T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OSTEOLİTİK VE ANTİOSTEOLİTİK ETKİYE NEDEN OLAN ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan
Kazım Serkan SUNAL

Danışman
Doç.Dr.Gülden BAŞKOL

Yüksek Lisans Tezi

Temmuz 2012
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OSTEOLİTİK VE ANTİOSTEOLİTİK ETKİYE NEDEN OLAN ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan
Kazım Serkan SUNAL

Danışman
Doç.Dr.Gülden BAŞKOL

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TSY-12-3674 nolu proje ile desteklenmiştir.

Temmuz 2012
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Kazım Serkan SUNAL
İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

"Romatoid Artritli Hastalarda Osteolitik ve Antiosteolitik Etkiye Neden Olan Çeşitli Faktörlerin Değerlendirilmesi" adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Kazım Serkan SUNAL

Danışman
Doç.Dr.Gülden BAŞKOL

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Doç.Dr.Gülden BAŞKOL danışmanlığında **Kazım Serkan SUNAL** tarafından hazırlanan **"Romatoid Artritli Hastalarda Osteolitik ve Antiosteolitik Etkiye Neden Olan Çeşitli Faktörlerin Değerlendirilmesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya Anabilim Dalı**'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

.... /... / 2012

JÜRİ **İmza**

Danışman : Doç.Dr.Gülden BAŞKOL

Üye : Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Üye : Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun .....tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../..../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Biyoloji öğretmenliği lisans mezunu olarak geldiğim Biyokimya Anabilim Dalı'nda her şeyden önce Anabilim Dalı'na adaptasyonumda, çalışmalarımı yönlendirmesinde, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de sonsuz desteğiyle gelişmeme katkıda bulunan danışman hocam sayın Doç. Dr. Gülden BAŞKOL'a, sayın Prof.Dr.Hüseyin DEMİR'e, numune toplanması esnasındaki yardımlarından dolayı Dr. Emre ERSOY'a ve Dr.Hatice YARLOĞLUEŞ'e, her zorluğu beraber aştığım, mutluluğu beraber paylaştığım, bana güç veren, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan müstakbel eşim Aysun ŞAHİN'e çalışmalarım süresince birçok fedakârlıklar gösterip beni destekleyerek her an yanımda olan ve yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için aileme en derin duygularla teşekkür ederim.

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OSTEOLİTİK VE ANTİOSTEOLİTİK ETKİYE NEDEN OLAN ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kazım Serkan SUNAL

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2012

Danışman: Doç.Dr. Gülden BAŞKOL

KISA ÖZET

Amaç; bu çalışmada, romatoid artritli hastalarda, reseptör activator nükleer factor kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matriks metalloproteinaz 3 (MMP-3), tartarat dirençli asit fosfataz-5b (TRAP-5b), tümör nekrozis faktör (TNF-α), katepsin K aktivitelerinin değerlendirilmesidir.

Romatoid artritli 30 hasta ve 19 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Romatoid artritli hastalar aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrıldı. RANKL, OPG, MMP-3, TRAP5b, TNF-α ve katepsin K düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

Romatoid artritli hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, TRAP-5b aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. RA'lı grupta kontrol grubuna göre, RANKL, OPG, MMP-3, katepsin K ve TNF-α aktivitesi istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). RA'lı aktif hasta grubu ile inaktif hasta grubu karşılaştırıldığında aktif hasta grubunda OPG ve MMP-3 aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, TRAP-5b, TNF-α, RANKL, katepsin K aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$).

Romatoid artritli hastalarda RANKL, OPG, TNF-α, MMP-3 ve katepsin K aktivitelerinin yüksek bulunması, bu parametrelerin bu hastalıkla ilgili önemli belirteçler olduğunu göstermektedir. İlerleyen zamanlarda bu parametrelerin kullanımının yaygınlaşması ile önemli bir halk sağlığı sorunu olan RA'nın tanısının erken konulabilmesi, etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve etiyolojisinin açıklanması açısından büyük yarar sağlayacağını düşündürdü. OPG, RANK ve RANKL'ın kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan bazı hastalıkların tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının gelecek için umut vaat edeceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, TNF-α, RANKL, katepsin K, MMP-3.

THE EVALUATING OF VARIOUS FACTORS LEADING TO OSTEOLYTIC AND ANTIOSTEOLYTIC EFFECT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Kazım Serkan SUNAL
Erciyes University, Institute of Health Sciences
Department of Biochemistry
Master of Science Thesis, July 2012
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Gülden BAŞKOL

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the activities of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), tartrate-resistant acid phosphatase-5b (TRAP-5b), tumor necrosis factor-α (TNF-α), cathepsin-K (Cat-K) in patients with **rheumatoid arthritis**.

Thirty patients with **rheumatoid arthritis** and 19 healthy individuals were recruited to the study. Patients with **rheumatoid arthritis** were divided into two groups being active and inactive patients. The levels of RANKL, OPG, MMP-3, TRAP5b, TNF-α and cathepsin-K were measured with ELISA method.

The levels of RANKL, OPG, MMP-3, cathepsin-K and TNF-α activities of the patients were found to be significantly higher compared with controls ($p<0.05$), while TRAP-5b activity was not statistically different ($p>0.05$). In comparison of the active and inactive patients with **rheumatoid arthritis**, OPG and MMP-3 activities were found to be statistically different ($p<0.05$), while there was not a statistically significant difference in TRAP-5b, TNF-α, RANKL and cathepsin-K activities ($p>0.05$).

High levels of RANKL, OPG, TNF-α, MMP-3 and cathepsin-K in patients with **rheumatoid arthritis** demonstrate that these parameters are important indicators related with the disease. It was concluded that future widespread usage of these parameters will provide early diagnosis of **rheumatoid arthritis** which is an important public health problem and help develop efficient treatment methods and clarify the etiology. We think that the results of the studies regarding usage of OPG, RANK and RANKL in treatment of some diseases resulting in bone resorption will promise for the future.

Key Words: Rheumatoid arthritis, TNF-α, RANKL, cathepsin-K, MMP-3.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI iii
KABUL VE ONAY SAYFASI iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER viii
KISALTMALAR x
TABLO ŞEKİL LİSTESİ vii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.ROMATOİD ARTRİT 3
2.2. EPİDEMİYOLOJI 4
2.3. ETİYOLOJİ 5
2.3.1. Genetik 5
2.3.2. Çevresel Faktörler 5
2.3.3. Enfeksiyöz Nedenler 5
2.3.4.Cinsiyet ve Hormonal Sistem 6
2.3.5. Romatoid Faktör 6
2.3.6. Diğer Nedenler 7
2.4. PATOGENEZ 7
2.5. KLİNİK BULGULAR VE PROGNOZ 7
2.5.1. Romatoid Artrit Başlangıç Tipleri 8
2.5.2. Eklem Tutulumu 9
2.5.3. Ekstra Artiküler Bulgular 9
2.6. SABAH TUTUKLUĞU 11
2.7.LABORATUVAR BULGULARI 11
2.7.1.Radyolojik Bulgular 12
2.8.TANI KRİTERLERİ 13

Sayfa No

2.9. TEDAVİ 15
2.9.1.Nonfarmakolojik Tedavi 15
2.9.2.Farmakolojik Tedavi 17
2.9.2.1.Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar 17
2.9.2.2.Glukokortikoidler 18
2.10. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B LİGAND (RANKL) 18
2.11. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF- A) 19
2.11.1.TNF-α inhibitörleri 19
2.12. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMP'LER) 20
2.12.1 MMP'lerin İşlevleri 21
2.12.2. Matriks Metalloproteinazların Biyokimyası 22
2.12.3 Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) 22
2.13.KATEPSİN K 22
2.14. OSTEOPROTEGERİN(OPG) 23
2.15. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B (RANK) 23
2.16.TARTARAT DİRENÇLİ ASİT FOSFATAZ (TRAP) 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM. 25
3.1 GEREÇ 25
3.1.1.Hasta Grubu 25
3.1.2. Kontrol Grubu 26
3.2. YÖNTEM 26
3.2.1. Rutin Biyokimya Analizleri 26
3.2.2. OPG DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ 26
3.2.3. TRAP-5b DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ 28
3.2.4. SRANKL DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ 29
3.2.5. KATEPSİN K DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ 32
3.2.6. MMP-3 DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ 34
3.2.7. TNF-α DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ 35
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 37
4.BULGULAR 38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 43
6.KAYNAKLAR 48
EKLER
ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR

ACR	:	American Collage of Rheumatology
ALP	:	Alkalen Fosfataz
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
ARA	:	Akut Romatizmal Ateş
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	:	Kan Üre Azotu
CBC	:	Tam Kan Sayımı
COX	:	Selektif Siklooksijenaz
CPPD	:	Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalıgı
Cr	:	Kreatinin
CRP	:	C -Reaktif Protein
ELISA	:	Enzim Bağımlı İmmün Assay
ESH	:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ESM	:	Ekstraselüler Matriks
FMF	:	Ailevi Akdeniz Ateşi
GM-CSF	:	Granüler Makrofaj Kolon Stimüler Faktör
Hb	:	Hemoglobin
HDL-C	:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	:	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA-DR4	:	İnsan Lökosit Antijeni
IgA	:	İmmunoglobulin A
IgG	:	İmmunoglobulin G
IgM	:	İmmunoglobulin M
IL-1	:	İnterlökin 1
LDL-C	:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MKF	:	Metakarpofalangeal
MMP-3	:	Matriks metalloproteinaz 3
MR	:	Manyetik Rezonans
MT1	:	Membran Tip 1
NFkB	:	Nükleer Faktör Kappa B
NSAİ	:	Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
OCIF	:	Osteoklast Baskılayıcı Protein

OPG	:	Osteoprotegerin
PG-E2	:	Prostaglandin E2
PIF	:	Proksimal interfalengeal
PLT	:	Platelets
PTH	:	Paratiroid Hormon
RA	:	Romatoid Artrit
RANKL	:	Reseptör activator nükleer factor kappa B ligand
RF	:	Romatoid Faktör
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
TC	:	Total Kolesterol
TG	:	Trigliserid
TME	:	Temporamandibuler eklem
TNF-α	:	Tümör nekrozis factor
TP	:	Total Protein
TRAP	:	Tartarat dirençli asit fosfataz
VKİ	:	Vücut Kütle İndeksi
WBC	:	White Blood Cells

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1. OPG aktivitesi çalışma prosedürü 27
Tablo 3.2. TRAP-5b aktivitesi çalışma prosedürü 29
Tablo 3.3. RANKL aktivitesi çalışma prosedürü 31
Tablo 3.4. Katepsin K aktivitesi çalışma prosedürü 33
Tablo 3.5. MMP-3 aktivitesi çalışma prosedürü 34
Tablo 3.6. TNF-α aktivitesi çalışma prosedürü 36
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun, yaş, kilo, boy,VKİ bulgularının karşılaştırılması 38
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun, CBC değerleri ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması 39
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması 39
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, katepsin K, TNF-α, değerlerinin karşılaştırılması 40
Tablo 4.5. Aktif ve inaktif hasta grubunun, yaş, kilo, boy, VKİ bulgularının karşılaştırılması 40
Tablo 4.6. Aktif ve inaktif hasta grubunun, CBC değerleri ile lipid parametrelerinin karşılaştırılması 41
Tablo 4.7. Aktif ve inaktif hasta grubunun, biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması 41
Tablo 4.8. Aktif ve inaktif hasta grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, katepsin K, TNF-α değerlerinin karşılaştırılması 42

Şekil 3.1. OPG standart grafiği 28
Şekil 3.2. TRAP-5b standart grafiği 29
Şekil 3.3. RANKL standart grafiği 31
Şekil 3.4. Katepsin K standart grafiği 33
Şekil 3.5. MMP-3 standart grafiği 35
Şekil 3.6. TNF-α standart grafiği 36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), inflamasyon ve eklemlerde doku hasarına neden olan sistemik otoimmün bir hastalıktır (1). Romatoid artrit inflamatuar hücre infiltrasyonu, sinovyal dokuda hiperplazi ve kıkırdak ve kemikte ilerleyici bir yıkım ile karakterize kronik sistemik bir hastalıktır (2). RA, en sık görülen enflamtuar eklem hastalığıdır. Eklemlerin iç yüzünü döşeyen sinovyum adlı dokunun iltihabı ile başlar ve zaman içinde fonksiyon kaybına ve özürlülüğe yol açabilir (1).

Reseptör activator nükleer factor kappa B ligand (RANKL), normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olup, tümör nekrozis factor (TNF) ligand ailesinin bir üyesidir. RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır (3). RANKL osteoklastın göçü, füzyonu, aktivasyonu ve hayatta kalmasını uyarır ve böylece osteoklast oluşumu ve işlevlerinin tüm aşamalarında görev yapar (4).

Reseptör aktivatör nükleer factor kappa B (RANK) ise preosteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastojenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün; makrofaj/monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir (3). RANK sinyal kappa B-alfa inhibitörü bozulması ile analiz edilmiştir (5).

Osteoprotegerin (OPG) RANKL için doğal olarak meydana gelen çözünebilir tuzak reseptördür. Etkili bir osteoklast oluşumu ve işlevlerinin her aşamasında RANKL yanlısı osteoklastojenik eylemi engeller (4). RANKL fizyolojik etkileri tuzak reseptör olan OPG ile dengeli bulunmaktadır (6). Osteoprotegerin osteoblastlar dışında kardiovasküler sistem dahil böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi bir çok doku hematopoetik ve immün hücreler tarafından da sentezlenmektedir (7,8).

Bir sitokin olan tümör nekrozis faktör (TNF-α) hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olan akut faz yanıtının alevlenmesini sağlar. Hücre apopitozunu da tetiklemektedir (9).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), çinko bağımlı endopeptidazlardır, normal biyolojik fonksiyonlar için gereklidirler ve birçok patolojik olaya katılırlar (2).

MMP-3, matriks metalloproteinaz ailesinde, stromelysin-1 olarak da adlandırılan bir proteazdır. Hücre yüzey moleküllerinden tümör nekrozis faktör prekürsörü (TNF-α) ve E-kaderini; ayrıca fibronektin, laminin, tip IV kollajen ve proteoglikanları degrade ederek ekstrasellüler matriksin yıkılması ve yeniden düzenlenmesinde görev alır.

Katepsin K, en yüksek tip 1 kollojenolitik, elastinolitik, jelatinolitik aktiviteye sahip bir sistin proteazdır. Bu da katepsin K'nın kemik matriks rezorbsiyonunda major olarak rol oynadığını göstermektedir (10,11). Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP)'ın TRAP-5a ve TRAP-5b olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar tarafından sentezlenen tartarat dirençli asit fosfataz-5b, lizozomal kaynaklı bir enzimdir (12,13).

Tartarat dirençli asit fosfataz-5b (TRAP-5b) kollajenaz ve katepsinleri iceren lizozomal enzimlerden zengindir ve bu enzimler aracılığıyla kemik matriksini rezorbe ederler (14).

Bu çalışmamızda romatoid artritli hastalarda OPG, RANKL, katepsin K, TRAP-5b, matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) ve TNF-α düzeylerini araştırarak, bu hasta grubunda osteolitik ve antiosteolitik etkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ROMATOİD ARTRİT

Günümüzde en sık görülen inflamatuar eklem hastalıklarından birisi olan romatoid artrit (RA), etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve başlıca sinoviyal eklemleri tutan, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, ciddi deformite ve sakatlıklara yol açabilen, kronik, sistemik bir hastalıktır. RA sıklıkla alevlenmelerle seyreder ve tedaviye rağmen kronikleşerek erken mortalite ve yüksek oranda morbiditeye neden olmaktadır. Sosyal, psikolojik ve ekonomik boyutu da oldukça önemli bir hastalıktır (15,16). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyoz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır (17,18).

Hastalığın ilk belirtisi, genellikle parmak eklemlerinde meydana gelen ağrı ve şişliktir. Daha sonra büyük eklemler, özellikle diz, dirsek, omuz etkilenir. Aktive olmuş inflamatuar mediatörler, sinovyal membranları infiltre ederek kemik ve kıkırdakta hasara yol açarlar. Deri altında romatoid nodüller olusur. RA sistemik bir hastalık olduğu icin daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümleri ve organları da etkilenir (19).

RA hastalığını tetikleyen en önemli molekül tümör nekrozis faktör-α (TNF- α)'dır. İlaç tedavileri TNF-α'nın bloke edilmesi doğrultusunda olsa da pahalı olmaları ve uzun süre kullanılmaları gerektiği için hastalığın tedavisine yönelik yeni biyoteknolojik ve moleküler yaklaşımlar üzerinde çalışılmaktadır (20).

Romatoid sinoviyumda aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir takım maddelerin birikimi mevcuttur. Bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimi RA'nın pek çok klinik tablosunun oluşumuna neden olur. Bu sitokin ve kemokinlerin etkilerine bağlı olarak sinoviyal doku ve sinoviyal sıvı inflamasyonu, sinoviyal proliferasyon, kıkırdak ve kemik hasarı meydana gelir (21).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

RA'nın prevalansı değişik toplumlarda % 0.3-1.5 arasında değişmektedir. Yapılan prevalans çalışmaları RA sıklığının dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde benzer olmadığını göstermiştir (22).

ABD ve Kanada da kadınlarda RA prevalansı %1 civarında olup, erkeklerden 3-4 kat daha sıktır. Literatürde Çin'in Kinmen adasında RA insidansı %0.3 iken, Arizona'daki Pima yerlilerinde %5.3 gibi yüksek insidanslarda yayınlanmıştır. Aborjin yerlileri üzerinde yapılan bir çalısmada ise, hiç RA vakası görülmemiştir. Merkez ve Güney Avrupa da prevalans %0.5 ile %1 arasında iken , Kuzey Avrupa'da daha yüksektir. İsveç'te Goteborg'da 79 yaşındaki populasyonda RA prevalansı %10'dur. İnsidans oranları her iki cinste yaşla beraber artış göstermektedir. 35 yaşın altındaki popülasyonda %0.3 iken, 65 yaş üzerinde %10'dur. İngiltere ve Gallerde yapılan bir nüfus çalışmasında kadınlarda yıllık RA insidansı 1970 ile 1972 ve 1980 ile 1981 yılları arasında her 1000 kişi 1 yıla göre yılda 3.3 olgudan 2.6 olguya düşmüştür. Bu bulgular son on yıl içerisinde kadınlarda RA insidansının azaldığını göstermektedir (23). RA ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ise 2.9-9/10000 gibi bir insidans bulunmuştur. İnsidans erkeklerde 45 yaşından sonra artmaktadır, kadınlarda ise 45 yaşına kadar artmakta daha sonra bir plato çizip 75 yaşından sonra düşmektedir (24,25).

RA, genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sıktır ve erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür. Ancak ileri yaşlarda her iki cinste de görülme sıklığının eşitlendiği bildirilmektedir (26). Oral kontraseptiflerin RA riskini azalttığı (27), nulliparitenin ise RA riskini artırdığı bildirilmiştir. RA'in hamilelikte remisyona girip postpartum dönemde alevlendiği iyi bilinen bir durumdur (16,26). Birinci derece akrabaları arasında bir RA'li bulunan bir kişide RA gelişme riski, genel topluma göre 16 kez artmış bulunmaktadır. RA'lı bir kişinin birinci derece akrabaları arasında hastalık

bulunma sıklığı ise %10 kadardır. Monozigot ikizlerde %30, dizigot ikizlerde %5 RA görülme riski vardır (24).

2.3. ETİYOLOJİ

Uzun yıllardan beri araştırılmasına rağmen RA'nın etiyolojisi henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Genetik ve genetik olmayan etkenlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir etiyolojiden bahsedilmektedir (28).

2.3.1. Genetik

RA'lı hastaların birinci derece yakınlarında hastalık görülme oranı genel populasyondan daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde, ikizlerden biri hastalandığında diğerinde de hastalık görülme oranı %30-50 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %2-5 kadardır. Antijen sunan hücreler üzerindeki klas 2 yüzey moleküllerinin yapısı RA'e yatkınlıkta ve RA şiddetinde çok önemlidir. HLA-DR4, RA'lı hastaların %70'inde bulunurken bu oran kontrollerde %30 oranındadır. Böylece HLA-DR4 bulunan kişilerde RA olma riski 4 ile 5 kat artmaktadır (29). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR5, HLA-DR7' nin ise hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (30).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Bazı çevresel faktörlerin RA ile ilişkili olduğu öne sürülmüşse de kesin olarak etkili bulunmuş bir çevresel etken saptanamamıştır. Erkeklerde daha belirgin olmak üzere sigara içenlerde RF + RA sıklığında artış saptanmıştır. Oral kontraseptiflerle RA arasında zayıf bir bağlantı saptanmıştır (31). Henüz sigaranın nasıl olup da hastalık riskini ve şiddetini artırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca kahve tüketiminin ve vücut kütle indeksinin RA ile ilişkili olabileceğine dair bulgular da bildirilmiştir (22).

2.3.3. Enfeksiyöz Nedenler

RA 'nın genetik olarak yatkın bir konakçıda, enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği öne sürülmüştür. RA'nın dünya çapındaki yaygınlığı göz önüne alınırsa ve eğer bir enfeksiyöz ajan etkense, bu mikroorganizmanın da dünya çapında yaygın bulunması gerekmektedir. Mycoplazma Fermantus, Proteus Mirabalis, Mycobakterium Tüberculosis, E.Coli, Retro Virüs, Ebstein-Barr Virüs, Herpes-Simpleks Virüs Tip 6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır (30,32).

2.3.4.Cinsiyet ve Hormonal Sistem

Romatoid artrit hastalarında hipotalamo-hipofiz-adrenal aks fonksiyonu, prolaktin sekresyonu ve seks hormon salınımında anormallikler saptanmıştır. Nörolojik sistemdeki nöropeptitler immün cevap ve hormonal homeostazı etkiler. Romatoid artritli hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerinin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki olduğu, cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yükselme olmadığı saptanmıştır (33).

RA, kadınlarda daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Doğum yapmamışlarda RA gelişme riski 2-3 kat daha fazladır. Hamilelikte RA'lı hastalar % 75'e varan oranda iyileşme ve remisyon gösterir. Ancak, hamilelik sonrası olguların % 80-90'nında olay tekrar alevlenmektedir. Östrojenler, T hücrelerinin antijen stimülasyon etkisini baskılar, T hücre supresör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre supresör aktiviteyi arttırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren antijeni inhibe eder. Testosteron, T hücre supresör aktiviteyi arttırır, fakat sitotoksik hücre aktivitesini inhibe eder (23,34). Kadınlarda RA'ya daha duyarlı olmaları, hastalık sürecinin hamilelikten etkilenmesi, oral kontraseptif kullanımının ciddi hastalık insidansını azaltması, seks hormonlarının hastalık patogenezinde rolleri olabileceğini akla getirmektedir (33).

2.3.5. Romatoid Faktör

Romatoid faktör (RF), IgG'nin Fc parçasına karşı gelişmiş antikordur. RF olarak adlandırılan otoantikorlar IgM, IgG, IgA ve IgE cinsinden olabilir. RA'da RF, periferik kan ve sinoviyal B hücreleri tarafından yapılır. RF'nin otoantikor olarak teşhisine karakterize edilmesi otoimmünitenin RA'da bir rol oynayabileceğine doğrudan ilk delil olmuştur. RF ve diğer immunglobulinlerden oluşmuş immün komplekslerin primer patojen olarak RA gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak RF yüksek bulunan her olguda RA kliniği gelişmez ve RF, RA yanında diğer romatolojik hastalıklar, kronik inflamatuar hastalıklar, akut viral infeksiyonlar, neoplazmlar gibi başka olaylarda da yükselebilir. Bunun yanında RA'lı olgulardaki B hücreleri tarafından sentez edilen RF'ler normal B hücreleri tarafından sentez edilenlerden farklı yapıya sahiptir (28,34,35).

2.3.6. Diğer Nedenler

Diyetle RA arasında bir ilişki olup olmadığı çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin RA'dan koruyucu etkisine karşın, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA'ya eğilim oluşturabileceği düşünülmektedir. Sosyoekonomik düzey ve mesleki özelliklerin de RA etiyolojisindeki rolleri araştırılmıştır. Sosyoekonomik düzey ile bir ilişki kurulamazken granit ve organik solvent işçilerinde RA gelişimi için risk olabileceği ileri sürülmüştür (34). Sigaranın da çevresel bir risk faktörü olarak RA gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (36).

2.4. PATOGENEZ

RA'te klasik görünüm; iltihabi hücreler, granülasyon dokusu ve bağ dokusuyla karışık, prolifere döşeyici sinoviyal hücre karışımından oluşan bir pannus görünümüdür. Sinoviyal membranda villöz çıkıntılar oluşur. Olayın ilerlemesiyle periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir. Hastalığın daha da ilerlemesiyle pannus, komşu eklem kıkırdağını erezyona uğratarak tahrip eder. Eklemde kalıcı kalsifikasyonlara, fibrosize ve ankiloza neden olabilir (37).

2.5. KLİNİK BULGULAR VE PROGNOZ

RA'nın başlama şekli hastadan hastaya farklılık göstermesine rağmen en tipik başlangıç şekli %70 oranında birkaç hafta ve hatta aya yayılmış hafif bir ateşin de eşlik ettiği halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve bir veya bir kaç küçük eklemde ağrı ile karakterize sinsi bir başlangıcın söz konusu olmasıdır. Bu süre içerisinde eklem ağrısı dışında hastaların önemli bir yakınması, uyku veya uzun süren bir istirahat sonrası, eklemler ve eklemlerin çevrelerinde oluşan ve sabah tutukluğu olarak tanımlanan sertlik hissidir. Sabah tutukluğu, hekime, eklem ağrısının iltihabi karakterde olduğunu anlatan önemli bir bulgudur. Aktif hastalıkta bir saatten uzun sürer, hatta günün geç saatlerine kadar devam edebilir. Süresi dışında derecesi ve vücutta dağılımı da önemlidir. Hastalar, giderek günlük işlerini yapmada aşırı zorlandıklarını ve eklem fonksiyonlarının azaldığını fark ederler. Klinik, başta el ve ayak eklemleri olmak üzere bir çok eklemde simetrik şişliklerinin gelişmesi ile tamamlanır (38,39,40).

Hastalık ilerledikçe tutulan eklem sayısı da yavaş yavaş artar. Hastaların % 25 kadarı akut başlangıç gösterir. Başlangıçta tek veya az sayıda eklemi tutar, şekli ise daha çok genç kadınlarda görülür ve RF negatiftir. Sistemik başlangıç, orta yaşlı erkeklerde daha

sıktır. Hastalarda ateş, anemi, plörezi, perikardit, döküntü gibi eklem dışı klinik bulgular görülebilir.

Palindromik başlangıç, ortalama iki-üç gün süren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan, akut mono veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Polimiyaljik baslangıç, ileri yaştaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konulur (38).

2.5.1. Romatoid Artrit Başlangıç Tipleri

Sinsi başlangıç: Hastaların çoğunda (%55-70) sinsi başlangıç söz konusudur. Yorgunluk, halsizlik, yaygın kas iskelet ağrıları ilk ve spesifik olmayan yakınmalardır. Bazen düşük dereceli ateş, Raynaud fenomeni gibi atipik bulgular olabilir. Tüm bu bulgular aylar öncesinden hastalığa eşlik edebilir. Sinsi başlangıç evresinde artritik bulgular da olabilir.

Sık tekrarlamalarla aylarca süren ve giderek kötüleşen inatçı poliartraljiler olabilir. Seyrek olarak yavaş gelişen monoartriküler tutulum görülebilir. Omuz ya da diz eklemi gibi büyük eklem tutulumu karakteristiktir. Zamanla diğer eklem tutulumları ortaya çıkmaya başlar (41).

Akut veya subakut başlangıç: Hastaların %8-15'inde akut başlangıç görülür. Sinsi başlangıca göre daha az simetri vardır. Diğer eklemlerde ağrı ortaya çıkarken semptomlar artış gösterir. Hastaların %15-20'sinde ise subakut başlangıç vardır. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkar (42).

Tek veya az sayıda eklemi tutan başlangıç: Nadir görülen başlangıç şekillerinden biridir. Bu tür başlangıç daha çok genç kadın hastalarda görülür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklemin kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz yanıtı yoktur ve RF negatiftir. Diğer hastalıkları dışlamak için sinovyal biyopsi gerekebilir (43).

Sistemik başlangıç: Daha çok orta yaşlı erkeklerde görülen bir başlangıç şeklidir. Ağırlıklı bulgular eklem dışındadır ve ateş, anemi, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, döküntü ve organ büyümeleri görülür. Teşhis poliartritin yerleşmesi ve malignite dahil diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (43).

Palindromik başlangıç: Eklemlerde bir kaç saat ile bir kaç gün devam eden, spontan gerileyen ve iz bırakmayan artritlerle karakterizedir. Bu kısa süreli alevlenmelerin aylar

boyunca sıklığını ve şiddetini artırarak devam etmesi kalıcı bir poliartritin gelişmekte olduğunu düşündürmelidir. Bu olguların en az üçte biri RA'ya dönüşmektedir (42).

2.5.2. Eklem Tutulumu

Eklem ağrısı hastalığın çoğunda ana sorundur. Ölçülmesi zor olmasına ve farklı kültürlerde farklı şekillerde ifade edilmesine rağmen hastalığın seyrini belirlemede ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametredir. Eklem ağrısının sabah tutukluğu ile birlikte olması, ağrının enflamatuar özellikte olduğunu gösterir. RA'te eklem tutulumunu gösteren fizik muayene bulguları şişlik, hassasiyet ve işlev kaybıdır.

Bu bulgular RA tanısı koymak için kullanıldığı gibi, şiş ve hassas eklem sayıları hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve klinik çalışmalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılır. Ağrı sıklıkla bol miktarda ağrı lifleri bulunan ve gerilmeye karşı ya da şişmeye belirgin şekilde duyarlı olan eklem kapsülünden köken alır. Eklem şişliği, eklem içinde sıvı varlığından, sinovyal proliferasyondan ve eklem kapsülünün kalınlaşmasından kaynaklanabilir. Başlangıçta ağrı hareketleri kısıtlamaktadır. İnflamasyonlu eklem, eklem hacmini arttırabilmek ve kapsül gerginliğini en aza indirmek için sıklıkla fleksiyonda tutulur. Daha sonra fibroz ya da kemik ankilozları veya yumuşak doku kontraktürleri sabit deformitelere yol açmaktadır. RA'da erken dönemde görülen bir bulgu, eklemlerin etrafında kas atrofisinin gelişmesidir. Bu da hastada ağrı ile orantısız bir güçsüzlüğe neden olur (44,45,46).

RA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. Hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalengeal (PIF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve ardından el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Daha az sıklıka temporamandibuler eklem (TME), sternoklaviküler eklem ve krikoritenoid eklemler de tutulabilir. Boyun (özellikle de Atlanto aksiyel eklem ve C3-4 eklemi) dışında genellikle omurga tutulumu olmaz (44).

2.5.3. Ekstra Artiküler Bulgular

RA nadiren artritin başlangıcında önce ekstraartikuler bulgularla ortaya çıkabilir. RA primer olarak eklemleri etkileyen, ancak ekstraartikuler tutulumda gösteren sistemik bir hastalıktır (47).

Hematolojik Tutulum: Anemi RA'lı hastalarda sık görülen ekstraartikuler bulgulardan biridir. Aneminin prevalansı hastalığın aktivitesine, şiddetine ve süresine bağlı olarak

artar. Beyaz küre sayısı hastaların çoğunda normaldir. Sadece %1'inde lökopeni gelişimi ve splenomegali gelişir. Bu triad Felty sendromu olarak adlandırılır. Bu sendromda ayrıca vaskülit, kilo kaybı, anemi, alt ekstremitelerde deri ülserleri, hiperpigmentasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi bulgularda görülür. Trombositoz sıklıkla aktif RA'da görülür. RA'lı hastalarda trombositoza bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar nadir olarak görülür. Eozinofili RA'lı birkaç vakada bildirilmiştir (47,48).

Lenfadenopati: Lenf nodları muhtemelen şiddetli immün aktiviteye bağlı sıklıkla büyümüş olarak saptanırlar. Lenf nodları düzensiz görünümlüdür nadiren palpabldır. Lenfomalar çok nadiren görülürler (49).

Romatoid Nodüller: Klasik RA'lı hastaların %20-30'unda ortaya çıkan nodüller olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansör yüzeylerde bulunur. Bunlar cilt altı yerleşimli olup yoğunlukları değişkendir; yumuşak, amorf tamamen hareketli olabildikleri gibi yapışık, sert, lastik kıvamında da olabilirler. Bu nodüller sakral bölgede, oksipital bölgede, larinkste, kalp ve akciğerde, santral sinir siteminde leptomeninksler ve vertebra korpusları gibi beklenmedik yerlerde de olabilir (50). Genellikle RF pozitif ve ağır seyreden olgularda ortaya çıkar (tüm olguların %25-30'u) Hastalığın aktif olduğu dönemlerde daha çok görülen bu nodüller hastalık remisyona girerse kaybolabilirler (35).

Romatoid Vaskülit: Vasküler injurinin karekteristik lezyonu olup, arteriol ve venüllerdeki mononükleer hücre infiltrasyonunun enflamatuar değişikliklerine bağlı olarak meydana gelir. Vaskülit yüksek titrede RF, düşük kompleman seviyesi, kriyoglobulinler ve dolaşan immün komplekslerin varlığıyla kombinedir. Deri, parmak, tırnak yatağı, periferik sinir ve iç organ tutulumu gösterebilir. RA'da sistemik vaskülit nadir olarak görülür (48).

Nörolojik Tutulum: Periferik sinirler RA'da sıklıkla lokal basınca maruz kalırlar ve buna bağlı olarak tuzak nöropatileri gelişir. Karpal Tünel Sendromu ve Tarsal Tünel Sendromu yaygın olarak görülen tuzaklanmalardır. Periferal nöropati vaskulite bağlı olarak gelişir ve genellikle sensoriyel ya da sensorimotor karekterdedir. Servikal vertebra subluksasyonlarına bağlı olarak gelişen servikal myelopati görülebilir (48).

Pulmoner Tutulum: RA'te pulmoner bulgular nodüllerin varlığına ya da plevra ve/veya akciğer parankiminin etkilenmesine bağlı olarak çok farklı formlarda plörezi,

pulmoner nodüller, interstisyel fibrozis ve bronşiolitis obliterans şeklinde görülebilir. RA'in pnomokonyozisle birlikte görülmesine ise CAPLAN sendromu denir (48).

Kardiyak Tutulum: RA seyrinde görülen kardiak tutuluşların başında perikardit gelir. Ağır seyretmez. RF pozitif olan ve nodül bulunanlar perikardit riski yüksek olan olgulardır (35).

Hepatik Tutulum: Aktif RA'lı hastalarda karaciğer enzim yüksekliği görülebilir (48).

Göz Tutulumu: Romatoid artrit konjunktiva, episklera, sklera, tutulumu gösterebilir. En sık görülen göz tutulumu keratokonjonktivitis sikkadır. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak da bazı komplikasyonlar gelişebilir (48).

Amiloidoz: Uzun süreli RA'lı olgularda seyrek olarak ortaya çıkan bir durumdur. RA tedavisinin uygulanmasıyla sekonder amiloidoz gelişim riski azalmaktadır (48).

2.6. SABAH TUTUKLUĞU

Romatoid artrit (RA) tanısında kullanılan Amerikan Romatizma Birliği (American Collage of Rheumatology-ACR) kriterlerinden altısı klinik ve laboratuvar ölçüm temeline dayanırken, sadece sabah tutukluğu hasta tarafından tanımlanan bir kriterdir. Sabah tutukluğu aynı zamanda RA remisyon kriterleri içinde de yer almaktadır (51). Her iki durumda da hastanın ifadesine göre belirlenen sabah tutukluğu, bu nedenle diğer kriterlere kıyasla subjektif bir değerlendirme yöntemidir (52).

İnflamatuar olaylarda sabah tutukluğu, tutulan eklemin sinovya ve periartiküler dokularındaki ödeme bağlıdır. Normal bir uyku paternini takiben, uykuda interstisiyel sıvının redüstribisyonuna bağlı olarak sabah en belirgin halini alır (53). Sabah tutukluğu her ne kadar bu organik temellere bağlı olsa da, ağrı gibi nispeten subjektif bir semptomdur. RA'da hastalığın şiddeti ile korelasyon gösteren iki temel laboratuvar testi, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyidir (54,55). Özellikle CRP daha fazla olmak üzere bu iki parametre hastalığın aktivasyon derecesi ile yakın ilişki gösterir (55).

2.7.LABORATUVAR BULGULARI

Romatoid artrit için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın başlangıç evresinde ve hastalık seyri boyunca laboratuvar değerleri farklı olabilir. Hastanın aldığı tedaviye göre laboratuvar değerleri değişebilmektedir. Başlangıç döneminde karaciğer ve böbrek

fonksiyon testleri normal olan hastanın aldığı tedaviyle ilişkili olarak böbrek ve karaciğer fonksiyonunu yansıtan testlerde bozulma meydana gelebilir. Hastalarda tam kan sayımı yapıldığında hafif, normokrom veya hipokrom normositer anemi görülebilir. Anemi genellikle inflamatuar sitokinlerin (IL-1, TNF-α, IFN-γ) kemik iliği üzerine supresif etkisi nedeniyle ortaya çıkan kronik hastalık anemisidir. Kronik hastalık anemisi dışında RA'lı hastalarda demir eksikliği anemisi de görülebilir. Steroid tedavisi alan aktif RA hastalarında beyaz küre sayısı sıklıkla yüksektir. Trombositler RA"lı hastalarda sıklıkla artmıştır ve sıklıkla anemi, lökositoz ile koreledir.

Eklem dışı bulgular ve tutulan eklem sayısı ile de korelasyon gösterir. Serum albumin düzeyleri, akut faz cevabı olarak azalmış üretim nedeniyle düşük bulunur. Hastalık aktivitesi nedeniyle metabolizması da artmıştır. Alfa-2 globulin, fibrinojen, gama globulinler (IgG, M ve A) artar. Bu değişiklikler RA'ya özgü olmayıp bütün inflamatuar ve enfeksiyöz durumlarda görülürler. Ancak hepsi hastalık aktivitesi ile uyumludur. Hastalarda eritrosit sedimantasyon hızı ve C reaktif protein düzeyleri genellikle artar (56,57,58).

2.7.1.Radyolojik Bulgular

RA'da radyolojik bulgular daha çok eklemleri ilgilendirir. Romatoid artritli hastaların radyolojik incelemesi hastalığın tanısı, takibi, tedaviye cevabı ve cerrahinin gerekliliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bunları erken ve geç dönem olarak iki grupta incelemek mümkündür.

Erken dönemdeki değişiklikler:

1) Yumuşak doku şişliği
2) Periartiküler (jukstaartiküler) osteoporoz
3) Periostit
4) Eklem aralığında daralma
5) Erozyonlar (yüzeyel erezyonlar ve psödokistler)

Geç dönemdeki değişiklikler ise şunlardır:

1) Eklem yüzeyindeki belirgin düzensizlik
2) Subluksasyonlar
3) Genel osteoporoz
4) Eklem deformiteleri

5) Dejeneratif değişiklikler

6) Destrüktif değişiklikler

7) Kemik ankilozu (59).

Bu erken ve geç dönem bulguları her eklem bölgesinde ayrı özellikler gösterebilir. Örnegin, sublüksasyonlar daha çok MKF, MTF ve atlanto aksiyal eklemlerde, kemik ankilozu karpal ve tarsal eklemlerde ve destrüktif değişiklikler el bilegi, MKF, MTF ve PIF eklemlerinde (artritis mutilans) veya koksofemoral eklemde (protrüzyo asetabuli) görülür.

Erozyonların erkenden görülmesi agresiv bir hastalık belirtisidir ve agresiv bir tedaviyi uygulamayı gerektirir. Erozyonların radyolojik bulguları, hemen hemen 5 yıldan uzun süreli takibi olan her hastada görülür ve erozyondaki ilerleme de 20 yıla kadar sürer. Radyolojik çalışmalar, eklem hasarının genellikle ilk iki yıl içinde geliştiğini göstermiştir.

RA komplikasyon ve ekstraartiküler tutulumlarının tanısı veya eklemlerin daha iyi incelenebilmesi amacıyla nadir de olsa BT ve MRG gibi daha ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir (59).

2.8.TANI KRİTERLERİ

RA bazen ekstraartiküler bulgular ile ortaya çıkmasına rağmen, genellikle eklemlerde başlayan inflamatuar sinovit ile kendini gösterir. Sinovit tanısı sinoviyal sıvı analizi, radyolojik inceleme veya biyopsi ile konabilir. Ancak genellikle RA tanısı klinik olarak konur. RF pozitifliği veya diğer laboratuvar bulguları RA için özgün değildir. Yine belirli bir süre geçmeden RA tanısı konulmamalıdır. Çünkü ilk haftalarda simetrik sinoviyal inflamasyon ve serolojik bulgular olmayabilir. Bu nedenle RA tanısı, klinik ve laboratuvar bulguların varlığı ve yokluğundan oluşan kombinasyonlara dayanılarak oluşturulan tanı kriterlerine göre yapılmaktadır. RA tanısı için günümüzde 1987 ACR kriterleri kullanılmaktadır. Yedi kriterden en az dört tanesinin bulunması ile RA tanısı konulmaktadır. Bu kriterler özellikle yerleşmiş RA hastalarını içeren klinik çalışmalarda kullanılan en iyi kriterler olarak kabul görmektedir (60,40).

1987 ACR kriterleri

1- Sabah tutukluğu; Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu.

2- Üç veya daha fazla eklemde artrit; En az 3 eklemde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.

3- El eklemlerinde artrit; El bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit.

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

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

6- Romatoid faktör; Herhangi bir metod ile anormal miktarda romatoid faktör pozitifliği.

7- Radyolojik değişiklikler; Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve/veya periartiküler osteopeni.

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir (60).

Romatoid Artritin Ayırıcı Tanısı

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

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

1- Bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE basta olmak üzere, skleroderma, polimyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimyalgia rheumatica)

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

3- Osteoartroz

4- Erişkin still hastalığı

5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)

6- Gut

7- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi)

8- Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF, multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır (61).

2.9. TEDAVİ

Tedavinin ana amacı inflamasyonun olabildiğince erken baskılanması, fonksiyon kaybının en aza indirilmesidir. Tedavi sakatlığı önleyici ve düzeltici olmalıdır. Genelde tedavinin ilk adımını semptomatik tedaviye yönelik Non Steroid Anti İnflamatuar (NSAİ) ilaçların kullanılması oluşturur. Bu ilaçlar hastalığı tedavi etmezler ancak ağrıyı ortadan kaldırarak hastada kısmi bir rahatlama sağlarlar. Bu amaçla NSAİ ilaçların yanında steroidler de kullanılabilir. Bunlarla birlikte erken dönemde tedavi edici ilaçlar da başlanır (35). Eklemlerde kalıcı hasar oluşmadan önce erken dönemde agresif bir tedavi uygulanması çok önemlidir. Çünkü belirgin eklem hasarı ilk yılda oluşmaktadır (62). Temel etkili ilaçlar olarak ilk tercih edilen ilaçlar klorokin veya hidroksiklorokin, metotreksat ve salazoprin'dir. Bunlar tek olarak kullanılabildikleri gibi ikili veya üçlü kombinasyonlar şeklinde de kullanılabilirler. Bu tedaviye yanıt alınamayan olgular da ise altın tuzları, azatioprin, D-penisilamin veya siklosporin kullanılabilir (35).

Fizik tedavi ağrının giderilmesi, eklemlerin korunması ve stabilizasyonu, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonlarının düzeltilmesi ve kontraktürlerin önlenmesinde önemli yere sahiptir. Gerekli durumlarda eklem rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi girişimler kullanılır (34).

2.9.1.Nonfarmakolojik Tedavi

a) Hasta ve Ailesinin Eğitimi

Romatoid artritin optimal tedavisi ilaç tedavisi ile sınırlı değildir. Hasta ve ailesinin, hastalık, hastalığın normal seyri, eklem koruma prensipleri, fiziksel ve psikolojik streslerle başa çıkma yolları, kullanılan medikal tedaviler ve bunların komplikasyonları konusunda eğitilmesi gerekir (63).

b) Egzersiz

Eklem fonksiyonun korunmasında fizik tedavi ve egzersizin de önemli yeri vardır. Hastalığın her döneminde hafif veya yogun bir egzersiz uygulamak gerekir. Egzersizler duruma göre aktif veya pasif olarak günde birkaç kez yapılır. Egzersizden amaç kontraktürleri önlemek, deformite gelisimini engellemek, eklem fonksiyonunu korumak, atrofileri önlemek, günlük yaşam aktivitelerinin sorunsuz yapılabilmesini sağlamak ve genel kondüsyonu artırmaktır (64).

c) İstirahat

Özellikle akut dönemde lokal eklem istirahati ya da genel bir istirahat gerekebilir, ancak uzun süreli istirahatten kaçınılmalıdır. İnflamasyon ve ağrıyı azaltmak için soğuk uygulama ve çeşitli elektroterapi modalitelerinden yararlanılabilir (63).

d) Diyet

RA'lı hastaların diyet durumu da sıklıkla göz ardı edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, RA hastalarının %26'sının sağlıklı bireylere göre, vücut beden indeksi, triseps cilt kalınlığı, serum albumin, transferin, çinko, retinol baglayıcı protein ve folik asit gibi parametreler göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede önemli bir kısmında malnütrisyon olduğu gözlenmiştir. RA hastaları arasında malnütrisyonu olan hastaların daha yüksek ESR ve CRP değerleri gösterdikleri bilinmektedir. Kronik bir hastalık olması nedeni ile dengeli, şişmanlatmayacak, mideyi koruyucu, ateroskleroza yol açmayacak, arasidonik asit prekürsörlerinden fakir bir diyetin, prostoglandin ve lökotrienlerde azalma yapabileceği düşünülebilir. Bu mantıktan yola çıkılarak balık yağında bol bulunan eikasopentaenoik asitten zengin bir diyetle yapılan çalışmada, hastaların halsizlik ve hassas eklem sayılarında düzelmeler olduğu gözlenmiştir (65).

e) Fizik Tedavi Modaliteleri

Ağrıyı azaltmak amacıyla ısı modaliteleri, hidroterapi ve elektroterapi uygulanabilir.

f) Ortez ve Yardımcı Cihazlar

Ağrıyı azaltmak, deformite gelişimini engellemek veya deformiteyi düzeltmek için splintler, mobilizasyonu sağlamak amacıyla yardımcı cihazlar verilebilir (63).

2.9.2. Farmakolojik Tedavi

RA tedavisinin hedefi klinik remisyon sağlamaktır, fakat bu nadiren sağlanabilir. Remisyon sağlamak icin uygulanacak farmakolojik tedavi; Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), hastalığı modifiye edici yavaş etkili ilaçlar, lokal ve sistemik uygulanabilen kortikosteroidlerden oluşacak en etkili kombinasyonu belirlemekle olur (66).

2.9.2.1.Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

Romatoid artritin baslangıç tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltarak eklem fonksiyonlarını düzeltmek icin başta salisilatlar olmak üzere diğer NSAİİ'lar veya selektif siklooksijenaz-2 (COX- 2) inhibitorleri yer alır. Bu ajanların analjezik ve antiinflamatuar özellikleri olmasına rağmen hastalığın ilerlemesini ve eklem destruksiyonunun önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar.

En sık tercih edilen NSAİİ'lar tolmetin, naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin, COX-2 selektif olan etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik rofekoksib, selekoksib'dir .

NSAİİ tedavisinden yarar görecek fakat ciddi gastrointestinal olay riski taşıyan RA hastalarına düşük dozda prednizolon, nonasetile bir salisilat, spesifik COX-2 inhibitörü ya da gastroprotektif ajanların (yuksek dozda H2 bloker, proton pompa inhibitoru veya mizoprostol gibi Prostaglandin analogları) NSAİİ'lerle kombine edilmesi önerilir. Ancak NSAİİ ve düşük doz H2 blokerin rutin kullanımı önerilmemektedir (67,68).

2.9.2.2.Glukokortikoidler

Antiinflamatuar ve immün supresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Hücre içine girdikten sonra (steroid-reseptor kompleksi) DNA'ya bağlanır ve Lipokortin B bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lokotrien sentezini inhibe eder. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisi azaltır. Böylece inflamasyonu baskılar. Aktif RA'lı hastalarda düşük doz KS tedavisi (15 mg/gun prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguların baskılanması kısa ve orta vadede plasebo ve NSAİİ'lere göre daha etkindir. İlaç başlanmadan önce eşlik eden başka hastalıkların olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın aktif

dönemide doz arttırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi verilebilir. Ancak kronik kullanımda cok fazla yan etkileri olduğundan inflamasyonu kontrol altına alacak en düşük doz verilmelidir. Hastalara tuzsuz diyet önerilmeli ve mide koruyucu tedavi eklenmelidir. 3 aydan fazla kullanan hastalara Ca ve D vit desteği yapılmalıdır. 6 aydan sonra alendronat eklenmelidir (69,70).

2.10. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B LİGAND (RANKL)

Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenir. Osteoblastlarda bunu belirleyen temel iki yolak ise RANKL/RANK ve Wnt/β-katenin sistemidir (71,72).

RANKL sadece kemik remodeling sürecinde değil aynı zamanda postmenapozal OP, romatoid artrit, maligniteye bağlı kemik yıkımı gibi patolojik kemik kaybının görüldügü durumlarda da önemli rol oynamaktadır. Osteoblastların RANKL salınımı IL-1β, IL-11, TNF- α ve PG-E2 gibi sitokinlerin yanı sıra deksametazon, 1,25 (OH)2 vitamin D3 ve PTH gibi hormonlar tarafından da stimüle edilmektedir (73).

40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşmuş 317 amino asitlik bir peptiddir. Lenf nodları, timus ve akciğerde daha fazla olmak üzere dalak ve kemik iliği gibi dokularda ve osteoblastlarda sentezlenir. RANKL sentezi transkripsiyonel, translasyonel ve posttraslasyonel seviyelerde hormonlar (1,25-dihidroksi vitamin D3 gibi), büyüme faktörleri ve peptidler (TGF- β1, fibroblast büyüme faktörü-2 ve PTH ilişkili protein gibi), sitokinler (IL-1β, IL-6, IL-11 ve TNF-α gibi) ve glukokortikoidler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenir. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL sentezlenmesi, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu uyaran pek çok faktör ile uyarılır (3).

RANKL'ın osteoporotik etkisi yanında immün sistem üzerinde de önemli etkileri vardır Farede meme bezi gelişimi ve laktasyon için gerekli olduğu belirtilmiştir . Bazı malin tümör hücrelerinin RANKL yanında RANK da sentezlemesi tümör hücre proliferasyonunun uyarılmasında rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Kemik metastazlarının patojenezinde RANKL birkaç noktada etkilidir; RANKL seviyelerindeki artmaya bağlı gelişen artmış kemik yıkımı tümör hücrelerinin bölünme ve yaşam sürelerini hızlandıran büyüme faktörlerinin salgılanmasına sebep olur (3).

RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır (74,75). Osteoblastlar yanında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması artrit ve diğer inflamatuar hastalıklara bağlı kemik kaybında RANKL'ın rol oynayabileceğini düşündürmektedir (76). Fakat, T hücrelerinden salgılanan RANKL, uyarılmış osteoklastlardan c-fos yolu ile kendi salınımını negatif etkileyen interferon-β üretimini artırır (77) .

Parenteral RANKL verilmesinden sonra farelerde osteoklast oluşumu ve aktivasyonundaki artışa bağlı olarak masif osteoporoz ve hayatı tehdit eden hiperkalsemi gözlenmiştir (78).

Spesifik olarak RANKL'a bağlanıp, nötralize ederek kemik rezorpsiyonunu ve takibinde kemik kaybını önleyebilecek bir molekül fikri çarpıcı gibi görünmektedir. RANKL'a karşı insan monoklonal antikoru olan denosumab, antirezorptif bir ajan olarak şu an araştırılmaktadır. Kemik döngü belirteçlerini hızlı bir şekilde düşürerek kemik mineral dansitesinde belirgin artış ve kırık riskinde azalma sağlamaktadır. Ancak RANKL, T hücre büyümesi ve dendritik hücre fonksiyonu için de gerekli olduğundan, inhibisyonu eş zamanlı bağışıklık sistemini de etkileyerek enfeksiyon ve malignensi riskinde artışa neden olabilir (79).

2.11. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF- α)

TNF-α endotoksinlerle karşılaşan makrofajlar tarafından sentezlenir. Biyolojik aktiviteleri immümostimülasyon haricinde IL-1'e benzer. RA patogenezinde önemli bir sitokin olan GM-CSF üretimini uyarır (80).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu ve farklılaşma süreçlerinde önemli rollere sahip, kanserli hücrelerin yıkımını sağlayan polipeptid yapıda bir sitokindir. Pek çok sistemde fonksiyonu olan ondokuz üyesi vardır ve TNF-α bu ailenin tanımlanan ilk üyelerindendir (81). TNF-α 233 amino asit ve 26 kDA ağırlığında proproteinden sentezlenir. Proprotein spesifik metalloproteaz (TNF-alfa dönüştürücü enzim-TACE) tarafından 17 kDA, 157 amino asitten oluşan monomerik formuna bölünür (82).

2.11.1.TNF-α inhibitörleri

TNF-α, RA ve diğer birçok iltihaplı hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan proinflamatuar bir sitokindir. Son yıllarda TNF-α'nın biyolojik aktivitelerini antagonize

eden anti-TNF-α ilaçları, romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (83). Bu amaçla dünyada ve ülkemizde kullanıma girmiş 3 adet anti-TNF- α ilacı bulunmaktadır. Bunlardan etanersept (enbrel) dimerik TNF-α reseptörü, infliksimab (remicade) %75 insan %25 sıçan antikorlarından oluşmuş kimerik bir antikor ve adalimumab (humira) ise %100 insan monoklonal antikorudur. Bu üç anti-TNF-α ilacı, genel anlamda antiinflamatuar etkilerini TNF-α'yı antagonize ederek göstermelerine karşın, kimyasal yapıları ve fizyolojik özelliklerine bağlı olarak immün sistem ve iltihap üzerinde farklı etkileri de vardır. Bu farklı etkinlik bu ilaçların hem klinik endikasyonlarını hem de yan etki profillerini belirlemektedir. Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler de önemli bir konudur. Bunların dışında iki tane TNF-α antagonisti daha vardır: certolizumab ve golimumab . Bunlar klinikte geliştirilmiştir. TNF-α inhibitörleri, dozaj basına binlerce dolara mal olabilmektedir (84,85).

2.12. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMP'LER)

Proteolitik enzimler, terminal veya internal peptid bağlarını kırmalarına göre sırasıyla ekzopeptidazlar veya endopeptidazlar olarak sınıflandırılırlar. Endopeptidazların çoğu katalitik mekanizmaları ve inhibitör duyarlılıkları göz önüne alınarak, serin, sistein, aspartik endopeptidazlar veya metalloproteinazlar olarak sınıflandırılırlar (86).

MMP'ler çeşitli hücre yanı substratlarını işleyen veya yıkan, çoklu bir gen ailesine ait 25'ten fazla salgısal ve hücre yüzey enzimleridir. MMP'ler biz enzim ailesidir, dokunun yeniden modellenmesinde görev alır. MMP'lerin hedefleri arasında; diğer proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, pıhtılaşma faktörleri, kemotaktik moleküller, latent büyüme faktörleri, büyüme faktörlerini bağlayıcı proteinler, hücre yüzey reseptörleri, hücre-hücre adezyon molekülleri ve bütün ESM proteinleri gösterilebilir. Bu nedenle MMP'ler birçok biyolojik işlemi düzenleyebilme yeteneğindedir (86).

Metalloproteinazlar dizi içeriklerine bağlı olarak da beş üst aileye ayrılırlar. Bunlardan Metzincin, katalitik bileşeninde çinkoyu bağlayan yüksek oranda korunmuş üç histidin ve aktif çinko alanının altına yerleşmiş bir metionin döngüsü içerir (87).

Çinko bağlayıcı motifleri, HEBXHXBGBXHZ içerir: (H) histidin, (E) Glutamik asid, (G) Glisin, (B) değişken hidrofobik rezidü, (X) değişken rezidü, (Z) aile özgün amino asidi temsil etmektedir. Metzincinler Z dizilerine göre daha ileri 4 multigen ailesine

ayrılır. Serralizinler, Astasinler, ADAM/adamalizinler ve MMP'ler. Birkaç MMP hariç tüm MMP'lerde bu Z dizisi serin'dir (87).

MMP ailesinin birçok üyesi yapısal açıdan ele alındığında; evrim süresince iyi korunmuş üç ayrı bileşenden oluştukları gözlenir: bir aminoterminal propeptid, bir katalitik domeyn ve karboksi-terminal ucunda bir de hemopeksin-benzeri bir domeyn (88).

2.12.1 MMP'lerin İşlevleri

Günümüze kadar 25 omurgalı MMP ve 22 insan homoloğu MMP tanımlanmıştır Bunlara ek olarak çeşitli omurgasız MMP'leri de tanımlanmıştır. Her omurgalı MMP'si farklı, fakat çoğu zaman örtüşen substrat özgünlüklerine sahiptir ve ESM'nin hemen hemen tüm komponentlerini parçalayabilirler (89). MMP isimlendirmesi basit olmakla birlikte açık değildir (90). Bu enzimlerin birçoğunun birden çok ismi vardır. Basit olarak MMP'ler; 4 grupta sınıflandırılır (91).

1) Jelatinazlar: Jelatinaz A ve B (sırasıyla MMP-2 ve MMP-9)' yi içerir ve tip IV kollajen, tip V kollajen ve denatüre kollajenleri (jelatinleri) parçalayabilirler.

2) Kollajenazlar: İnterstisyal kollajenaz (MMP-1), nötrofil kollajenaz (MMP-8), kollajenaz-3 (MMP-3) ve kollajenaz-4 (MMP-18, insan) içerir. Kollajenazlar; tip I, II, III, VII ve X kollajeni (ESM' nin interstisyal kollajenleri) parçalayabilirler.

3) Stromelizinler: En geniş substrat spesifitesine sahip olup, tip I, IV, V, VII kollajen, laminin, fibronektin, jelatinler, elastin ve proteoglikanları parçalayabilirler. Stromelizin-1 (MMP-3) ve Stromelizin-2 (MMP-10) benzer yapı ve substrat özgünlüğüne sahiptir. MMP-3 ve MMP-10 kültürde ve *in vivoda* keratositlerde ve fibroblastlarda eksprese edilir. MMP-3 aynı zamanda meme bezi gelişiminde stromal hücrelerde de üretilir ve önemli ESM yeniden modellenmesi ve alveolar apoptoz gerçekleşirken yoğun şekilde laktasyon sonrası meme involüsyonunda up-regüle edilir. MMP-3 hedef hücrenin farklılaşma konumuna göre apoptozu veya proliferasyonu tetikleyebilir. Ayrıca bu enzim doğal tümör promotoru olarak anjiyogenezi tetikler. Durgun MMP-1 için potansiyel aktivatördür (92). MMP-3 gibi proteoglikanaz aktivitesi olan metalloproteinazların, glikozaminoglikan yan zinciri ile protein etkileşimini bozduğu düşünülür (93). Proteoglikanların merkezi proteinleri doğrudan kollajen fibrillere

bağlanır ve onun glikozaminoglikan yan zincirlerinin diğerleri ile etkileşime girerek fibril aralıklarını ve doku hidrasyonunu düzenlediği düşünülmektedir.

4) Membran tip (MT)- MMP'ler: Membrana bağlı MMP'lerdir. MT1- MMP, MT2-MMP, MT3-MMP, MT4-MMP, MT5-MMP ve MT6-MMP tanımlanmıştır (94).

2.12.2. Matriks Metalloproteinazların Biyokimyası

MMP'ler çinko veya kalsiyum bağımlı çalışan endopeptidazlardır ve birbirleriyle ileri derecede dizi homolojisi gösterirler (95). MMP'ler hücre membranına gömülü durumda bulunurlar ya da hücre dışına salınırlar. Hücre yüzeyinde bulundukları durumlarda genellikle heparin sülfat glikozaminoglikanlarına bağlı olarak bulunurlar (96). Çoğu ekstrasellüler dokuda aktive edilmek üzere latent prekürsörler (zimojenler) olarak salgılanırlar (MMP-11 ve MT1-MMP bu durumun istisnasıdır (95). Tüm MMP'lerin N-terminallerinde bir pre-domainleri, aktivasyon esnasında uzaklaştırılan bir adet 'pro' domainleri ve bir tane katalitik domainleri vardır (95). Matrilisin hariç tüm MMP'ler hemopeksin/vitronektin benzeri domain ve bunu katalitik bölgeye bağlayan bir bağlantı (menteşe) domaini içerirler (95,97).

2.12.3 Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3)

MMP-3, matriks metalloproteinaz ailesinde, stromelysin-1 olarak da adlandırılan bir proteazdır. Hücre yüzey moleküllerinden tümör nekrozis faktör prekürsörü (TNF-α) ve E-kaderini (98); ayrıca fibronektin, laminin, tip IV kollajen ve proteoglikanları degrade ederek ekstrasellüler matriksin yıkılması ve yeniden düzenlenmesinde görev alır. Bunlardan dolayı romatoid artrit, osteoartrit, gastrointestinal lezyonlar, baş ve boyun karsinom, bazal hücreli karsinom, bronş ve akciğer skuamöz hücreli karsinom, özofagus skuamöz hücreli karsinom, kolorektal kanser ve meme kanserinde tümör hücresi invazyonu ve metastazında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (99,100).

2.13.KATEPSİN K

Katepsin K, en yüksek tip 1 kollojenolitik, elastinolitik, jelatinolitik aktiviteye sahip bir sistin proteazdır. Bu da katepsin K'nın kemik matriks rezorbsiyonunda majör olarak rol oynadığını göstermektedir (10,11).

Katepsin K osteoklastlar tarafından kemik matriksinin esas olarak ayrıştırılmasından sorumlu bir proteazdır. Katepsin K inhibitörleri osteoporoz tedavisi için geliştirilmektedir (101).

Katepsin K, osteoklast sitoplazmasının vezikül, granül ve vekuollerinde lokalize olduğu immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu direkt modüle eden faktörler; sitokinler (RANKL, tümör nekrozis factor-α ve interferon γ), hormonlar (retinoik asit, östrojenler) ve nüklear trankripsiyonal faktörler (c-jun ve Mitf) katepsin K'ının gen ekpresyonu düzenlemektedir (102).

2.14. OSTEOPROTEGERİN(OPG)

Osteoprotegerin (OPG=TR-1=FDCR-1=OCIF=Osteoclast inhibitory factor) 1997 yılında birbirinden farklı iki grup tarafından bulunmuştur (The Amgen, Inc. Group, Japan Snow Brand Milk Group) (103,104). Amgen grubu tarafından sıçanların intestinal Cdna sıralama projesi sırasında bulunmuş ve TNF reseptör (TNFR) ailesinin bir üyesi olduğu anlaşılmıştır (103). Snow Brand Milk grubu ise osteoklast uyarıcı ve baskılayıcı faktörleri araştırırken insan embriyonik fibroblastlarından osteoklast baskılayıcı protein (OCIF) ayrıştırmışlardır (104). Kısa bir süre sonra cDNA sıralaması yapıldığında OCIF'ın OPG ile aynı olduğu görülmüştür (105).

380 amino asitten olusan glukoprotein yapısında soluble bir sitokin reseptörüdür. Osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. Kemiğin yanı sıra akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, mide, bağırsaklar, beyin, spinal cord ve tiroid bezinde OPG mRNA'sı gösterilmistir. Membran üzerinde ve sitoplazmik alanda bulunmaz ve etkilerini tuzak reseptörü olarak salgılanarak yapar, direk sinyal kapasitesi yoktur (103). En önemli biyolojik etkisi osteoklastların farklılaşma ve aktivasyonunu baskılamasıdır (103,105).

Kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin yaşla azaldığı görülmüştür. Kemik yüzeyine uygulanan gerilme kuvveti ise OPG mRNA sentezini artırır. Bunlar senil osteoporoz ve immobilizasyona bağlı kemik kaybı durumunda OPG'nin önemli bir mediyatör olduğunu göstermektedir. Renal osteodistrofi, romatoid artrit, primer bilier siroz, Cushing ve HIV hastaları ve kemik metastazı olan prostat kanserlerinde OPG seviyelerinde artma, litik kemik lezyonu olan multipl miyelom hastalarında ise OPG seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (3).

2.15. RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B (RANK)

RANK ise 616 amino asitlik bir peptittir. RANKL'ın etkilerine aracılık eden bir transmembran proteindir ve preosteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastogenezis ve kalsiyum metobolizmasının kontrol eden bu reseptör osteoklastlar, osteoklast öncülleri, T ve B hücreleri, monosit-makrofaj hücreleri, dendritik hücreler ve fibroblastlarda bulunur (3).

RANK geni 1. exonda görülen bir nokta mutasyonu, aktivasyona neden olarak RANK-RANKL etkileşimini arttırmakta ve osteolize neden olmaktadır. Ailesel Paget hastalarının bazısında bu mutasyon görülmektedir (106). RANK'ın aktifleştirici antikorlar ile uyarılmasının ise osteoklastogenezi arttırdığı gösterilmiştir (107,108). RANK geni delesyonu olan farelerde RANKL yokluğuna benzer şekilde osteopetroz, diş gelişiminde bozulma ve lenf nodu yokluğu gözlenmiştir (109,110).

2.16.TARTARAT DİRENÇLİ ASİT FOSFATAZ (TRAP)

TRAP, aktif kemik yıkımı esnasında osteoklastlardan salgılanan bir enzimdir. Asit fosfatazın 6 adet izoenziminden bir tanesidir. TRAP osteoklastlarda büyük miktarlarda bulunmaktadır ve kemik rezorpsiyonunda salgılanır. TRAP diğer hücrelerde de özellikle makrofajlarda mevcut olup 19. kromozon üzerinde lokalize olan bir gen tarafından kodlanır. Kemik yıkımının indeksi olarak kullanılan bu kişilerde artış gösterdiği saptanmıştır. Ancak enzimin aktivitesi kan elemanlarından olduğu kadar birçok dokudan da kaynaklanabilmektedir. Ayrıca bu enzim kan alımı esnasında oluşabilecek hemoliz nedeniyle yoğun dikkat gerektirmektedir.

TRAP aktif kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir. Artmış enzim aktivitesi birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. Kan alımı sırasında oluşabilecek hemolizden etkilendiğinden yoğun dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Tartarat dirençli asit fosfataz TRAP-5a ve TRAP-5b olmak üzere iki alt forma sahiptir. Sadece TRAP-5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür. Günümüzde TRAP-5b ölçümü için çeşitli immünassay yöntemleri geliştirilmektedir ve osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir gösterge olduğu düşünülmektedir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı (Araştırma Projesi No: TSY-12-3674 Etik Kurul Onay No: 2011-439).

3.1 GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, ELISA yıkayıcı (Tecan), mikro ELISA reader (Tecan SLT SPECTRA), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), değişik ölçü ve markalarda otomatik pipetler, cam pipetler, beherler ve polistren tüpler kullanıldı.

Çalışmada kullanılan çözeltiler, deiyonize su ile hazırlandı. Çalışmada kullanılan tüm cam malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan sonra bir gün boyunca %20'lik HNO_3 içinde bekletildi ve sonrasında tekrar deiyonize su ile yıkandı.

3.1.1.Hasta Grubu

Bu çalışma için 1 Eylül 2011 ile 1 Mart 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, sınıflama kriterlerine göre RA tanısı alan 30 hasta seçildi. Hastaların hepsi çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafında onaylandı.

Tüm hastaların tam kan sayımı ve rutin biyokimya analizleri yapıldı. Hastaların boyları ve kiloları ölçülerek, kg/m^2 formülünden vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalar aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların aktif ve inaktif olarak ayrılmasında ESH ve CRP değerleri göz önüne alınmıştır.

3.1.2. Kontrol Grubu

Bu çalışmaya Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, rutin biyokimya ve tam kan sayımı sonuçları normal sınırlar içinde bulunan, sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sigara içmeyen 19 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerden bir kez kan alındı.

3.2. YÖNTEM

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kanlar , +4 ºC'de 10 dakika 3000 rpm' de santrifüj edildi. Ayrılan plazma ve serumlar, -70 ºC' de saklandı.

3.2.1.Rutin Biyokimya Analizleri

Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinde, TG, TC, HDL-C ve LDL-C düzeyleri ile tam kan sayımı analizleri yapıldı. Bu analizler, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'ndaki, Architect 16000 marka otoanalizörde ve Siemens marka tam kan sayımı cihazında uygun ticari kitler kullanılarak yapıldı.

3.2.2. Osteoprotegerin Ölçümü

OPG düzeyi, ADIPOBIOSCIENCE marka (Katalog No: SK00762-01) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip

Metodun prensibi, kantitatif sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine, önce işaretsiz antijen (numune), daha sonra işaretli antijen ardışık olarak eklenir. İşaretli ve işaretsiz antijen, antikorun bağlanma bölgesi için yarışırlar. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur.

Reaktifler

- Yıkama tamponu
- OPG Standardı: Liyofilize haldeki standart, dilusyon tamponu ile dilue edilerek 62.5, 125, 250, 500, 1000 pg/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Detection Antibody: Liyofilize haldeki antikor çalışma öncesi dilusyon tamponu ile dilue edilerek hazırlandı.

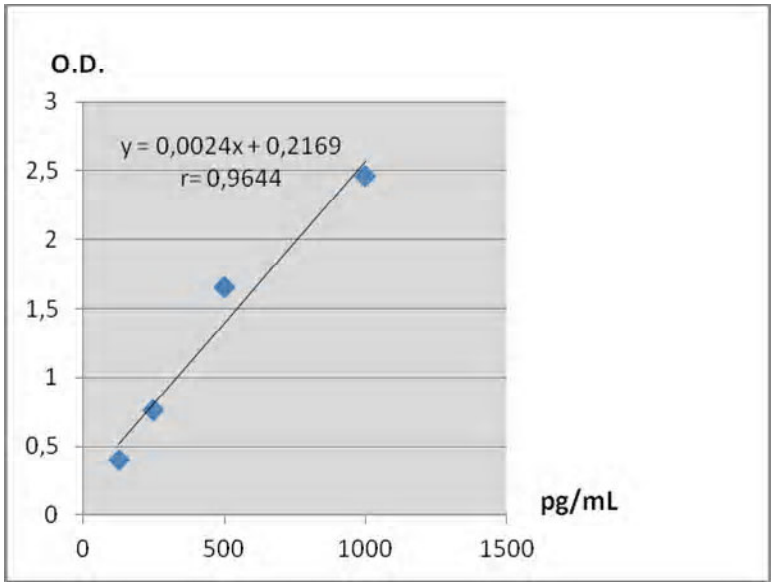
- Streptavidin-HRP Konjugatı: Liyofilize haldeki konjugat dilusyon tampon ile dilue edilerek hazırlandı.
- Substrat solusyonu
- Stop solusyonu

Çalışma

Tablo 3.1. OPG aktivitesi çalışma prosedürü

	Standart	**Numune**	**Kör**
Dilusyon tamponu	-	-	100 µL
Standart	100 µL	-	
Numune	-	100 µL	
Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. 4 defa yıkandı.			
Detection Antibody	100 µL	100 µL	100 µL
Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildikten sonra, her bir kuyucuk yıkama tamponu ile, 4 kere yıkandı.			
Streptavidin-HRP konjugatı	100 µL	100 µL	100 µL
Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildikten sonra, her bir kuyucuk yıkama tamponu ile, 4 kere yıkandı.			
Substrat solusyonu	100 µL	100 µL	100 µL
30-45 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.			
Stop solusyonu	100 µL	100 µL	100 µL
30 dakika içerisinde 450 nm' de okundu.			

OPG standart grafiği yardımıyla numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu bilgisayarda hesaplandı. OPG seviyeleri, pg/mL olarak verildi.



Şekil 3.1. OPG standart grafiği

3.2.3. TRAP-5b Ölçümü

TRAP-5b ölçümü QUIDEL marka (REF 8036) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip

Metodun prensibi, immun yakalayıcı enzim ölçüm esasına dayanır. Serumdaki inaktif TRAP-5b fragmanları aktif TRAP-5b tespitinde interferansa neden olabileceğinden, TRAP-5b ölçümleri Trk49 ve Trk62 isimli iki farklı monoklonal antikor kullanılarak yapılır. İnaktif TRAP-5b fragmanlarına karşı yüksek oranda spesifik olan Trk49, bu fragmanlara bağlanarak, Trk62'nin numunedeki aktif TRAP-5b'ye bağlanmasını kolaylaştırır. İnkübasyon sonrası aktif TRAP-5b'ye bağlanmamış maddeler yıkama ile uzaklaştırılır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 405 nm'de okunur.

Reaktifler:

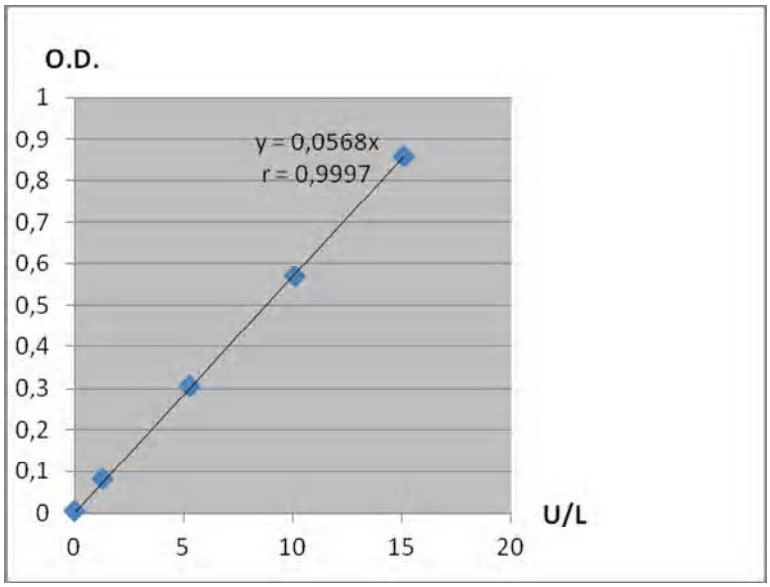
- Yıkama tamponu
- Numune seyreltici
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, deiyonize su ile dilue edilerek hazırlandı.
- Substrat solusyonu
- Stop solusyonu

Tablo 3.2. TRAP-5b aktivitesi çalışma prosedürü

	Standart	**Numune**
Standart	50 µL	-
Numune	-	50 µL
18-28 ºC'de 60 dakika inkübe edildikten sonra 3 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	100 µL	100 µL
37 ºC'de 60 dakika inkübe edildi.		
Stop solusyonu	50 µL	50 µL
405 nm de okundu.		

Çalışma

TRAP-5b standart grafiği yardımıyla numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı. TRAP-5b seviyeleri, U/L olarak verildi.



Şekil 3.2: TRAP-5b standart grafiği

3.2.4. RANKL Ölçümü

RANKL (Total) düzeyi, BIOVENDOR marka (Katalog No: RD193004200R) ELISA kiti ile yapıldı

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine işaretsiz antijen (numune) eklenir. 16-20 saat inkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur.

Reaktifler

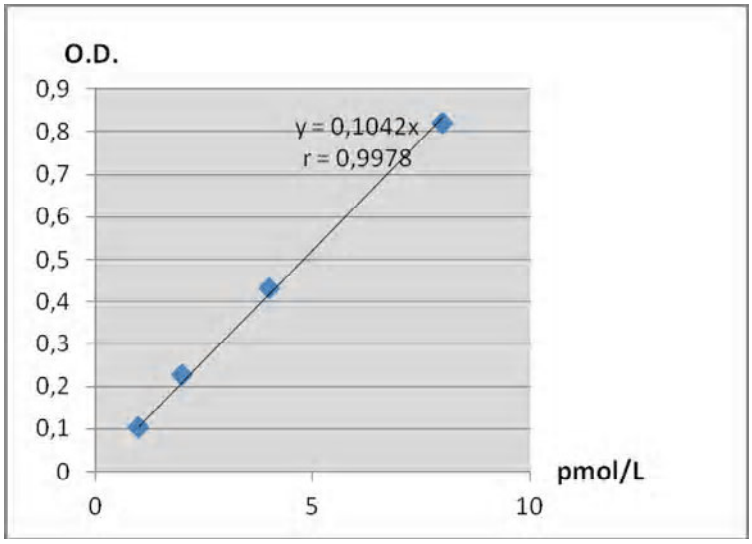
- Yıkama solusyonu
- Dilüsyon tamponu
- Biotin işaretli antikorlar
- Sreptavidin-HRP konjugatı
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, dilüsyon tamponu ile uygun oranlarda dilue edilerek, 0.5, 1, 2, 4, 8 pmol/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Substrat solusyonu
- Stop solusyonu

Tablo 3.3. RANKL aktivitesi çalışma prosedürü

	Standart	**Numune**
Standart	100 µL	-
Numune	-	100 µL
2-8 ºC'de, 16-20 saat, 300 rpm' de inkübe edildikten sonra yıkama solusyonu ile 5 defa yıkandı.		
Biyotin işaretli antikor	100 µL	100 µL
1 saat oda sıcaklığında 300 rpm de inkübe edildi. Yıkama solusyonu ile 5 defa yıkama yapıldı.		
Streptavidin- HRP konjugatı	100 µL	100 µL
1 saat oda sıcaklığında ve 300 rpm'de inkübe edildikten sonra yıkama solusyonu ile 5 defa yıkandı.		
Substrat solusyonu	100 µL	100 µL
25 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.		
Stop solusyonu	100 µL	100 µL
450 nm dalga boyunda okundu.		

Çalışma

RANKL standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı. RANKL seviyeleri, pmol/L olarak verildi.



Şekil 3.3. RANKL standart grafiği

3.2.5. KATEPSİN K Ölçümü

Katepsin K düzeyi, CUSABIO marka (Katalog No: CSB-E09438h) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine işaretsiz antijen (numune) eklenir. İnkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur.

Reaktifler

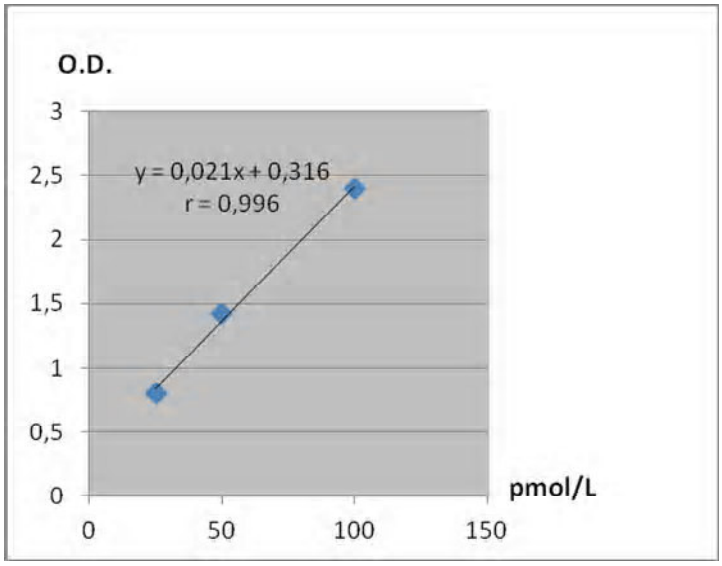
- Yıkama Tamponu
- Biyotin işaretli antikor: Çalışma öncesinde biyotin antikoru dilüenti ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlandı.
- Streptavidin-HRP konjugat: Çalışma öncesinde Streptavidin-HRP konjugat dilüenti ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlandı.
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, standart dilüenti ile dilüe edilerek 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 pmol/L konsantrasyonlarında standart seriler hazırlandı.

Tablo 3.4. Katepsin K aktivitesi çalışma prosedürü

	Standart	**Numune**
Standart	100 µL	-
Numune	-	100 µL
37ºC'de 2 saat inkübe edildikten sonra sıvı kalmayacak şekilde yıkandı.		
Biyotin işaretli antikor	100 µL	100 µL
37ºC'de 1 saat inkübe edildikten sonra 3 kez yıkandı.		
Streptavidin-HRP konjugat	100 µL	100 µL
37 ºC' de 1 saat inkübe edildikten sonra 3 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	90 µL	90 µL
37 ºC'de ,15-30 dakika, karanlıkta inkübe edildi.		
Stop solusyonu	50 µL	50 µL
30 dakika içinde 450 nm dalga boyunda okundu.		

Çalışma

Human katepsin K standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı. Katepsin K seviyeleri, pmol/L olarak verildi.



Şekil 3.4. Katepsin K standart grafiği

3.2.6. MMP-3 Ölçümü

MMP-3 ölçümü, eBioscience marka (Katalog No: BMS-2014/2) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine işaretsiz antijen (numune) eklenir. İnkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur.

Reaktifler

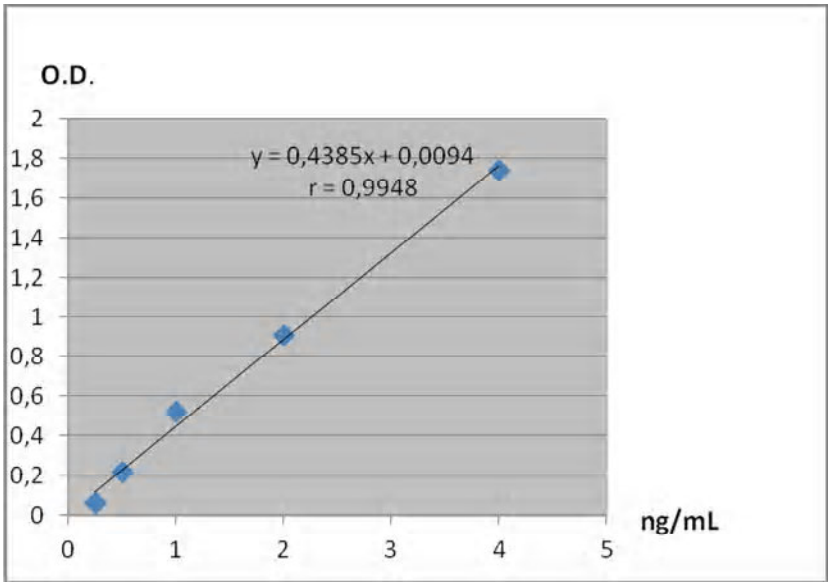
- Yıkama Tamponu
- Çalışma tamponu
- Detection Antibody: Detection antibody karışımı deney tamponu ile 1:100 oranında dilue edilerek hazırlandı.
- Standartlar: Liyofilize haldeki standart, distile su ile dilue edilerek 0.06, 0.13, 0.25, 0.5, 1, 2 ,4 ng/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.

Tablo 3.5. MMP-3 aktivitesi çalışma prosedürü

	Standart	**Numune**
Standart	100µL	-
Numune	-	100µL
Çalışma tampon	-	-
Oda sıcaklığında 2 saat 300 rpm' de inkübe edildikten sonra 4 kez yıkandı.		
Detection Antibody	100µL	100µL
Oda sıcaklığında 1 saat 300 rpm' de inkübe edildikten sonra 4 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	100µL	100µL
Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 4 kez yıkandı.		
Stop solusyonu	100 µL	100 µL
450 nm dalga boyunda okundu.		

Çalışma

Human MMP-3 standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı. MMP-3 seviyeleri ng/mL olarak verildi.



Şekil 3.5. MMP-3 standart grafiği

3.2.7. TNF-α Ölçümü

TNF-α düzeyi, AVIBION marka (Katalog No: TNFa021) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip

Metodun prensibi, sandviç enzim immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarında bulunan antikor üzerine işaretsiz antijen (numune) eklenir. İnkübe edilir ve yıkanır. Daha sonra işaretli antijen eklenerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur.

Reaktifler

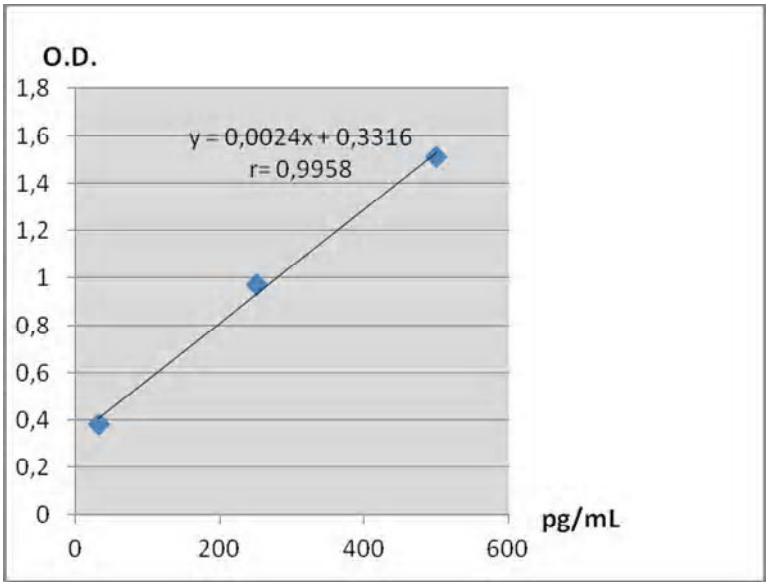
- Standartlar: Liyofilize haldeki standartlar, numune dilüenti ile dilüe edilerek 15.6, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 pg/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Yıkama tamponu
- Biyotin işaretli antikor
- Streptavidin-HRP konjugat

Tablo 3.6. TNF-α aktivitesi çalışma prosedürü

	Standart	**Numune**
Standart	50 µL	-
Numune	-	50 µL
Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildikten sonra 5 kez yıkandı.		
Biyotin işaretli antikor	50 µL	50 µL
Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 5 kez yıkandı.		
Streptavidin-HRP konjugat	50 µL	50 µL
Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 5 kez yıkandı.		
Substrat solusyonu	50 µL	50 µL
Oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.		
Stop solusyonu	25 µL	25 µL
450 nm dalga boyunda okundu.		

Çalışma

Human TNF-α standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı. TNF-α seviyeleri pg/mL olarak verildi.



Şekil 3.6. TNF-α standart grafiği

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler, SPSS 15.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler nonparametrik testlerle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren test parametreleri için ise parametrik testler yapıldı. RA ve kontrol grubundan elde edilen biyolojik materyalde çalışılan parametrelerin karşılaştırılmasında normal dağılan testler için Bağımsız İki Örnek *t* testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney *U* testi yapıldı. Korelasyon analizi Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş, kilo, boy, vücut kütle indeksi (VKİ) bulguları Tablo 4.1'de gösterildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun, yaş, kilo, boy, VKİ bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	**Hasta Grubu (n:30)**	**Kontrol Grubu (n:19)**	***p***
Yaş (yıl)	51.67±10.84	49.58±10.19	0.505
Kilo (kg)	72.00±14.95	67.72±11.13	0.299
Boy (cm)	164.00±0.10	162.58±0.07	0.584
VKİ (kg/m^2)	25.90 (22.94-27.99)	24.46 (22.86-29.40)	0.805

Hasta ve kontrol grubunun CBC değerleri ve lipid parametreleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun Hb değeri kontrole göre anlamlı olarak düşük bulunurken (p<0.05), diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun, CBC değerleri ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	**Hasta Grubu (n:30)**	**Kontrol Grubu (n:19)**	***p***
WBC (10^3/µL)	7.41(6.51-8.71)	6.77(5.94-8.41)	0.325
Hb (g/dL)	12.48±1.78	14.61±1.79	**0.001**
PLT (10^3/µL)	299.50 (237.75-353.25)	278.00 (244.00-323.00)	0.291
TC (mg/dL)	181.57±33.72	194.37±29.17	0.180
LDL-C (mg/dL)	102.99±27.92	115.65±25.15	0.115
TG (mg/dL)	117.50 (78.75-161.75)	128.00 (69.00-181.00)	0.790
HDL-C (mg/dL)	52.30±13.00	50.68±10.57	0.652

Hasta ve grubunun biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında, hasta grubunda ALP, ESH, CRP, AST, ALT, RF değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	**Hasta Grubu (n:30)**	**Kontrol Grubu (n:19)**	***p***
ALP (U/L)	95.50 (80.25-119.75)	57.00 (48.00-97.00)	**0.004**
BUN (mg/dL)	15.00 (10.75-17.00)	12.00 (9.00-15.00)	0.066
Cr (mg/dL)	0.66 (0.60-0.84)	0.69 (0.66-0.80)	0.472
GLUKOZ (mg/dL)	83.00 (76.00-101.25)	85.00 (82.00-90.00)	0.926
ESH (mm/saat)	31.50 (19.00-63.00)	3.00 (2.00-8.00)	**0.001**
CRP (mg/L)	10.78 (3.34-26.00)	3.34 (3.34-3.34)	**0.002**
RF (IU/mL)	40.70 (10.60-65.53)	10.40 (10.40-10.40)	**0.001**
AST (U/L)	22.27±8.39	15.42±3.85	**0.001**
ALT (U/L)	22.77±9.52	14.95±5.33	**0.001**
TP (g/dL)	7.39±0.65	7.16±0.50	0.209
ALBUMİN (g/dL)	4.20 (4.00-4.33)	4.30 (4.10-4.60)	0.196

Hasta ve kontrol grubunun OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, katepsin K, TNF-α, değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun OPG, RANKL, TNF-α, MMP-3, katepsin K değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP5b, katepsin K, TNF-α, değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	**Hasta Grubu (n:30)**	**Kontrol Grubu (n:19)**	***p***
OPG (pg/mL)	1716.88 (1372.60-2277.81)	765.83 (529.38-868.44)	**0.001**
RANKL (pmol/L)	2.78 (1.42-6.30)	1.83 (0.77-2.63)	**0.035**
MMP-3 (ng/mL)	45.64 (19.36-52.15)	8.95 (3.71-14.56)	**0.001**
TRAP-5b (U/L)	2.23±0.97	2.80±1.01	0.065
Katepsin K (pmol/L)	228.77 (136.81-331.05)	80.95 (70.63-118.65)	**0.001**
TNF-α (pg/mL)	154.67 (106.92-220.75)	103.33 (70.00-140.33)	**0.002**

Aktif ve inaktif hasta grubunun yaş, kilo, boy, VKİ bulguları karşılaştırıldığında, aktif hasta grubunun yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilirken ($p<0.05$), diğer bulgular arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Aktif ve inaktif hasta grubunun, yaş, kilo, boy, VKİ bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	**Aktif Hasta Grubu (n:21)**	**İnaktif Hasta Grubu (n:9)**	***p***
Yaş (yıl)	54.29±9.98	45.56±10.80	**0.041**
Kilo (kg)	73.05±15.69	69.56±13.62	0.567
Boy (cm)	163.38±9.79	165.44±10.29	0.606
VKİ (kg/m^2)	25.39 (22.85-31.05)	26.81 (23.26-27.14)	0.790

Aktif ve inaktif hasta grubu arasında CBC değerleri ve lipid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Aktif ve inaktif hasta grubunun, CBC değerleri ile lipid parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	**Aktif Hasta Grubu (n:21)**	**İnaktif Hasta Grubu (n:9)**	***p***
WBC (10^3/µL)	7.60 (6.62-8.87)	6.54 (5.92-8.06)	0.104
Hb (g/dL)	12.30 (10.80-13.10)	13.00 (12.25-14.20)	0.137
PLT (10^3/µL)	316.00 (270.50-397.50)	245.00 (234.00-336.50)	0.150
TC (mg/dL)	106.19±25.88	95.50±32.59	0.345
LDL-C (mg/dL)	122.00 (82.00-167.50)	95.00 (76.00-144.00)	0.326
TG (mg/dL)	49.75±11.75	58.26±14.52	0.101
HDL-C (mg/dL)	181.95±31.66	180.67±40.18	0.926

Aktif ve inaktif hasta grubunun biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında, aktif hasta grubunda ESH, CRP, glukoz değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenirken ($p<0.05$), diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Aktif ve inaktif hasta grubunun, biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	**Aktif Hasta Grubu (n:21)**	**İnaktif Hasta Grubu (n:9)**	***p***
ALP (U/L)	104.00 (87.00-122.00)	82.00 (65.00-106.00)	0.050
BUN (mg/dL)	16.00 (12.50-20.50)	11.00 (8.00-15.50)	0.050
Cr (mg/dL)	0.68 (0.61-0.94)	0.66 (0.55-0.78)	0.326
GLUKOZ (mg/dL)	88.00 (78.50-122.00)	79.00 (72.50-82.00)	**0.022**
ESH (mm/saat)	53.00 (29.50-81.00)	13.00 (11.00-19.00)	**0.001**
CRP (mg/L)	20.60 (6.1933.15)	3.34 (3.30-4.46)	**0.001**
RF (IU/mL)	41.40 (12.70-140.55)	21.70 (10.60-47.50)	0.209
AST (U/L)	21.00 (19.00-27.50)	21.00 (15.00-25.50)	0.504
ALT (U/L)	22.29±9.45	23.89±10.18	0.680
TP (g/dL)	7.40±0.65	7.36±0.69	0.867
ALBUMİN (g/dL)	4.20 (4.00-4.30)	4.30 (4.10-4.60)	0.104

Aktif ve inaktif hasta grubunun OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, katepsin K, TNF-α değerleri karşılaştırıldığında, aktif hasta grubunun OPG ve MMP-3 değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Aktif ve inaktif hasta grubunun, OPG, RANKL, MMP-3, TRAP-5b, katepsin K, TNF-α değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	**Aktif Hasta Grubu (n:21)**	**İnaktif Hasta Grubu (n:9)**	***p***
OPG (pg/mL)	1833(1555.42-2462.71)	1358.54 (872.08-1742.92)	**0.032**
RANKL (pmol/L)	2.76 (1.41-4.75)	2.84 (1.02-7.25)	0.962
MMP-3 (ng/mL)	43.37±17.92	27.07±18.37	**0.031**
TRAP-5b (U/L)	2.10±1.01	2.56±0.82	0.263
Katepsin K (pmol/L)	235.71 (154.96-354.76)	132.94 (94.84-292.66)	0.056
TNF-α (pg/mL)	152.00 (108.17-210.00)	184.33 (92.00-316.83)	0.965

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizi sonucu ana parametrelerimiz arasında korelasyon bulunmadı. Kontrol grubunda yapılan korelasyon analizi sonucunda ise ana parametrelerimiz arasında korelasyon bulunmadı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmamızda romatoid artritli hastalarda osteolitik ve antiosteolitik etkiye neden olan çeşitli faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık. RA hasta grubumuz aktif ve inaktif hasta grubundan oluşmaktaydı.

Romatoid artritin eklemlerin sinoviyal membranlarında kronik inflamasyonla karakterize olduğu düşünülmektedir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar üzerinde durulmaktadır. Hastalığın kesin etiyolojisi bilinmemesine rağmen RA'nın ilerlemesinde ve oluşmasında genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (112).

RA, inflamatuar hücre infiltrasyonu, sinoviyal dokuda hiperplazi, kıkırdak ve kemikte yıkım ile karakterize kronik sistemik inflamatuar bir hastalıktır (113). Genetik, çevresel, hormonal, infeksiyöz etkenler ve otoimmünite pek çok çalışmada üzerinde en çok durulmuş olası nedenleri olarak bildirilmektedir (31).

RA'da kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, hemotolojik ve infeksiyöz hastalıklar nedeniyle ölüm riskinin artmış olduğunu gösteren yayınlar bildirilmektedir (101).

RANKL osteoblastlar ve olgunlaşmamış öncülleri, T lenfositler, B lenfositler ve megakaryositler de dahil olmak üzere çeşitli kemik hücreleri tarafından salgılanan TNF ile ilişkili bir sitokindir (102). Osteoblastlar tarafından üretilen RANKL, preosteoklast yüzeyindeki RANK'a bağlanarak osteoklastik farklılaşmayı sağlar. OPG ise RANKL'a

bağlanarak RANK/RANKL etkileşimini bloke eder. Böylece OPG'nin osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu engellediği düşünülmektedir (102).

Bu çalışmamızda RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre RANKL aktivitesini yüksek bulduk. Ayrıca RANKL aktivitesinde aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna gore anlamlı fark bulunmamıştır. Oelzner et al. (114) çalışmalarında bizim çalışmamızda olduğu gibi RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre RANKL seviyesini yüksek bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise Ellabban et al. (115) da çalışmalarında bizimle aynı sonuca varmışlardır. Yapılan literatür taraması sonucunda bizim çalışmamızdan farklı sonuca ulaşılan makaleye rastlanmamıştır. Artmış kemik yıkımı ile sonuçlanan osteoklast farklılaşması, aktivasyonu ve sağ kalımı osteoblastik hücreler tarafından RANKL'ın üretimini arttırdığından (102) RANKL seviyesinin yükseldiğini düşünmekteyiz.

OPG osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri gibi çeşitli mezenşimal kaynaklı hücreler tarafından salgılanan çözünür bir glikoproteindir (102). OPG, TNF reseptörleri süper ailesinin bir üyesi olup TNFR süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez.

OPG, RANKL için yalancı reseptör görevi görür ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. OPG, osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. OPG RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL'ın kemik rezorpsiyonunu oluşturamadığı bildirilmiştir (73).

Bu çalışmamızda RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre OPG aktivitesini yüksek bulduk. Ayrıca OPG aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalarda da OPG seviyesinin yüksek pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (114). Xue et al. (121) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise OPG seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Biz OPG seviyesindeki yükselmenin RANKL seviyesindeki yükselmeyi kompensatuar olarak gelişebileceğini düşündük.

RA'lı hastalarda yapılan klinik çalışmaların sonuçları TNF'nin önemini daha fazla vurgulamaktadır (116). Çeşitli inflamatuar hücreler arasında periferik kan monositleri IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinleri üretme kapasitesine sahiptir (117).

TNF-α oksidatif stres veya endotoksin gibi bir uyarı sonrasında makrofajlar tarafından üretilir. İlave olarak TNF-α hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak, onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olarak akut faz yanıtının alevlenmesini sağladığı bildirilmektedir (118).

Bu çalışmamızda RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre TNF-α aktivitesini yüksek bulduk. Ayrıca TNF-α seviyesinde aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre fark bulunamıştır. Zwerina et al. (119) yaptıkları bir çalışmada TNF-α seviyesinin yüksek pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bizimle farklı sonuç bulunan bir çalışmaya rastlanmamıştır. TNF, inflamasyon düzenlenmesinde üretilen güçlü osteoklastojenik sitokinlerden biridir ve stromal/osteoblast hücrelerin yüzeyindeki RANKL'ın ifadesini indükleyebilir. Bu nedenle RANKL seviyesindeki artış ile birlikte TNF-α seviyesinde artış olabileceği düşünmekteyiz.

Matriks metalloproteinazlar (MMP), çinko bağımlı endopeptidazlardır, normal biyolojik fonksiyonlar için gereklidirler ve birçok patolojik olaya katılırlar (2). MMP'lerin ekspresyonunu iyi karakterize proinflamatuar kemokinler, TNF-α, IL-1 ve lipopolisakkaritler tarafından düzenlenir. MMP-3 (stromelysin 1), proteoglikan ve fibronektin gibi kıkırdak matriks bileşenlerine karşı aktiftir ve pro-MMP'leri etkinleştirebildiği düşünülmektedir. MMP'lerin ekstraselüler matriks dağılımına ve üretimine dahil edildiği bildirilmektedir (120).

Bu çalışmamızda RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre MMP-3 aktivitesini yüksek bulduk. Ayrıca MMP-3 aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Nah et al. (2) yaptıkları bir çalışmada romatoid artritli hastalarda MMP-3 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek çıktığını belirtmişlerdir. Bunun nedeni MMP'lerin kıkırdak, kemik, sinovial sıvı ve etrafındaki yumuşak dokuların rezorpsiyonunda anahtar arabulucu olarak hareket eden, RA'daki önemli matriks bozucu enzim olmasından kaynaklıyor olabilir (2). MMP-3 seviyesinin aktif hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunması, MMP-3'ün RA'lı hastalarda aktif ve inaktif ayrımında etkin rol oynadığını düşündürmektedir.

Katepsin K, osteoklastların proteolitik aktivitesini oluşturan bir proteazdır. Sinovit ve kıkırdak yıkımının katepsin K seviyesi artmış transgenik farelerde görüldüğü bildirilmektedir (120).

Katepsin K, lizozomların aktif bölgesinde ve lizozomların fonksiyonlarında sistein içermesinden dolayı lizozomal sistein katepsin K olarak da adlandırılır. Çoğu lizozomal sistein proteazlar gibi inaktif proenzim olarak sentezlenir. Katepsin K; osteoklastlarda önemli seviyede; kalp, akciğer, iskelet kası, kolon, yumurtalık ve plasentada düşük seviyede salınır (121). Osteoprotegerinin kemik erimesinde yer alan ana enzim katepsin K salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (122).

Bu çalışmamızda RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre katepsin K aktivitesini yüksek bulduk. Ayrıca katepsin K aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Skoumal et al. (122) yaptıkları çalışmada romatoid artritli hastalarda katepsin K seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek çıktığı belirtilmiştir. Skoumal et al. (123) yaptıkları bir başka çalışmada ise yine aynı sonuca varmışlardır. Bu çalışmaların sonuçları bizi destekler niteliktedir. Katepsin K, kemik rezorpsiyonunda merkezi bir rol oynayan osteoklastların bilinen bir bileşenidir (124). Osteoklastlarda katepsin K tip I kollojen, osteopontin ve osteonektin gibi kemik matriks proteinlerinin bozulmasından sorumludur (121). Bu nedenle katepsin K seviyesinde bir artışın meydana gelebileceğini düşünmekteyiz.

Tip 5 asit fosfataz olarak da bilinen TRAP, öncelikle monosit-makrofaj soyunun hücreleri tarafından salgılanan demir içeren bir glikoproteindir. İnsan serumu TRAP'ın 2 izoformunu içerir; TRAP-5a ve TRAP-5b. TRAP-5b'nin osteoklastik olduğu bildirilmiştir (125).

TRAP kemik rezorpsiyonunda osteoklastlar, inflamatuar makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından yüksek miktarda salınan bir enzimdir. TRAP-5a makrofajlar ve dendritik hücrelerden, TRAP-5b osteoklastlardan türetilir. Son veriler TRAP-5b'nin kemik rezorpsiyonu ve osteoklastların belirteci olduğunu ve serum TRAP-5a'nın inflamatuar şartların bir belirteci olarak faydalı olduğunu göstermiştir (126). Çeşitli avantajları arasında, serum TRAP-5b aktivitesi düşük varyasyona sahiptir ve TRAP-5b'nin seviyesi beslenmeden etkilenmez, serum örnekleri günün herhangi bir zamanında toplanmış olabilir (127).

Bu çalışmamızda RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre TRAP-5b aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Ayrıca TRAP-5b de aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre istatiksel fark bulunamadı. Yapılan literatür taramasında TRAP-5b seviyesinin yüksek olduğu makaleye rastlanmamıştır. Bunun nedenini TRAP-

5b aktivitesinin düşük diürnal değişikliğe sahip olması, onun seviyesinin beslenmeden etkilenmemesi ve dolaşımda birikme yapmamasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak bu tez araştırmasında, romatoid artritli hastalarda RANKL, OPG, TNF-α, MMP-3, katepsin K aktivitelerinin yüksek bulunması, bu parametrelerin bu hastalıkla ilgili önemli belirteçler olduğunu göstermektedir. İlerleyen zamanlarda bu parametrelerin kullanımının yaygınlaşması ile önemli bir halk sağlığı sorunu olan RA'nın tanısının erken konulabilmesi, etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve etiyolojisinin açıklanması açısından büyük yarar sağlayacağını düşündürdü. OPG, RANK ve RANKL'ın kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan bazı hastalıkların tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların gelecek için umut vaat edeceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Ho T-Y, Santora K, Chen JC, Frankshun A-L, Bagnell CA. Effects of relaxin and estrogens on bone remodeling markers, receptor activator of NK-kB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG), in rat adjuvant-induced arthritis. Bone 2011; 48: 1346-1353.
2. Nah S-S, Ha E, Mun SH, Won H-J and Chung J-H. Effects of melittin on the production of matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-3 in rheumatoid arthritic fibroblast-like synoviocytes. J Pharmacol Sci 2008; 106: 162-166.
3. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, RANK ve RANK Ligandı. Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem) 2007; 32: 178–184
4. Pettit AR , Walsh NC , Manning C , Goldring SR and Gravallese EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006; 45: 1068-1076.
5. Patrice EP, Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K and Marceau A-A. Differential expression of RANK, RANKL and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. Arthritis Research & Therapy 2007; 9: R65-R76.
6. Hofbeur LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoproteogerin /RANK/RANKL system for bone and vasculer diseases. 2004; 92: 490-495.

7. Warren SB, Lui LB, Cumming SR. Associations of serum osteoproteogerin leves with Diabetes, Stroke, Bone Densitiy Fractures and Mortality in Enderly Women. JCEM 2001; 86: 631-637.

8. Stejskal D, Bartek J, Pastorkova R, et al. Osteoproteogerin, RANKL, RANK. Biomed. Papers 2002; 145: 61-64.

9. Diehl MA, Li PZ, Lin YH, Yang QS. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatits. Gut 2005; 54: 303-306.

10. Motyckova G, Fisher DE. Pycnodysostosis: Role and regulation of Cathepsin K in osteoclast function and human disease. Current Molecular Medicine 2002; 2: 407-421.

11. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by Cathepsin K deficiency. Science 1996; 273: 1236-1238.

12. Hallen JM, Alatalo SL, Suominen H, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density. Calcif Tissue Int 2002; 71: 20-25.

13. Wu Y, Janckila AJ, Ku CH, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatese-5b activity as a prognostic marker of survival in breast cancer with bone metastasis. BMC Cancer 2010; 10: 158-166.

14. Aydil S. Osteoporozda egzersiz programının solunum fonksiyonlarina ve yaşam kalitesine etkisi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı, İstanbul 70.Yıl Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Eğitim Ve Araştirma Hastanesi, İstanbul 2005: 1-109

15. Holber P. Rheumatoid arthritis: history (2. baskı), Klippel JH, Dieppe PS (eds) Mosby, London, Rheumatology, 1998.

16. Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis: Arthritis and alied conditions (12. Baskı), Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). Lea and Febiger, Pennsylvania, 1993: 723-736.

17. Schellekens GA, de Jong BA, Van den Hoogen FH, Van de Putte LB, Van verooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinanats recognized by rheumatoid arthritis-spesific autoantibodies. J. Clin İnvest 1998; 101: 273-281.

18. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and markers for evaluation of rheumatoid arthritis. J. Clin Lab. Anal 2002; 14: 305-313.

19. Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van den Hoogen FH, Van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: Spescificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res 2002; 4: 87-93.

20. Christopher, JE. Immunological therapies for rheumatoid arthritis. British Medical Bulletin 2005; 73: 71–82.

21. Top C, Yılmaz B, Keskin Ö ve ark. Romatoid artiritli hastalarda serum interlökin-1α düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 28: 81-84.

22. Akar S, Akkoç N. Romatoid artrit epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Scı 2006; 2: 46-51.

23. Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VE. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2006; 5: 101-110.

24. Wolheim FA. Rheumatoid arthritis – the clinical Picture, In: Oxford textbook of Rheumatology, Isenbenberg DA (edt). 1998: p1004.

25. Ertenli S. Yaşlılık ve romatoid artrit, V. Ege Romatoloji Günleri: Yaşlılık ve Romatizmal Hastalıklar Kongre Kitabı, s 51-58, 1999.

26. Wildier RL. Rheumatoid arthritis, epidemiology, pathology and pathogenesis, In: Primer on the Rheumatic Diseases, Schumcher RH (edt). Arthritis Foundation, Atlanta, 1993: p86-89.

27. Dugowson CE, Koepsal TD, Voigth LF, et al. Rheumatoid arthritis in women: incidence rate in group-health cooperative. Arthritis Rheum 1991; 34: 1502-1507.

28. Harris E. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis, In: Textbook of Rheumatology (ed 5), Kelley WN HE, Ruddy S, Sledge CB (eds), Philadelphia, WB Saunders Company, 1997: p833-874.

29. Seçkin B, Başaran P. Romatoid artritin etyoloji ve patogenezi (7. Baskı), Harris ED, Budd CR, Frestein GS (eds), çeviri editörü: Arasıl T, Kelley Romatoloji Ankara Güneş Kitabevi, 2006: 996-1042.

30. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Harrison's principles of internal medicine (16th ed), Braunwald E, Fauci A, Isslebacher K, Kasper D, Hauser S, Longo D (eds), McGraw- Hill, 2004: 1968-1977.
31. James R. Rheumatoid Arthritis. In: Cecil Textbook of Medicine (23th ed) Goldman L, Ausiello D (eds), Philadelphia, Saunders, 2007: 2003-2014.
32. Carty SM, Snowden N and Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2004; 63: 46-49.
33. Felson TD. Epidemiology of the rheumatoic diseases. In: Arthritis and Allied Conditions, Mc Carty DJ, Kopman WJ (eds), Lea and Febiger, Philladelphia, 1993: p17-49.
34. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu, Cilt: 2, Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (eds), Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi Ltd Sti, Ankara, 2000: 1549-1576.
35. Gümüşdiş G. Romatoid artrit, In: Klinik Romatoloji, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds), İstanbul, Deniz Matbaası, 1999: p269-278.
36. Aho K, Heliovaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. Ann Med 2004; 36: 242-251.
37. Richard N. Mitchell. İmmün Bozukluklar (7.baskı), Çeviri editörü: Erez S, Robbins Temel Patoloji Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003: 103-164.
38. Hamuryudan V. Romatoid artrit, Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi, 19-29, 2003.
39. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid arthritis, In: Manuel of rheumatolagy and outpatient orthopedic disorders (Fourth Ed), Paget SA, Gibofsky A, Beary JF (eds), Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: p192-229.
40. Haris ED Jr. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Kelley's Textbook of Rheumatology (Sixth ed), Ruddy S, Haris ED Jr, Sledge Js (eds), W.B. Saunders, Pennsylvania, 2001: p1001-1022.
41. Süreyya E. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu, Cilt 2, Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Güneş kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2000: 1549-1576.

42. Yalçın P. Romatoid Artritin Klinik Özellileri (7.baskı), Harris ED, Budd CR, Frestein GS (eds), çeviri editörü: Arasıl T, Kelley Romatoloji, Ankara Güneş Kitabevi, 2006: 1043-1078.
43. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları, Romatoid Artrit, Ertem Matbaası, İstanbul, 2003: 2702-2713.
44. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid artrit kliniği. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 12-17.
45. Gögüs F. Romatoid artritte klinik ve laboratuvar bulgular. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi, Göksoy T (edt), Yüce reklam/yayım/dagıtım A.Ş. İstanbul, 2002: 436-449.
46. Korn JH. Romatoid Artrit, In: Cecil essentials of medicine (5th ed), Andreoli TE, Carpenter CCJ (eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002: p 673-77.
47. O'dell JR. Rheumatoid arthritis: the clinical picture. Arthritis and Allied Conditions Textbook of Rheumatology, Koopman WJ (edt), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001: 1153-1186.
48. Luthra HS. Extraarticular rheumatoid arthritis. Arthritis and allied conditions textbook of rheumatology, Koopman WJ (edt), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001: 1187-1201.
49. Wollheim AF. Rheumatoid arthritis the clinical picture. Oxford textbook of rheumatology (4th ed), Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds), Oxford Universty Press, Atlanta, 1998: 1004–1031.
50. Edward D. Harris Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis, In: Kelly's Textbook of Rheumatology (6th ed), Ruddy S, Harris E, Sledge C (eds), WB. Saunders, Philadelphia, PA, 2001: 967-1000.
51. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981; 21: 1308-1315.
52. Hazes JM, Hayton R, Burt J, Silman AJ. Consistency of morning stiffness: an analysis of diary data. J Rheumatol 1994; 33: 562-565.
53. Fuchs AH, Sergent JS. Rheumatoid Arthritis: The clinical picture In: Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology, Koopman WJ (Ed), Baltimore, Williams & Wilkins, 1997: 1041-1070.

54. Mallya RK, De Beer FC, Berry H, Hamilton ED, et al. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. J Rheumatol 1982; 9: 224-228.
55. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1994; 24: 91-104.
56. Ertenli İ (edt). Prospect Tıp Dergisi. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003; 5: 3.
57. Staikova ND, Kuzmanova SI, Solakov PT. Serologic markers of early rheumatoid arthritis. Folia Med (Plovdiv). 2003; 45: 35-42.
58. Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. Arthritis Res. 2002; 4: S1-5.
59. Kiper S. Romatoid artritli hastalarda uyku kalitesinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar 2008: 129.
60. Amen PC, Edwothy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatisim Association 1987 criteria fort he classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988; 31: 315-324.
61. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley's Textbook of Rheumatology (6th ed), S Ruddy et al.(eds), WB. Saunders, Philadelphia, 2001; 921-1000.
62. Van der Heijde DM, Van Leeuwen MA, Van Riel PL, et al: Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35: 26-34.
63. Mc Carty D. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Arthritis and Allied Conditions, Mc Carty DJ, Kopman WJ (eds), Lea and Febiger, Philladelphia, 1993: p877-886.
64. Lyngverg KK, Ronsing BU, Nawrocki A, et al. Safe and effective isokinetic knee extension training in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1994; 37: 623-628.
65. Gül AG, Yavuz KS. Romatoid Artrit eklem bulguları, Hamuryudan(ed), Romatoid artrit, MD yayıncılık, Ankara, 2002: 16-19.
66. American college of rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines fort he Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update, Arthritis Rheum 2002; 46: 328-346.

67. Simon LS, Yocum D. New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 39: 36-42.
68. Williams HJ. Rheumatoid arhritis, treatment. In: Primer on the Rheumatic Diseases, Schumacher RH (edt). Arthritis Foundation, Atlanta, 1993: p96-99.
69. Kayaalp SO. Glukokortikoidler, Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Ankara 1992: 2577-2606.
70. Akkoc N. Romatoid artritte steroid kullanımı, Romatoid artrit, Hamuryudan V. (ed), MD Yayıncılık, , Ankara 2002: 95-101.
71. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. Cancer 2001; 92: 460-70.
72. Boyce BF, Xing L, Chen D. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. Cell Metab 2005; 2: 344-345.
73. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. Bone 1999; 25: 255-259.
74. Blair J.M, Zheng Y, Dunstan C.R. Molecules in focus RANK ligand. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2007; 39: 1077-1081.
75. Brendan FB and Lianping X. Biology of RANK, RANKL and osteoprotogerin. Arthritis Research & Therapy 2007; 9: 1-7
76. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. J Periodont Res 2005; 40: 287–293.
77. Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fosdependent induction of interferon-beta. Nature 2002; 416: 744-759.
78. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 93: 165–176.
79. Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, Terpos E. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. Opin Investig Drugs 2009; 18: 1085-1102.
80. Peyman Y. Romatizmal hastalıklarda laboratuvar bulguları, Cilt 2, Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (eds), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Güneş kitabevi Ltd.Şti. Ankara, 2000: 590-619.

81. Jones EY, Stuart DI, Walker NPC. Structure of tumour necrosisfactor. Nature 1989; 338: 225-228.
82. Kassiotis G. ve Kollias G. TNF and receptors in organ-specificautoimmune disease: multi-layered functioning mirrored in animal models. The Journal of Clinical Investigation, 2001; 107: 1507-1508.
83. Feldmann M. ve Maini RN. Anti-TNF-α therapy of rheumatoid artritis: What have we learned? Annu. Rev. Immonol 2001; 19: 163-196.
84. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action. Pharmacology & Therapeutics 2008; 117: 244–279.
85. Wong M, Ziring D, Korin Y, et al. TNF-α blockade in human diseases: Mechanisms and future directions, Clinical Immunology 2008; 126: 121–136.
86. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. Annu Rev Cell Dev Biol 2001; 17: 463-516.
87. Stocker W, Grams F, Baumann U, et al. The metzincins--topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralysins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases. Protein Sci 1995; 4: 823-840.
88. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. Faseb J 1998; 12: 1075-1095.
89. Sternlicht M, Coussens LM, Vu TH, Werb Z. Biology and regulation of the matrix metalloproteinases, In: Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy, Clendeninn KA (ed.), 2001: 1-37.
90. Murray MJ, Lessey BA. Embryo implantation and tumor metastasis: common pathways of invasion and angiogenesis. Semin Reprod Endocrinol 1999; 17: 275-290.
91. Seval Y. Antalya: Akdeniz Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi; 2002.
92. Sternlicht M, Lochter A, and Sympson CJ, et al. The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. Cell 1999; 98: 137-146.
93. PJ R. Cartilage proteoglikans structure and potential functions. Sci Total Environ 1994; 367: 1010-1016.

94. Çelik FN. Prostaglandin E1 (Pge1) analoğu (Misoprostol) uygulanan gebe sıçan serviksinde matriks metalloproteinaz-3 (Mmp-3) ve kollajen dağılımı, Yüksek lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antalya 2007: 103.
95. Kuzuya M, Iguchi A. Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling. J Atheroscler Thromb 2003; 10: 275-282.
96. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. Thromb Haemost 2001; 86: 324-333.
97. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. J Cell Mol Med 2005; 9: 267-285.
98. Lei H, Zaloudik J, Vorechovsky I. Lack of association of the 1171 (5A) allele of the MMP-3 promoter with breast cancer. Clinical Chemistry 2002; 48: 798-799.
99. Amălinei C, Căruntu ID, Giuşcă SE, Bălan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. Romanian Journal of Morphology and Embryology 2010; 51: 215–228.
100. Phromnoi K, Yodkeeree S, Anuchapreeda S, Limtrakul P. Inhibition of MMP-3 activity and invasion of the MDAMB- 231 human invasive breast carcinoma cell line by bioflavonoids. Acta Pharmacologica Sinica 2009; 30: 1169–1176.
101. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decates? J Rheumatol 1999; 26: 2529-2233.
102. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and Osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr Rev Musculoskelet Med 2009; 2: 56-64.
103. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997; 89: 309-319.
104. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 1997; 234:137-142.
105. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. Endocrinology 1998; 39: 1329-1337.
106. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide ofRANK, cause familial expansile osteolysis. Nat Genet 2000; 24: 45-48.

107. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3540–3545.
108. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 1998; 253: 395–400.
109. Li J, Sarosi I, Yan X-Q, Morony S, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 1566–1571.
110. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. Genes Dev 1999; 13: 2412–2424.
111. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. Clin Rheumatol 2005; 24: 203-211.
112. Ritchlin CT, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Looney RJ. RANK, RANKL and OPG in infalammatory arthritis and periprosthetic osteolysis. J Musculoskel Neuron Interact 2004; 4: 276-284.
113. Stupphann D, Rauner M, Krenbek D, et al. Intracellular and surface RANKL are differentially regulated in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2008; 28: 987-993.
114. Oelzner P, Franke S, Lehmann G, et al. Soluble receptor activator of NFkappa B-ligand and osteoprotegerin in rheumatoid arthritis-relationship with bone mineral density, disease activity ad bone turnover. Clin Rheumatol. 2007; 26: 2127-2135.
115. Ellabban AS, Kamel SR, Ahmed SS, Osman AM. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand serum and synovial fluid level. A comparative study between rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Rheumatol Int. 2012; 32: 1589-1596.
116. Catrina AI, Klint E, Ernestam S, Catrina S-B, et al. Anti-Tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 76-81.

117. Schuerwegh AJ, Stevens WJ, Bridts CH and De Clerck LS. Evaluation of monensin and brefeldin a for flow cytometric determination of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in monocytes. Cytometry 2001; 46: 172-176.
118. Maher JJ. Cytokines: Overview. Semin Liv Dis 1999; 19: 109-115.
119. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis interleukin 1- and RANKL patways in tumor necrosis factor-induced arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 277-290.
120. Wendling D, Cedoz J-P, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: Effect of TNFα antogonist therapy. Joint Bone Spine 2008; 75: 559-562.
121. Xue Y, Cai T, Shi S, et al. Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011(abstract). Orphanet Journal of Rare Diseases 2011; 6: 20.
122. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, et al. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. Arhritis Res Ther 2005; 7: R65-R70.
123. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, et al. The imbalance between osteoprotegerin and cathepsin K in the serum of patients with longstanding rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2008; 28: 637-641.
124. Gruber HE, Ingram JA, Hoelscher GL, et al. Constitutive expression of cathepsin K in the human intervertebral disc: new insight into disc extracellular matrix remodeling via cathepsin K and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (abstract). Arthritis Research & Therapy 2011; 13: R140.
125. Janckila AJ, Slone SP, Lear SC, Martin A and Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase as an immunohistochemical marker for inflammatory macrophages. Am J Clin Pathol 2007; 127: 556-566.
126. Halleen JM, Tiitinen SL, Ylipahkala H, Fagerlund KM, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of bone resorption. Clin Lab. 2006; 52: 499-509.
127. Qin Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women. Acta Pharmacol Sin 2008; 29: 1493–1498.

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatoid Artrit'li hastalarda osteolitik ve antiosteolitik etkiye neden olan çeşitli faktörlerin değerlendirilmesi.
ARIŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	
EUDRACT NUMARASI	
SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Gülden Başkol
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya
KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	
KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	
ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu
DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	
UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZM. TEZİ [ ] AKADEMİK AMAÇLI [ ] DR. TEZİ [ ] Y.LİSANS TEZİ [X]
ARAŞTIRMA FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 [ ] FAZ 2 [ ] FAZ 3 [ ] FAZ 4 [ ] BE/BY [ ] DİĞER [ ] Diğer ise belirtiniz İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA [ ] Belirtiniz
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ [X] ÇOKMERKEZ [ ] ULUSAL [ ] ULUSLARARASI [ ]

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER

BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe [ ]	İngilizce [ ]	Diğer [ ]
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe [ ]	İngilizce [ ]	Diğer [ ]
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe [ ]	İngilizce [ ]	Diğer [ ]
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe [ ]	İngilizce [ ]	Diğer [ ]

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER

BELGE ADI		Açıklama
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	[ ]	
SİGORTA	[ ]	
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	[ ]	
İLAN	[ ]	
YILLIK BİLDİRİM	[ ]	
SONUÇ RAPORU	[ ]	
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	[ ]	
DİĞER	[ ]	

ASLI GİBİDİR

Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

2010.016.140

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No : 2011/439	**Karar Tarihi :** 02.08.2011
	Fakültemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Gülden Başkol'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Erciyes Üniversitesi Senatosunun 08.12.2010 tarih ve 16 nolu toplantı kararı

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E [ ] K [X]	E [ ] H [X]	E [x] H [ ]	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [ ] H [X]	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [x] H [ ]	
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [X] H [ ]	
Prof. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [x] H [ ]	
Doç.Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [X] H [ ]	
Doç.Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [ ] H [X]	
Doç.Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [X] H [ ]	
Doç.Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E [ ] K [X]	E [ ] H [X]	E [x] H [ ]	
Doç.Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [ ] H [X]	
Doç.Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [x] H [ ]	
Yard.Doç. Dr. Ferhan ELMALI	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	E.Ü. Tıp Fak.	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [x] H [ ]	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Rektörlük	E [ ] K [X]	E [ ] H [X]	E [X] H [ ]	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E [ ] K [X]	E [ ] H [X]	E [ ] H [X]	
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye	E.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu	E [X] K [ ]	E [ ] H [X]	E [x] H [ ]	

ASLI GİBİDİR

Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Kazım Serkan SUNAL

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 25 Nisan 1988, Ankara

Medeni Durumu: Bekar

Tel: 0537 625 21 03

Email: kasesu_1988@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Selçuk Üni. A.Keleşoğlu Eğitim Fak. Biyoloji Öğr.	2010
Lise	Prof. Dr. Şevket Raşit Hatipoğlu Lisesi	2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010-Halen	Kayseri Pınarbaşı Çok Programlı Lisesi	Öğretmen

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

Yayını bulunmamaktadır.