1)	4,16±(0,9)	0,27	2,9±(1)	2,6±(1.1)	0,28
CDAİ	20,45±(7,4)	19,2±(10)	0,51	10,2±(8)	10,86±(9,5)	0,86
SDAİ	23,2±(9,06)	19,2±(6,7)	0.86	11.1±(8,2)	12,2±(9,7)	0,79

Hastaların RA ile ilişkili özellikleri değerlendirildiğinde hastaların ilk başvurusunda hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, VAS- global hasta , VAS-global, VAS-ağrı, VAS-halsizlik ve sabah katılığı düzeylerinde varyant pozitif olanlarla negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).Hastaların tedavi sonrası kontrollerinde hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, VAS-halsizlik değerlerinde varyant pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Hastaların DAS28-CRP skoru varyant pozitif olan hastalar ile varyant negatif olanlarda ilk başvuruda belirgin bir fark yoktu ancak tedavi sonrası kontrollerinde DAS28-CRP düzeyi varyant pozitif olanlarda daha düşüktü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). CDAİ ve SDAİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi(p>0,05).

Tablo 12: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun ESH ve CRP ilk geliş ve kontrol değerleri açısından karşılaştırması.

	İLK GELİŞ			KONTROL		
	TOTAL VARYANT			TOTAL VARYANT		
	YOK	VAR	p	YOK	VAR	p
	MEDYAN(MİN-MAX)	MEDYAN(MİN-MAX)		MEDYAN(MİN-MAX)	MEDYAN(MİN-MAX)	
SEDİM	13(2-50)	28(3-32)	0,85	8(2-32)	17(3-29)	0,348
CRP	12(1,2-103)	18(3,2-63)	0,958	5,15(0,7-31)	7,6(1,5-24,3)	0,886

Hastalarda ilk başvuruda varyant negatif olanların ortanca sedim ve CRPdüzeyleri pozitif olanlara göre düşük olduğu görüldü ancak sonuçlar istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Hastaların kontrollerinde ortanca sedim ve CRP düzeylerinin ilk gelişlerine göre azalmış olduğu görüldü. Varyant pozitif olan hasalarda negatif olanlara göre kontrollerde ortanca sedim ve CRPdeğeri yüksekti ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Tablo 13: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun serolojik parametrelerin değerlendirilmesi

		TOTAL VARYANT		
		YOK	VAR	
		N (%)	N (%)	p
Anti-CCP	Normal	13(%72,2)	5(%27,8)	
	Düşük titre	5(%83,3)	1(%16,7)	
	Yüksek titre	29(%87,9)	4(%12,1)	0,32
RF	Normal	13(%92,9)	1(%7,1)	
	Düşük titre	5(%71,4)	2(%28,6)	
	Yüksek titre	28(%80)	7(%20)	0,41
ANA	Negatif	39(%83)	8(%17)	
	Pozitif	6(%75)	2(%25)	0,45

Hastalarda anti-CCP değeri normal olan varyant pozitif hastalar (%50) tüm varyant pozitif hastalara oranı, varyant negatif olanlara (%27,7) göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Yüksek titrede anti-CCP pozitif olan hastaların varyant pozitif olanların oranı varyant negatif olanlara göre düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). RF değerinde varyantlarda anlamlı bir fark görülmedi(p>0,05). ANA değeri pozitif kabul edilen hastalarda varyant pozitif olanların tüm varyant pozitif olanlara oranı (%20), negatif olanların oranına (%13,3) yüksekti ancak istatiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 14: Çalışmada TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinde polimorfizm saptanan hasta grubunun biyolojik ajan kullanım durumu

		TOTAL VARYANT			
		YOK	VAR	TOTAL	p
BİYOLOJİK AJAN	YOK	23(%74,2)	8(%25,8)	31(%67,4)	
	VAR	13(%86,7)	2(%13,3)	15(%32,6)	0,28

Çalışmada varyant pozitif olan hastaların 2'sinde (%13,3). Tedaviye biyolojik ajan eklenmiş olup, negatif olanların 13'ünde (%86.7) biyolojik ajan tedavilerine eklenmiştir. Çalışmada varyant pozitifliği saptanan hasta grubunun tedavisine biyolojik ajan eklenme oranı, negatif olan gruba göre daha az olarak tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0.05)

5.TARTIŞMA

RA, sinoviyum hasarı ile giden otoimmün bir hastalıktır. Bu durum, kronik doku inflamasyonuna, eklem destrüksiyona ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olur. Buna rağmen son terapötik gelişmeler artık hastalığın seyrini değiştirmektedir, RA mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve tedavisi henüz belirlenmemiştir (91).

RA yüksek oranda kalıtsal olduğundan, genetik araştırmalar patolojisini anlamamıza ilişkin yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Eskiden yapılan araştırmalar, aday nedensel genleri, genetik faktörleri, yolları ve hücre türlerini etkili bir şekilde belirlemiştir (92,93). RA duyarlılığı veya şiddetinde rol oynayan genetik risk faktörlerinin yanı sıra, yaygın olarak kullanılan ilaçlara verilen yanıtta genetik faktörler de rol oynar ve 'hastalık modifikasyonu' gibi biyolojik temeli bilinmeyen klinik olayların patogenezini ortaya çıkarmak için kullanılabilir (94). Romatologlar için hasta popülasyonlarındaki bireysel genetik varyasyonların bilinmesi, genetik testlerin hasta yönetiminde sağladığı faydalara odaklanarak tedavi planlarının özelleştirilmesine, hastalığın prognozunun daha derinlemesine anlaşılmasına ve etkili bir tedavi stratejisinin belirlenmesine katkıda bulunabilir.

RA'da genetik etkiler kümülatif çalışmalarla desteklenmiştir(92,93). RA için en iyi bilinen ve en baskın genetik risk faktörü DRB1 lokusunu içeren HLA sınıf II bölgesidir. RA ile ilişkili DRB1 alelleri (DRB1*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0409, *0410, *0413, *0416, *0421, *1001, *1402, ve *1406), HLA-DR/ heterodimerinin DR1 zincirindeki (QKRAA, QRRAA veya RRRAA) 70 ve 74 pozisyonları arasında korunmuş bir doğrusal amino asit dizisini paylaşır ve bu da paylaşılan epitop (SE) hipotezine yol açmıştır(95).
RA ile ilişkili SE içeren alellerin alel sıklığında etnik farklılıklar vardır. Kafkasyalılarda, DRB1*04 alelleri (özellikle *0401) daha yüksek RA riski ile ilişkili SE içeren başlıca alellerdir. Bu DRB1 alellerinin varlığı ve doz etkisi de erken hastalık başlangıcı, radyolojik erozyonlar ve ekstraartiküler belirtilerle ilişkilendirilmiştir (96).

Monozigotik ikizlerin benzerlik oranları ve etkilenen ikiz kardeş gruplarının HLA haplotip analizlerine göre toplam RA genetik riskinin yaklaşık %30'unun HLA genleri olduğu bu durum HLA dışındaki diğer genlerin RA riski için büyük bir alanı oluşturduğunu göstermektedir. MHC dışından gelen genetik risk, insan genomu boyunca birçok lokus arasında dağılmıştır ve her lokus genel RA riskine HLA bölgesinden önemli ölçüde daha az katkıda bulunur (17).

2007'den önce MHC alanı dışındaki aday gen çalışmaları, PTPN22'yi (reseptör olmayan tip 22 proteinini kodlayan tirozin fosfataz), protein-arginin deaminaz tip 4 (PADI4) ve sitotoksik T lenfosit proteini 4 (CTLA-4) dahil olmak üzere sadece birkaç RA duyarlılık lokusu tanımlamıştı. 2007 yılına gelindiğinde, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), İnsan Genomu Projesi'nin 2001'de tamamlanması ve 2003'te Uluslararası İnsan Genomu Projesi'nden elde edilen verilerin ilk kez yayınlanması da dahil olmak üzere daha önceki birçok önemli gelişme sayesinde genom çapındaki varyasyonun iyi bir şekilde kapsanmasını sağlayan tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) tanımlanması mümkün hale geldi. Son beş yılda, bu yöntemler hastalıkla ilişkili varyantların keşfini artırdı ve şu anda Avrupa ve Asya popülasyonlarında yaklaşık 60 RA risk lokusu bilinmektedir (5).

GWAS'lar ve ilgili yaklaşımlar RA risk lokuslarının sayısını büyük ölçüde artırmış olsa da doğrulanmış olan MHC dışı aleller hastalık varyasyonunun %5 ila %6'sından daha azını açıklamaktadır.

RA için şimdiye kadar birçok bağlantı analizi ve ilişki çalışması yapılmış olup bu çalışmalar da birçok farklı genetik lokus tanımlanmıştır. 18q21 bölgesinde bu bölgelerden biridir. Bu bölgede yer alan TNFRSF11A geni de kemik rezorpsiyonunda rol alan RANK'ı kodlar. Bu proteinin tüm dokularda eksprese edildiği gösterilmiş olup RANKL, osteoklastogenez için önemli bir sinyale aracılık eder (97). RA'nın patolojik süreçleri sırasında, TNF gibi inflamatuar sitokinler, sinoviyal hücrelerde RANKL'ı indükler ve osteoklastları aktive eder, kemiğin yeniden şekillenme döngüsünü düzensizleştirir ve eklem tahribatına neden olur (98).

Şimdiye kadar TNFRSF11A gen mutasyonlarının ailesel ekspansil osteoliz, erken başlangıçlı paget hastalığı ve osteopetroz ile ilişkilendirilmesi yapılmıştır (6). TNFRSF11A gen proteininin birden çok fonksiyonel yolakta yer aldığı bilinmekte olup kemik yenilenmesi belirgin rolü bulunmaktadır. Bu açıdan RA için araştırmaya değecek bir gen olması yanında tedavi açısından belirleyici olması beklenebilecek bir gen olarak araştırılmaya değer görülmüştür.

RA hastalarında eklemlerdeki kemik erozyonu oluşum mekanizması, sistemik osteoporozun oluşum mekanizmalarından farklılık göstermektedir. Sinoviyal membran ve kemik ile sinoviyal membran arasındaki bağ dokuda bulunan çok çekirdekli osteoklastlar, kemik dokusunu absorbe eder ve kemik erozyonuna neden olur. Bu osteoklastların yakınında osteoblastlar ve osteositler mevcut değildir, ancak sinoviyal fibroblastlar ve RANKL'ı eksprese eden T hücreleri, RA'dan etkilenen sinoviyumdaki osteoklastların çevresinde birikir. TNF, IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuar sitokinler, RA sinoviyumunda büyük miktarlarda üretilir ve sinoviyal hücreler ve T hücreleri üzerinde NF-kB'nin aktivasyonu yoluyla RANKL'ı indükler. RANKL daha sonra osteoblastların ve osteositlerin yokluğunda bile osteoklastların olgunlaşmasını etkili bir şekilde indükleyebilir. RA hastalarında kemik erozyonunun ilerlemesi, kıkırdak ve kortikal kemik de dahil olmak üzere kalsifiye dokuların daha sonra tahrip olmasına neden olur. Ayrıca, insan TNF-a eksprese eden transgenik fareler, sinoviyal proliferasyon, sinoviyal membran ve kemik temas bölgesinde artan osteoklast sayısı ve kemik erozyonu gibi RA benzeri bulgular gösterir; bu da TNF'nin osteoklast olgunlaşması yoluyla kemik erozyonunu indüklediğini gösterir . Bu nedenle, RA'nın patolojik süreçleri sırasında, TNF gibi inflamatuar sitokinler, sinoviyal hücrelerde RANKL'ı indükler ve osteoklastları aktive eder, kemiğin yeniden şekillenme döngüsünü bozar ve eklem tahribatına neden olur. Ayrıca T hücreleri, B hücreleri ve osteoblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücreler RA'dan etkilenen dokularda RANKL salgılar(98). Aslında RA hastalarında serum ve dokularda RANKL konsantrasyonunda artış gözlenmiştir (99).

Asmann ve ark. 2010 yılında Yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında, Amerikan Romatoloji Koleji 1987 kriterlerini karşılayan 534 RA hastasından ve 516 sağlıklı kontrol grubundan genomik DNA elde edilerek RANK (2 SNP: rs1805034, rs35211496), OPG (2 SNP: rs3102735, rs2073618) ve RANKL (3 SNP: rs9533156, rs2277438, rs1054016) genlerindeki 7 SNP polimorfizmi incelenmiş. RANKL geninin SNP rs2277438'i ile beyaz popülasyonda RA duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. SNP, minör alelin homozigot taşıyıcı durumu riskinin 3 kat artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, cinsiyete göre ayarlanmış çok değişkenli bir Cox regresyon analizi kullanılarak RANK SNP rs35211496'daki majör alel ve RANKL SNP rs2277438'deki minör alel ile önemli ölçüde artan RA riski ilişkilendirilmiştir. Ek olarak RANK SNP rs35211496'nın minör alelinin RA'ya karşı koruyucu olduğu görülmektedir; ancak RA'lı hastaların yalnızca %6'sı ve kontrollerin yalnızca %2'si homozigot minör genotip gösterdi. Analiz edilen RANK, RANKL ve OPG genlerindeki diğer tüm SNP'ler, RA riskinin artmasıyla ilişkili olmadığı görülmüştür.

Mohamed ve ark. 2016 yılında 172 postmenopozal kadın hasta ve 176 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu dahil ettikleri çalışmada tüm denekler RANK C575T (rs1805034) ve RANKL C290T (rs9525641) gen polimorfizmlerinin varlığı açısından genotiplendirilmiştir. RA'lı postmenopozal kadınlarda, RANKL-290T aleli taşıyan hastalarda osteoporoz gelişme olasılığı -290C aleli taşıyanlara göre daha fazla olduğunu ayrıca RANK 575CC genotipini taşıyan hastalarda osteoporoz gelişme olasılığı 575TT genotipine sahip olanlara göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca 290TT genotipini taşıyan hastaların kandaki RANKL seviyesiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu, bunun da bu hastalarda kemik kaybı karakteristiğine ve osteoporoz oluşumuna katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar, 290C>T polimorfizminin, osteoporoz ve düşük kemik dansitesine genetik yatkınlık için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini düşünmüşler (6).

Wu ve ark. 2004 yılında yaptığı çalışmada, romatoid faktör için seropozitif olan erken RA'lı (semptom başlangıcından itibaren 15 ay içinde) 237 hastayı incelemiş.

RA'nın başlangıcındaki erken yaş ile HLA-DRB1 ve RANKL genotiplerinin birleşik varlığı arasındaki güçlü ilişkinin ilk kanıtını sunmaktadır. Bu ilişkinin doğrulanması ve RA patogenezinde RANKL polimorfizmlerine atfedilen rolün aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir(96).
Bir başka çalışmada, Tan ve ark. 2010 yılında rs7984870 RANKL polimorfizminin CC genotipi, ortak epitopunun ve anormal humoral immün yanıtların kombinasyonunun, RA'nın daha erken yaşta başlamasına izin verecek şekilde etkileşime girdiğini göstermiştir (100).

Furuya ve ark. 2007 yılında yaptığı çalışmada, semptom başlangıcından sonraki 1 yıl içinde erken RA'lı 123 hastada (98 kadın, 25 erkek) değerlendirilmiş. 72 hastada, 2 yıllık bir süre boyunca radyografik ilerleme Larsen yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiş. RANKL-G aleline (rs2277438) sahip RA hastalarının, bu alele sahip olmayanlara göre anlamlı derecede daha ciddi eklem hasarına sahip olduğunu göstermişlerdir. Hsu ve ark. 2006 yılında RANKL genindeki rs2277438 SNP ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır. Dolayısıyla, bu sonuçlar hep birlikte bu SNP'nin kemik üzerinde bir miktar etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (101,102).

Wielińskave ark. 2019 yılında Polonyalı 318 RA hastası ve 163 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmanın sonuçları RANK (TNFRSF11A) ve RANKL (TNFSF11) gen polimorfizmlerinin Polonyalı RA hastalarında tanısal ve/veya prognostik faktörler olarak olası rolünü göstermiştir. RANK rs8086340 SNP'nin hastalığa duyarlılığı etkileyebileceğini düşünmüşler. Ayrıca RANK rs8086340 ve RANKL rs7325635 polimorfizmleri, RA duyarlılığını ve anti-TNF tedavi sonucunu etkilediğini göstermektedir (103).

Yang ve ark. 2019 yılında, vaka kontrollü çalışma ve meta-analizde, RANKL geni rs2277438 polimorfizminin RA riskini artırdığını ve RANK geni rs1805034, OPG geni rs3102735, OPG geni rs2073618, OPG geni rs3134069 polimorfizmlerinin RA riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir (104).

Alvaro ve ark. 2007 yılında 75 RA hastası (%81'i kadın) üzerinden yapılan çalışmada 12-14 hem de 28-30 haftalık a-TNF tedavisinden sonra hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon ve sRANKL ve sOPG düzeyleri değişkenleri bakmışlar. RA'lı hastalarda a-TNF tedavisine terapötik yanıtı öngörebilecek prognostik faktörler ve hastalık belirteçleri, tedavi için en uygun adayları seçmek için çok değerli araçlar olabileceğini bulmuşlardır. Hem bazal RANKL/OPG oranının hem de serum RANKL düzeylerinin a-TNF ile tedavi edilen hastalığın ilerlediği RA hastalarında remisyonu öngörmeye yarayabileceğinin bulmuşlardır (105).

Ruyssen-Witrand ve ark. 2016 yılında yaptığı meta analizde, RANK üzerindeki bir SNP (rs8086340) ve RANKL üzerindeki üç SNP (rs7984870, rs7325635, rs1054016) ACPA varlığı ile anlamlı şekilde ilişkiliyken, OPG üzerindeki bir SNP (rs2073618) ve RANKL üzerindeki bir SNP (rs7325635) erozyonlarla anlamlı şekilde ilişkiliydi. RANK üzerindeki SNP ve RANKL üzerinde bulunan üç SNP'nin GGG haplotipinin her ikisi de anti-CCP varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili olarak bulmuşlardır (105).

İncelediğimiz bu çalışmalardan yola çıkarak biz de yeni tanı alan ve daha önce hiçbir tedavi başlanmamış olan erken dönem RA 'lı hastalardaki TNFRSF11A(RANK) geni ekzon 5 bölgesinin ve bu bölgede tespit edilen patojenitenin RA prognoz, tedavi yanıtı ve hastalık aktivitesi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki RA hastalarında gen çalışmasında 3 ayrı polimorfizmi olan 57 hastadan 10 hastada tespit ettik. Polimorfizm saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının demografik verileri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Wu ve ark. Yaptığı çalışmada RA'nın başlangıcındaki erken yaş ile HLA-DRB1 ve RANKL genotiplerinin birleşik varlığı arasındaki güçlü ilişkinin olabileceğini belirtmiştirler. Tan ve ark. rs7984870 RANKL polimorfizminin CC genotipi, ortak epitopunun ve anormal humoral immün yanıtların kombinasyonunun, RA'nın daha erken yaşta başlamasına izin verecek şekilde etkileşime girdiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda polimorfizm saptanan hastaların erken yaş başlangıçlı RA ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda kliniğe başvuran hastalarda başlangıç değerlendirmesinde hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). VAS-global hasta, VAS- global doktor tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı($p<0,05$). VAS- ağrı değeri, VAS- halsizlik ve sabah katılığı tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Hastaların, CDAİ, SDAİ ve DAS28-CRP skorlarında başlangıçla kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). ESH ve CRP değerleri ilk başvuru ve kontrol grubunda anlamlı şekilde düştü($p<0,05$). Bu bulgular hastaların mevcut tedaviye hasta grubunda yanıt aldığımızı göstermektedir ancak varyant pozitif ve negatif grup arasında anlamlı tedavi yanıtı saptanmadı.

Çalışmada prognoz göstergesi olarak aldığımız ilk başvurudaki hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, VAS- global hasta, VAS- global, VAS- ağrı, VAS- halsizlik ve sabah katılığı düzeylerinde varyant pozitif olanlarla negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır $p>0,05$). Hastaların DAS28-CRP, CDAİ ve SDAİ değerlerinde ilk başvurularında polimorfizm pozitif olan hastalar ile negatif olanlar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Bu bulgu varyant pozitifliğinin hastalığın başlangıç aktivitesinde etkisinin olmadığını göstermektedir.

Ancak hastaları kontrol başvurularında yapılan değerlendirmede hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, VAS- halsizlik değerlerinde varyant pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha düşüktü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). DAS28-CRP skoru varyant pozitif olan hastalar ile varyant negatif olanlarda ilk başvuruda belirgin bir fark yoktu ancak tedavi sonrası kontrollerinde DAS28-CRP düzeyi varyant pozitif olanlarda düşüktü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). CDAİ ve SDAİ düzeylerinde ilk başvuru arasında ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p>0,05$). Wielińska ve ark. yaptığı çalışmada RANK rs8086340 SNP'nin hastalığa duyarlılığı etkileyebileceğini ve anti-TNF tedavi yanıtını etkileyebileceğini düşünülerek bu polimorfizmin prognostik bir role sahip olabileceğini belirtmiştir.

Çalışmamızda hastalarda anti-CCP değeri normal olan varyant pozitif hastalar (%50) tüm varyant pozitif hastalara oranı, varyant negatif olanlara (%27.7) göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Yüksek titrede anti-CCP pozitif olan hastaların varyant pozitif olanların oranı varyant negatif olanlara göre düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Çalışmamıza göre varyant pozitif olan hastalarda seronegatif RA görülme oranı daha yüksekti. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalar ile bu bulgular desteklenebilir. Ruyssen-Witrand ve ark. RANK üzerindeki SNP (rs8086340) ACPA ve RANKL üzerinde bulunan üç SNP'nin (rs7984870, rs7325635, rs1054016) GGG haplotipinin her ikisi de anti-CCP varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda ANA değeri pozitif kabul edilen hastalarda varyant pozitif olanların tüm varyant pozitif olanlara oranı (%20), negatif olanların oranına (%13,3) yüksekti ancak istatiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p>0,05). Varyant pozitifliği bağ doku hastalığı ile ilişkili olabileceği öngörülebilir ancak başka çalışmalar ile bulgular doğrulanabilir.

Çalışmamızda varyant pozitifliği saptanan hasta grubunun tedavisine biyolojik ajan eklenme oranı, negatif olan gruba göre daha az olarak tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Wielińska ve ark. RANK rs8086340 ve RANKL rs7325635 polimorfizmleri, anti-TNF tedavisinin klinik sonucunu modüle etmede prognostik bir role sahip olabileceğini belirtmişler(103). Çalışmamızda varyant pozitifliğinin MTX tedavi yanıtını iyi yönde etkileyebileceği düşünülmüştür. Ancak daha büyük hasta grupları ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yeni tanı almış RA hastalarında tedavi yanıtı ve hastalığın seyrini öngörmede TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesinin ilişkisini değerlendirmek amacı ile başladığımız bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte daha büyük gruplar üzerinde daha geniş çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1.Türk toplumunda yeni tanı almış RA hastalarında TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

2. Çalışmamızda RA prognoz, tedavi yanıtı ve hastalık aktivitesi açısından TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

3. TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi varyant pozitifliği ile seronegatif RA arasında istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir ilişki saptanmıştır. Daha geniş hasta grupları ile çalışılması önerilmektedir.

4. Hastaların tanı aldıkları yaşları arasında varyant pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Varyant pozitifliğinin RA ve erken yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

5.Çalışmamızda genetik inceleme yüksek maliyet nedenli TNFRSF11A geninin ekzon 5 bölgesi ile sınırlı kalmıştır. Daha geniş hasta popülasyonunda TNFRSF11A geninin tamamı çalışılarak hatalığın patogenezi, tedavi yanıtı ve hastalık aktivitesine yönelik yeni bakış açıları kazandırabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, vd. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum [Internet]. 2010 [a.yer 09 Eylül 2023];62(9):2569-81. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20872595/
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA [Internet]. 02 Ekim 2018 [a.yer 21 Aralık 2023];320(13):1360-72. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285183/
3. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of H LA to rheumatoid arthritis. Clin Genet [Internet]. 01 Eylül 1989 [a.yer 21 Aralık 2023];36(3):178-82. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-0004.1989.tb03185.x
4. Newton JL, Harney SMJ, Wordsworth BP, Brown MA. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. Genes Immun. Mayıs 2004;5(3):151-7.
5. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 05 Mart 2013;9(3):141-53.
6. Mohamed RH, Mohamed RH, El-Shahawy EE. Relationship Between RANK and RANKL Gene Polymorphisms with Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients. Genet Test Mol Biomarkers [Internet]. 01 Mayıs 2016 [a.yer 17 Aralık 2023];20(5):249-54. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914636/
7. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Primary Care: Clinics in Office Practice. Haziran 2018;45(2):237-55.
8. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, vd. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis. Temmuz 2014;73(7):1316-22.
9. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum. 26 Şubat 2010;62(6):1576-82.
10. PUENTE A DEL, KNOWLER WC, PETTITT DJ, BENNETT PH. HIGH INCIDENCE AND PREVALENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PIMA INDIANS. Am J Epidemiol. Haziran 1989;129(6):1170-8.
11. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, vd. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum. Mart 2011;63(3):633-9.
12. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. Gene. Haziran 2019;702:8-16.
13. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. Kasım 2012;8(6):342-50.
14. ALAMANOS Y, DROSOS A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. Mart 2005;4(3):130-6.

15. JUNCO DJ DEL, LUTHRA HS, ANNEGERS JF, WORTHINGTON JW, KURLAND LT. THE FAMILIAL AGGREGATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS RELATIONSHIP TO THE HLA-DR4 ASSOCIATION. Am J Epidemiol. Mayıs 1984;119(5):813-29.
16. Järvinen P, Aho K. Twin studies in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum. Ağustos 1994;24(1):19-28.
17. Hochberg MC. Rheumatology. Eighth edition. C. 2. 2023.
18. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age. Arthritis Rheum. Kasım 2013;65(11):2773-82.
19. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. Tissue Antigens. Aralık 2004;64(6):631-49.
20. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 01 Haziran 2006;45(6):669-75.
21. Wordsworth BP, Salmon M. The HLA class II component of susceptibility to rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol. Haziran 1992;6(2):325-36.
22. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Kasım 1987;30(11):1205-13.
23. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. Biomedicine & Pharmacotherapy. Aralık 2006;60(10):656-62.
24. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, vd. A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. The American Journal of Human Genetics. Ağustos 2004;75(2):330-7.
25. - Ataman Ş YP. Romatoloji. Ankara: Nobel Tıp Yayınevi; 2012.
26. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, vd. RANK Is the Essential Signaling Receptor for Osteoclast Differentiation Factor in Osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun. Aralık 1998;253(2):395-400.
27. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. Mayıs 2003;423(6937):356-61.
28. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, vd. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum. Ocak 2006;54(1):38-46.
29. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking Intensity, Duration, and Cessation, and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Women. Am J Med. Haziran 2006;119(6):503.e1-503.e9.
30. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. Arthritis Rheum. Mayıs 1999;42(5):910-7.

31. Edwards CJ. Commensal gut bacteria and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. Ağustos 2008;35(8):1477-14797.
32. Caliskan R, Masatlioglu S, Aslan M, Altun S, Saribas S, Ergin S, vd. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. Rheumatol Int. 20 Kasım 2005;26(1):7-11.
33. Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol. 06 Mayıs 2008;152(3):415-22.
34. KAZIL H ŞBÜFİSBK. Romatoid artritli kadın hastalarda seks hormon düzeyleri. . Romatizma Dergisi . 2007;22(3).
35. Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell regulation in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. Mayıs 2004;16(3):212-7.
36. Sato K. Th17 Cells and Rheumatoid Arthritis—From the Standpoint of Osteoclast Differentiation—. Allergology International. 2008;57(2):109-14.
37. Vervoordeldonk MJBM, Tak PP. Cytokines in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep [Internet]. Mayıs 2002;4(3):208-17. Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/s11926-002-0067-0
38. Wordsworth P, Pile K. Rheumatoid Arthritis, Etiology. Rheumatology: Mosby Year Book Europa Limited; 1994.
39. Robert M, Miossec P. IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Precision Medicine: From Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. Front Med (Lausanne). 14 Ocak 2019;5.
40. Warren HS, Campbell AJ, Waldron JC, Lanier LL. Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Ig-like receptors. Int Immunol. Ağustos 2001;13(8):1043-52.
41. Wisłowska M. [Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]. Przegl Lek. 1996;53(10):755-60.
42. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, vd. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine. 17 Haziran 2004;350(25):2572-81.
43. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-κB and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol. Ocak 2007;8(1):49-62.
44. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, vd. Expression and Regulation of Toll-Like Receptor 2 in Rheumatoid Arthritis Synovium. Am J Pathol. Nisan 2003;162(4):1221-7.
45. Matsumoto S, Müller-Ladner U, Gay RE, Nishioka K, Gay S. Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts. J Rheumatol. Ağustos 1996;23(8):1345-52.
46. Brentano F, Kyburz D, Schorr O, Gay R, Gay S. The role of Toll-like receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. Cell Immunol. Şubat 2005;233(2):90-6.
47. Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE, vd. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. Am J Pathol. Kasım 1996;149(5):1607-15.
48. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. Mayıs 2003;423(6937):356-61.

49. Franz JK, Kolb SA, Hummel KM, Lahrtz F, Neidhart M, Aicher WK, vd. Interleukin-16, produced by synovial fibroblasts, mediates chemoattraction for CD4+ T lymphocytes in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. Eylül 1998;28(9):2661-71.
50. van de Loo FA, Kuiper S, van Enckevort FH, Arntz OJ, van den Berg WB. Interleukin-6 reduces cartilage destruction during experimental arthritis. A study in interleukin-6-deficient mice. Am J Pathol. Temmuz 1997;151(1):177-91.
51. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2000;2(3):189.
52. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. ROLE OF CYTOKINES IN RHEUMATOID ARTHRITIS. Annu Rev Immunol. Nisan 1996;14(1):397-440.
53. WOOD NC, SYMONS JA, DICKENS E, DUFF GW. *In situ* hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol. 28 Haziran 2008;87(2):183-9.
54. Fauci A, Langford C. Harrison's Rheumatology. 3E bs. McGraw-Hill Education; 2013.
55. Gómez-Casanovas E, Sanmartí R, Solé M, Cañete JD, Muñoz-Gómez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. Arthritis Rheum. 2001 Jan;44(1):66-72. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<66::AID-ANR10>3.0.CO;2-H. PMID: 11212178..
56. Boz M, Ülgen E, Ergüney M, … NÜİT, 2006 undefined. Romatoid artritte eklem dışı belirtiler. İstanbul Tıp Dergisi, 2006• [Internet]. [a.yer 27 Temmuz 2023]; Erişim adresi: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_20866/IMJ-7-26-En.pdf
57. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. Ann Rheum Dis. 01 Ocak 1974;33(1):20-4.
58. Wisłowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. Clin Rheumatol. Eylül 1998;17(5):369-77.
59. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol. Ağustos 2005;53(2):191-209.
60. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. Curr Rheumatol Rep. 19 Temmuz 2017;19(7):39.
61. YAZICI R, KÜLTÜR T, YAZICI A. Romatoid Artritte Göz Bulgularının Değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 05 Ocak 2016;17(1):37-37.
62. Anderson RJ. Rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory features. Primer on the Rheumatic Diseases. . Atlanta: Arthritis Foundation; 2001. 201-228 s.
63. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 01 Kasım 1997;36(11):1189-95.
64. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. Rheumatology. 01 Haziran 1999;38(6):499-503.

65. Gómez-Casanovas E, Sanmartí R, Solé M, Cañete JD, Muñoz-Gómez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. Arthritis Rheum. 2001 Jan;44(1):66-72. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<66::AID-ANR10>3.0.CO;2-H. PMID: 11212178.
66. D'Cruz LG, McEleney KG, Cochrane C, Tan KBC, Shukla P, Gardiner P V., vd. Assessment of a dried blood spot C-reactive protein method to identify disease flares in rheumatoid arthritis patients. Sci Rep. 03 Aralık 2020;10(1):21089.
67. Zintzaras E. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases. Arch Intern Med. 14 Kasım 2005;165(20):2337.
68. DAVIS MJ, DAWES PT, FOWLER PD, SHEERAN TP, SHADFORTH MF, ZIADE F, vd. COMPARISON AND EVALUATION OF A DISEASE ACTIVITY INDEX FOR USE IN PATIENTS WITH RHUEMATIOD ARTHRITIS. Rheumatology. 1990;29(2):111-5.
69. Salvador G. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? Rheumatology. 14 Mart 2003;42(8):972-5.
70. Bas S, Perneger T V., Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2002 [a.yer 30 Temmuz 2023];41(7):809-14. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12096232/
71. Schellekens GA, De Jong BAW, Van Den Hoogen FHJ, Van De Putte LBA, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 01 Ocak 1998 [a.yer 30 Temmuz 2023];101(1):273. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC508564/?report=abstract
72. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, vd. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. Şubat 2008 [a.yer 30 Temmuz 2023];34(1):40-4. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18247159/
73. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis [Internet]. Temmuz 2006 [a.yer 30 Temmuz 2023];65(7):845-51. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16606649/
74. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Bugatti S, Montecucco C. What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated Peptide antibodies? J Rheumatol. Ekim 2008;35(10):1903-5.
75. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. Ann Rheum Dis [Internet]. Ağustos 2006 [a.yer 30 Temmuz 2023];65(8):1110. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC1798246/

76. YANIK B, KÜLCÜ DG. Romatoid artrit'te yeni tanısal otoantikorlar. Romatizma Dergisi [Internet]. 2008 [a.yer 30 Temmuz 2023];23(3):97-9. Erişim adresi: http://search/yayin/detay/84222
77. Sizova L. Imaging Methods of Joint Damage in Early Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rev. 11 Haziran 2015;11(1):64-7.
78. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Jousse S, Chales G, vd. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. J Rheumatol. Ocak 2004;31(1):66-70.
79. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 01 Temmuz 2003 [a.yer 06 Eylül 2023];62(7):611-6. Erişim adresi: https://ard.bmj.com/content/62/7/611
80. Drossaers-Bakker KW, Kroon HM, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. Rheumatology [Internet]. 01 Eylül 2000 [a.yer 06 Eylül 2023];39(9):998-1003. Erişim adresi: https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.9.998
81. Taljanovic MS, Melville DM, Gimber LH, Scalcione LR, Miller MD, Kwoh CK, vd. High-Resolution US of Rheumatologic Diseases. RadioGraphics. Kasım 2015;35(7):2026-48.
82. Baker JF, Tan YK, Conaghan PG. Monitoring in established RA: Role of imaging and soluble biomarkers. Best Pract Res Clin Rheumatol. 01 Ağustos 2015;29(4-5):566-79.
83. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 01 Nisan 2018 [a.yer 09 Eylül 2023];32(2):174-87. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527425/
84. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, vd. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis [Internet]. 01 Haziran 2020 [a.yer 13 Eylül 2023];79(6):685-99. Erişim adresi: https://ard.bmj.com/content/79/6/685
85. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, vd. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatology [Internet]. 01 Temmuz 2021 [a.yer 13 Eylül 2023];73(7):1108-23. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41752
86. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, vd. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis [Internet]. 01 Ocak 2016 [a.yer 13 Eylül 2023];75(1):3-15. Erişim adresi: https://ard.bmj.com/content/75/1/3
87. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, Dadoun S, Schaeverbeke T, Daurès JP, vd. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. Ann Rheum Dis

[Internet]. 01 Nisan 2015 [a.yer 21 Eylül 2023];74(4):724-9. Erişim adresi: https://ard.bmj.com/content/74/4/724
88. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. Ann Rheum Dis [Internet]. 01 Ağustos 2016 [a.yer 21 Eylül 2023];75(8):1479-85. Erişim adresi: https://ard.bmj.com/content/75/8/1479
89. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Ronday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM, vd. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis [Internet]. 01 Temmuz 2010 [a.yer 24 Eylül 2023];69(7):1333-7. Erişim adresi: https://ard.bmj.com/content/69/7/1333
90. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=TNFRSF11A%5Bgene%5D&redir=gene.
91. Ajeganova S, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis: Seronegative and seropositive RA: alike but different? Nat Rev Rheumatol. Ocak 2015;11(1):8-9.
92. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, vd. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum. Ocak 2000;43(1):30-7.
93. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, vd. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature. 20 Şubat 2014;506(7488):376-81.
94. Huizinga TWJ. Genetics in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. Ekim 2003;17(5):703-16.
95. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum [Internet]. 01 Kasım 1987 [a.yer 17 Aralık 2023];30(11):1205-13. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780301102
96. Wu H, Khanna D, Park G, Gersuk V, Nepom GT, Wong WK, vd. Interaction between *RANKL* and *HLA–DRB1* genotypes may contribute to younger age at onset of seropositive rheumatoid arthritis in an inception cohort. Arthritis Rheum. 08 Ekim 2004;50(10):3093-103.
97. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, vd. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 18 Aralık 1998 [a.yer 17 Aralık 2023];253(2):395-400. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9878548/
98. Tanaka Y, Ohira T. Mechanisms and therapeutic targets for bone damage in rheumatoid arthritis, in particular the RANK-RANKL system. Curr Opin Pharmacol. Haziran 2018;40:110-9.
99. Hensvold AH, Joshua V, Li W, Larkin M, Qureshi F, Israelsson L, vd. Serum RANKL levels associate with anti- citrullinated protein antibodies in early untreated rheumatoid arthritis and are modulated following methotrexate. Arthritis Res Ther [Internet]. 04 Eylül 2015 [a.yer 17 Aralık 2023];17(1). Erişim adresi: /pmc/articles/PMC4559929/

100. Tan W, Wu H, Zhao J, Derber LA, Lee DM, Shadick NA, vd. A functional *RANKL* polymorphism associated with younger age at onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 07 Ekim 2010;62(10):2864-75.
101. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, vd. Associations between HLA-DRB1, RANK, RANKL, OPG, and IL-17 genotypes and disease severity phenotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 18 Aralık 2007;26(12):2137-41.
102. Hsu YH, Niu T, Terwedow HA, Xu X, Feng Y, Li Z, vd. Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men. Hum Genet [Internet]. Ocak 2006 [a.yer 17 Aralık 2023];118(5):568-77. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249885/
103. Wielińska J, Kolossa K, Świerkot J, Dratwa M, Iwaszko M, Bugaj B, vd. Polymorphisms within the RANK and RANKL Encoding Genes in Patients with Rheumatoid Arthritis: Association with Disease Progression and Effectiveness of the Biological Treatment. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) [Internet]. 01 Ağustos 2020 [a.yer 17 Aralık 2023];68(4):1-9. Erişim adresi: https://link.springer.com/article/10.1007/s00005-020-00590-6
104. Yang H, Liu W, Zhou X, Rui H, Zhang H, Liu R. The association between RANK, RANKL and OPG gene polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis: a case-controlled study and meta-analysis. Biosci Rep [Internet]. 06 Haziran 2019 [a.yer 17 Aralık 2023];39(6). Erişim adresi: /pmc/articles/PMC6597846/
105. González-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, Balsa A, Orte J, Laffon A, vd. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis [Internet]. Aralık 2007 [a.yer 17 Aralık 2023];66(12):1675. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC2095335/

8.3 Olgu Rapor Formu

ROMATOİD ARTRİTTE TNFRSR11A GENİNİN EKZON 5 BÖLGESİNİN TEDAVİ YANITI, PROGNOSTİK DEĞERİ ve HASTALIK AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

OLGU RAPOR FORMU

Ad Soyad; **Form Doldurma Tarihi;**

1. **Hasta demografik verileri**

Hastane No	
Tel no	
Doğum Yılı/Yaş	
Cinsiyet	( ) Kadın ( ) Erkek
Sigara kullanım durumu	( ) Halen İçiyor.....PY ( ), ( ) Hiç içmemiş, Bırakmış (Tarih).....PY
Alkol	
Boy (m)	
Kilo (kg)	
Vücut kitle indeksi	
Meslek	
Eğitim durumu	
Doğum yeri /İkamet	

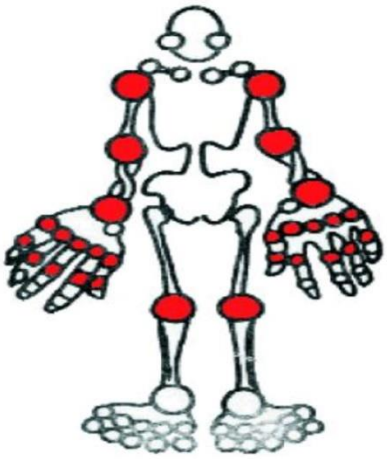
2.RomatoidArtrit ilişkili veriler

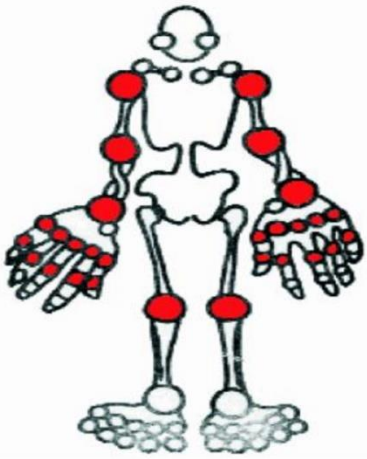
Semptom başlangıç yılı		
Tanı yılı		
Başlangıç semptomu		
Dominant el	( )Sağ	( )Sol
Erozyon varlığı	( ) Evet	( ) Hayır
Eklem kısıtlılığı	( ) Evet	( ) Hayır
Eklem cerrahisi	( ) Evet	( ) Hayır
İntersitisyel Akciğer hastalığı varlığı	( ) Evet	( ) Hayır
Sekonder Sjögren varlığı	( ) Evet	( ) Hayır
Romatoidvaskülit/ Felty sendromu varlığı	( ) Evet	( ) Hayır
Romatoid Nodül varlığı	( ) Evet	( ) Hayır

3.Ek hastalıklar

Diabetesmellitus	( ) Var	( ) Yok
Hipertansiyon	( ) Var	( ) Yok
Koroner arter hastalığı	( ) Var	( ) Yok
Hiperlipidemi	( ) Var	( ) Yok
Hiperürisemi	( ) Var	( ) Yok
Tiroid hastalıkları	( ) Var*	( ) Yok
Serebrovasküler hastalık	( ) Var	( ) Yok
Periferik arter hastalığı/VTE öyküsü	( ) Var	( ) Yok
Kronik böbrek yetmezliği	( ) Var	( ) Yok
Malignite	( ) Var*	( ) Yok
Fibromyalji	( ) Var	( ) Yok
Depresyon	( ) Var	( ) Yok
KOAH	( ) Var	( ) Yok
Osteoporoz	( ) Var*	( ) Yok

2. Fizik muayene: Hassas eklem sayısı: şiş eklem sayısı:





5. Güncel vizit laboratuar sonuçları

Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	
CRP (mg/L)	
RF*	
Anti-CCP*	
Anti Nükleer antikor*	

*Herhangi bir zamanda olan sonuçlar kaydedilecektir.

6. Güncel vizit ölçümleri ve aktivite hesaplamaları

Hassas ve şiş eklem sayısı	
VAS global hasta (0-100 mm)	
VAS global doktor (0-100 mm)	
VAS ağrı (0-100 mm)	
VAS halsizlik (0-100 mm)	
Sabah katılığı(0-100mm)	
DAS 28-CRPhesaplaması	
CDAI hesaplaması	
SDAİ hesaplaması	
Sağlık değerlendirme anketi (HAQ)(ek 2)	
Güncel tedavi değişikliği	( ) Var* ( ) Yok

*

7. Güncel tedavi

Tedavi	**Başlangıç tarihi**	**Doz**
Hidroksiklorokin		
Metotreksat		
Leflunamid		
Salazoprin		

Kortikosterid		
Infliximab		
Etanercept		
Adalimumab		
Golimumab		
Certolizumab		
Rituximab		
Abatacept		
Tocilizumab		
Tofasitinib		

SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ(HAQ)

Hasta Adı-Soyadı:

Giyinme- genel bakım	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum

1. Ayakkabı bağlarını bağlamak ve düğme iliklemek dahil, kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
2. Saçınızı şampuanlayabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐

Oturup-kalkma	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum
3. Sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
4. Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐

Yemek yeme	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum
5. Tabağınızdaki eti kesebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
6. Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
7. Henüz açılmamış süt kartonunu açabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐

Yürüme	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum
8. Açık havada düz zeminde yürüyebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
9. Beş merdiven basamağı çıkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐

Aşağıdaki Listede Yukarıdaki Eylemleri Yaparken Kullandığınız Herhangi bir Yardımcı Araç veya Aygıt Yer Alıyorsa Lütfen İşaretleyiniz

Baston ☐	Özel Yapılmış Çatal Kaşık ☐
Yürüteç ☐	Özel Yapılmış Sandalye ☐
Koltuk Değnekleri ☐	Giyinme İçin Kullandığınız Yardımcı ☐

Tekerlekli Sandalye ☐ Araçlar (Düğme ve Fermuar Çengeli; Uzun Saplı Ayakkabı Çekeceği…)

Diğer (Belirtiniz)…….

Genelde Başkasından Yardım Almanızı Gerektiren İşleri İşaretleyiniz

Giyinme ve Kişisel Bakım ☐ Yemek Yeme ☐

Yerinden Kalkma ☐ Yürüme ☐

Yürüme	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum
10. Vücudunu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
11. Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
12. Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
Uzanma	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum
13. Başınızın biraz yukarısında yaklaşık2 kg'lık bir nesneye uzanıp aşağıya indirebiliyor musunuz? (örneğin aile boyu meşrubat)	☐	☐	☐	☐
14. Yerdeki çamaşırları almak için eğilebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
Kavrama	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum
15. Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
16. Daha önce açılmış kavanozları	☐	☐	☐	☐

açabiliyor musunuz?				
17. Muslukları açıp, kapatabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐

Eylemler	Hiç zorluk çekmeden	Biraz zorluk çekerek	Çok zorluk çekerek	Yapamıyorum
18. Küçük işleri ve alışveriş yapabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
19. Otomobile inip binebiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐
20. Elektrik süpürgesiyle temizlik veya bahçeyle uğraşma gibi işleri yapabiliyor musunuz?	☐	☐	☐	☐

Aşağıdaki Listede Yukarıdaki Eylemleri Yaparken Kullandığınız Herhangi bir Yardımcı Araç veya Aygıt Yer Alıyorsa Lütfen İşaretleyiniz

Yükseltilmiş tuvalet oturağı ☐	Küveti yanındaki tutunma çubuğu ☐
Küvet oturağı ☐	Uzanmaya yardımcı uzun saplı araçlar ☐
Kavanoz açacağı ☐	Banyoda yardımcı uzun saplı araçlar ☐ (uzun saplı sünger gibi)

KISA FORM-36 (SF-36)

1. Genel sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz? Bir tanesini yuvarlak içinealınız:

Mükemmel	1
Çokiyi	2
İyi	3
Orta	4

Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığınızı şu an için nasıldeğerlendirirsiniz?

Birtanesiniyuvarlakiçinealınız:	
Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir gününüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar? Bir tanesini yuvarlak içinealınız:

AKTİVİTELER	**Evet,çok kısıtlıyor**	**Evet, çokaz kısıtlıyor**	**Hayır, hiç kısıtlamıyor**
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zorsporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, birmasayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, dizçökmek, eğilmek	1	2	3
g.1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahallearası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? Bir tanesini yuvarlak içinealınız:

	EVET / HAYIR	
a. İşya da diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İstediğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek -üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? Bir tanesini yuvarlak içine alınız:

	EVET / HAYIR	
a. İşya da diğer aktivitelere ayırdığınız süreden kesilme oldu mu?	1	2
b. İstediğinizden dahaaz kısım tamamlanması	1	2
c. İşini veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu? Bir tanesini yuvarlak içine alınız:

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı)hissettiniz?

Hiç	1
Çokaz	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu? Bir tanesini yuvarlak içinealınız:

Hiç	1
Çokaz	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğiniz en yakın olan sadece 1 cevapverin.

	Birtanesiniyuvarlakiçinealınız					
	Her Zaman	**Çoğu Zaman**	**Bir Kısım**	**Bazen**	**Çok Nadir**	**Hiçbir zaman**
a. Kendinizi capcanlı hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli birkişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbirşey güldürmeyecek kadar batmış' hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz varmı?	1	2	3	4	5	6
f. Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu biri nsanmıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engeloldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız:

Her zaman	1
Çoğuzaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

Çalışma No:Vizit Tarihi:

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış? Bir tanesini yuvarlak içine alınız:

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

9. Aşağıdaki sorular sizin 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğiniz en yakın olan sadece 1 cevapverin.

	Birtanesiniyuvarlakiçinealınız					
	Her Zaman	**Çoğu Zaman**	**Bir Kısım**	**Bazen**	**Çok Nadir**	**Hiçbir zaman**
a. Kendinizi capcanlı hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli birkişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbirşey güldürmeyecek kadar batmış' hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz varmı?	1	2	3	4	5	6
f. Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu biri nsanmıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engeloldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız:

Her zaman	1
Çoğuzaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

Çalışma No:Vizit Tarihi:

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış? Bir tanesini yuvarlak içine alınız:

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5