



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM STING DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA

DR. ÖZGE KIZILIRMAK

DENİZLİ-2018

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM
STING DÜZEYİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA

DR. ÖZGE KIZILIRMAK

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 08.03.2017 tarih ve 2017 TIPF 007 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2018

ONAY SAYFASI

PROF.DR.VELİ ÇOBANKARA danışmanlığında DR.ÖZGE KIZILIRMAK tarafından yapılan "ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM STİNG DÜZEYİ" başlıklı tez çalışması 06.04.2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Veli

Çobankara



ÜYE

Emine

Figen

Tarhan



ÜYE

Güzin

Fidan

Yaylaklı



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

6.4.2018

Prof. Dr. Semir Melahat FENKİ

Dekan V.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi DEKANI



I. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bilgi ve becerilerini paylaşarak bana yol gösteren, manevi desteğini esirgemeyen, güleryüzü ve sabrıyla yanımda ve arkamda olan; aynı zamanda tez çalışmalarına yoğun katkıda bulunan Prof. Dr. Veli Çobankara' ya,

Beraber çalıştığımız dönemde her konuda destekte bulunan, deneyimleriyle beni aydınlatan Yard. Doç. Dr. Uğur Karasu ve Uzm. Dr. Murat Taşçı 'ya

Beni bugünlere sevgiyle getiren annem İlknur Kızılırmak ve babam İbrahim Kızılırmak'a

Her şey için hayat arkadaşım Gökhan Kapusuz' a,
Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Özge KIZILIRMAK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ROMATOİD ARTRİT.....	3
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji.....	3
Patoloji ve Patogenez.....	5
<i>Kemik, Tendon ve Kıkırdak Patolojisi</i>	5
Klinik Özellikler.....	6
Tedavi.....	7
Tanı.....	9
<i>Klinik</i>	9
<i>Laboratuvar</i>	9
<i>Görüntüleme</i>	10
STING, İNFLAMASYON ve OTOİMMÜNİTE.....	11
STING Tanımı.....	11
STING Sinyal Yolağı.....	13
<i>Mikrobiyal Aktivatörler</i>	15
<i>STING Regülasyonu</i>	16
STING ve Otoinflamatuvar Hastalıklar.....	17
3. MATERYAL ve METOD	21
İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	22

4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

RA	: Romatoid artrit
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
IL	: İnterlökin
EBV	: Epstein-Barr virüsü
RF	: Romatoid faktör
Anti-CCP	: Anti-sitrülinlenmiş peptit antikoru
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
TNF	: Tümör Nekroze Faktör
MMP	: Matriks Metallo-proteinazlar
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer faktör kappa-B Ligand
ARA	: Amerikan Romatizma Birliğinin
ACR	: Amerika Romatoloji Cemiyeti
DMARD	: Disease-modifying antirheumatics drugs
IFN	: İnterferon
STING	: Stimulator of interferon genes / İnterferon gen uyarıcısı
CDN	: Siklik dinükleotidlerin
SLE	: Sistemik lupus eritematosus
AGS	: Aicardi-Goiteres sendromu
cGAS	: Siklik GMP-AMP sentetaz
ER	: Endoplazmik retikulum
PAMP	: Pathogen-associated molecular patterns / Patojen ilişkili moleküler model
c-d-AMP	: Siklik di-AMP
TBK1	: TANK-bağlayan kinaz 1
IRF3	: İnterferon regüle edici faktör 3
NF-κB	: Nükleer faktör-κB
ERV	: Endojen retrovirus
RIG-I	: Retinoik-asit-ile-indüklenebilir gen I

RNF5	: RING finger protein 5
NLR	: NOD-like reseptör
TLR	: Toll-like reseptör
IFN-IR	: IFN tip I reseptör
DAMP	: Hasar ilişkili moleküler patern
EULAR	: European League Against Rheumatism

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. STING bağımlı doğal immun sistem sinyal yolağı	13
Şekil 2. Otoinflamatuvar hastalıklarda STING	18

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri	6
Tablo 2. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar	7
Tablo 3. Örneklem grubumuzun cinsiyet ve yaşa göre karşılaştırılması	23
Tablo 4. Tanı sırasında hastaların klinik özellikleri	24
Tablo 5. Tanı sırasında hastaların laboratuvar bulguları	25
Tablo 6. RA tanılı hastalarda otoantikör durumu	25
Tablo 7. Hastalarda kullanılan tedavi rejimleri ve oranları	26
Tablo 8. TNF- α inhibitör tedaviler	27
Tablo 9. Hastaların klinik özellikler ile STING seviyelerinin karşılaştırması	28
Tablo 10. Klinik özellikler ile STING seviyeleri korelasyon incelemesi	29
Tablo 11. RA hastalarının DAS28 hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması	30

ÖZET

Amaç: Romatoid artrit (RA) etiyolojisi bilinmeyen, eklemlerde progresif yıkım ile karakterize kronik, otoimmün ve multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda endoplazmik retikulum ilişkili, transmembran taşıyıcı bir protein olan STING (interferon gen uyarıcısı) sinyal molekülünün, intraselüler DNA moleküllerinin tespit edilip tanınmasını takiben IFN ve pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu gibi konak savunmasında bir çok önemli rolü olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ancak self-DNA'nın degradasyonundaki birtakım aksaklıklar sonucu STING aktivitesini tetiklenebildiği ve STING-bağımlı otoinflamatuvar hastalıklar için bir zemin oluştuğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda RA etiyopatogenezine katkı sağlamak adına literatürde ilk kez RA tanılı hastalarda serum STING düzeylerini ve serum STING seviyelerindeki olası artışın hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yanında prognozu öngörmede prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız 29/12/2016 – 10/02/2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza romatolojik muayene, anamnez, laboratuvar ve görüntüleme bulguları değerlendirmeleri sonucunda ACR/EULAR kriterlerine uygun olarak RA tanısı almış 80 hasta ile 80 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastalar DAS (Hastalık Aktivite Skoru) 28'e göre sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda katılımcılarda RF, anti-CCP, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi rutin laboratuvar tetkikleri ölçümleri yanında serum STING analizi (ELİSA-enzyme linked immunosorbent assay yöntemi) gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların tüm klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları yanında serum STING düzeyleri raporlanarak değerlendirildi.

Bulgular: RA tanılı hastalarda ortalama DAS28 değeri 3.29 ± 0.68 olarak belirlenmiş ve hastaların %32,5'i ANA pozitif, %75'i RF pozitif, %63,7'si ise Anti-CCP pozitif olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda her ne kadar hasta grubu ile kontrol grubu arasında ortalama serum STING seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (> 30 mm/s) ve yüksek CRP ($>0,50$ mg/dl) değerlerine sahip RA tanılı hastalarda tespit edilen ortalama serum STING seviyeleri; dşk eritrosit sedimentasyon hızı ve dşk CRP değerlerine sahip hastalarda tespit edilen ortalama serum STING seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (Sırasıyla p-değerleri=0,006 ve 0,046). Bunlara ek olarak RA tanılı hastalarda ortalama serum STING seviyeleri ile serum RF değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır ($p=0,008$, $r=294$).

Sonuç: Çalışmamızda rutin laboratuvar inflamatuvar belirteçleri ile serum STING seviyelerinin anlamlı ilişkisi dışında ortalama serum STING seviyeleri ile RF'n istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi romatoid artritte inflamasyon ve immünite ilişkili etiyopatogenezi açıklayacak değerli veriler sunmuştur. Bu alışma ile RA tanılı hastalarda STING ilişkisi ilk kez değerlendirilmiştir. Bu nedenle ileriki dönemde daha geniş örneklem grupları ile daha kapsamlı yapılacak olan araştırmalar ile bulgularımız karşılaştırılarak RA tedavisine yeni yaklaşımlar ve tanısal temelde önemli veriler elde edileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit; STING; Patogenez; Otoimmun hastalıklar; İnflamasyon.

ABSTRACT

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune and multisystem inflammatory disease characterized by progressive destruction of the joint, with unknown aetiology. In recent years, the STING (stimulator of interferon genes) signaling molecule, a transmembrane transporter protein associated with endoplasmic reticulum, has been found to play an important role in host defense, such as activation of IFN and pro-inflammatory cytokines following detection and recognition of intracellular DNA molecules. Some malfunctions in the degradation of self-DNA have been shown to trigger STING activity and provide basis for STING-dependent auto-inflammatory diseases. In order to contribute to the etiopathogenesis of RA we aimed to evaluate the serum STING levels and the predictive value of possible increase in serum STING levels in relation with disease activation as well as prognosis in patients diagnosed with RA for the first time in the literature.

Material and Methods: This study was performed prospectively in Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine between December 29th, 2016-February 10th, 2018. In our study, according to the ACR/EULAR classification criteria, 80 RA patients who were diagnosed with regard to physical examination, laboratory and imaging findings enrolled, additionally a control group of 80 healthy participants included. Patients were classified according to the Disease Activity Score 28(DAS 28). The STING levels were analysed using an ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) method and also routine laboratory tests such as RF, anti-CCP , ESR and CRP were performed in participants. Participants demographic characteristics, laboratory and imaging findings, as well as level of serum STING results were recorded and evaluated.

Results: The mean score of DAS28 was determined as 3.29 ± 0.68 in patients diagnosed with RA and 32.5% of patients were ANA positive, 75% RF positive and

63.7% (n = 51) Anti-CCP positive. Although no statistically significant differences have been determined according to the STING levels between the patient and control group, the mean serum STING levels were found significantly higher in RA patients with high ESR (> 30 mm/h) and CRP (>0,50 mg/dl) values; than RA patients with low ESR and CRP values (p-values=0,006 ve 0,046 respectively). In addition there was a positive statistically significant correlation detected between serum STING levels with serum RF levels in patients diagnosed with RA (p=0,008, r=294).

Conclusions: In our study, the statistically significant relation between routine laboratory inflammatory markers and serum STING levels as well as significant correlation between the serum STING and RF levels provide a valuable knowledge for potential explain of inflammation and immunity-related etiopathogenesis in rheumatoid arthritis. Furthermore in present study, serum STING levels were evaluated for the first time in RA-patients. Therefore further researches with larger study groups, may contribute to diagnosis and treatment of RA.

Key Words: Rheumatoid arthritis; STING; Pathogenesis; Otoimmune diseases; Inflammation.

GİRİŞ

Romatoid artrit, otoimmün kaynaklı nedeni bilinmeyen, kronik seyirli, yıkıcı sinovit ve ekstra-artiküler tutulum ile karakterize sistemik-inflamatuar bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak açıklanamayan hastalıkta genetik yatkınlığın önemli yeri olduğu düşünülse de günümüzde hormonal, enfeksiyöz ajanlar ve çevresel faktörler de sıkça söz edilmektedir. RA eklem deformitelerine sebep olması yanında sistemik tutulum da göstermektedir. Sıklıkla 35-45 yaş arasında ve kadınlarda daha sık rastlanan RA, erişkinlerde en sık görülen otoimmün hastalıktır. Ellerde metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemlerde sabah sertliği şikayetleri tipiktir. Romatoid artrit sınıflamasında günümüzde 2010 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından belirlenmiş kriterlere göre yapılır. RA tanısında klinik yanında tam kan sayımı, RF, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP tetkikleri tanıda güvenilirliği artırır. RF ve anti-CCP'nin RA'da ayırıcı ve erken tanıda önemli rolü vardır. Son yıllarda RA gibi inflamatuvar-ilişkili otoimmün hastalıkların etiopatogenezinde TMEM173 tarafından kodlanan bir molekül olan STING (stimulator of interferon genes–interferon gen uyarıcısı) ön plana çıkmaktadır. IFN- β stimülatörü bir molekül olan STING makrofaj ve dendritik hücreler gibi sayısız hücre tipinin endoplazmik retikulumunda (ER) lokalize transmembran taşıyıcı bir proteindir. Bu sinyal molekülü siklik dinükleotidlerin (CDN) ya da aberan DNA molekülünün hücre sitoplazmasında tespit edilip tanınmasını takiben IFN ve pro-inflamatuar sitokinler gibi birçok konak savunma geninin transkripsyonunun kontrolünde görev alır. STING sinyal yolağının anahtar aktivatörleri mikrobiyal genomik RNA ve DNA gibi patojen kaynaklı nükleik asitleri ve aynı zamanda self-DNA artıklarını kapsar. Hasarlanmış DNA moleküllerinin DNaseIII (TREX1) gibi egzonükleazlar tarafından degrade edilemediği durumlarda veya TREX1 gen mutasyonları sonucunda biriken bu DNA'lar STING aktivitesini tetikleyebildikleri, sonuç olarak sistemik lupus eritematosus (SLE) ve Aicardi–Goiteres sendromu (AGS) gibi STING-bağımlı otoinflamatuar hastalıklar için bir zemin oluşturdukları gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda özellikle RA etiopatogenezine katkı sağlamak adına literatürde ilk kez RA tanılı hastalarda serum STING düzeylerini ve serum STING

seviyelerindeki olası artışın hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yanında prognozu öngörmeye prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, immün kaynaklı özellikle eklem çevresinde progresif yıkım ile karakterize, dalgalı klinik seyir gösterebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bilhassa simetrik olarak diartrodiyal eklemleri tutan hastalıkta temel etkilenen bölge eklemlerin sinoviyal hattı, bursa ve tendon kılıflarıdır. Sinovit neticesinde eklem kıkırdağında ve kıkırdağa komşu kemik dokusunda erozyon, deformite sonucu eklem hasarı ve disabilite oluşabilir. Sinsi başlangıçlı bu hastalığın eklem dışı bulgularına da sıkça rastlanır ve bazen tedaviye rağmen kronikleşerek ciddi progresif seyir gösterir, sonuç olarak erken ölüm dahi izlenebilir (1,2,3). Erişkinlerde en sık görülen otoimmün hastalık olan RA, genellikle ilk olarak metakarpofalangeal, interfalangeal ve el bileği eklemlerini tutar (4,5).

Epidemiyoloji

Tarihte ilk olarak 1859 yılında İngiltere’de Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) tarafından kullanılan RA terimi bugün bütün dünyada genel nüfusun %0.5-1’ni etkileyen ve erişkinlerde en sık görülen otoimmün inflamatuvar bir artrit olarak bilinmektedir (4). Yapılan çalışmalarda kullanılan metod ve coğrafik bölgeye göre değişiklik gösterse de, endüstriyel ülkelerde RA’nın yıllık insidansı 5-50/100.000 arasında değişmektedir (5). Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir fakat insidansı yaşla birlikte artar ve sıklıkla 35-45 yaş arasında pik yapar, bununla beraber kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir. Ayrıca hastalık prevalansı 70 yaş ve üzeri kadınlarda %5’e kadar yükselmektedir (7). Hastaların birinci derece yakınlarında hastalığa yakalanma riski normal popülasyona göre 2 ya da 10 kat arttığı bildirilmiştir (6).

Etiyoloji

RA etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da hastalığın oluşumuna ve semptomların şiddetine predispoze olabilecek tek başına veya birlikte birçok faktör tanımlanmıştır (8). Buna göre RA oluşumu öncesi ve hastalık geliştikten sonraki süreçte glukokortikoid ve cinsiyet hormonlarındaki anlamlı seviyede gerçekleşen değişiklikler

RA'in patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda RA tanılı hastalarda dihidroepiandrosteron (DHEA) sülfatın premenopozal ve postmenopozal dönemde anlamlı derecede düştüğü bildirilmiştir. Erkek RA tanılı hastalarda ise testesteron seviyeleri kontrol hastalarına göre düşük seviyelerde izlenmiştir (9).

Bazı enfeksiyon ajanlarının, RA'yı başlatan primer faktörler arasında olabileceği düşünülmüş olmasına rağmen spesifik etyolojik ajan saptanamamıştır (10). Bakteriyel ajanlardan en sık Proteus ve Mycoplasma suçlanırken, virüslerden Epstein-Barr virüsü (EBV) ile RA arasında bir bağlantı olduğundan şüphelenilmiştir (11).

Bununla beraber sigara içimi RA etiyolojisinde rol oynayan kanıtlanabilmiş tek çevresel faktör olarak saptanmıştır (12). Sigara dışında yüksek eikosapentaenik asit içerikli diet, kristalin silika maruziyeti, alfa-tokoferol ve düşük seviyede selenyum RA için risk faktörü olarak bildirilmiştir (13,14,15).

Bütün bunların yanında sinoviyumun lenfositik infiltrasyonu, dolaşımdaki immün kompleksler (klasik romatoid faktör antikoru gibi) ve lenfositlerin poliklonal aktivasyonları immün sistemdeki anormal bir aktiviteye işaret ederler (10). T-hücrelerin subgrupları arasındaki dengesizlik kişinin kendine olan immunolojik toleransı kaybetmesine neden olur. T hücrelerinin romatoid artrit patogeneğinde kritik önemi vardır (8,10). Son yıllarda RA hastalarında yapılan çalışmalarda regülatör subset olarak görev yapan Tr1 hücrelerinde kontrol gruplarına göre azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Dolayısıyla bu hücrelerin ürettiği anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyleride azalmaktadır (16).

RA kompleks genotipik etkileşimleri, çevresel tetikleyicileri, immun regülatör araçları ve hatta biraz olasılık hesaplamalarını da içeren heterojen bir hastalıktır (17). İkiz çalışmalarına göre monozigotik ikizlerde romatoid artrit oluşmasının relatif riski, akrabalık ilişkisi olmayanlara göre 12 ile 65 kat daha fazladır. Oysa genlerinin %50 kadarını paylaşan dizigotik ikizlerde sadece 2-17 kat bir risk artımı söz konusudur (10). Ayrıca bugüne kadar risk faktörü olarak en iyi belirlenmiş olan gen HLA (Human Leukocyte Antigen-İnsan Lökosit Antijeni)'dir. HLA genleri immün sistemde antijenlerin T hücrelerine sunulması ve bu hücrelerin aktivasyonlarında rol oynarlar. RA için en güçlü genetik risk MHC allelleri ile taşınmaktadır. HLA-DR1 ve DR4 allellerinin varlığı ile RA prevalansı artar (10).

Patoloji ve Patogenez

Romatoid artrit kronik poliartiküler sinovit, kıkırdak ve kemikte ilerleyici erozyon ile karakterizedir. Fibroblast benzeri sinovisitler ve sinoviyal makrofajlar kıkırdak ve kemik hasarının çoğundan sorumludur. Her iki hücre popülasyonu matriks metallo-proteinazlar (MMP), IL-1, TNF- α ve cathepsin gibi romatoid artrit patogenezinde önemli rol alan doku yıkımına neden olacak enzimleri üretebilirler. Romatoid artritte makrofajlar intimal, subintimal tabakalarda ve kıkırdak pannus birleşiminde birikirler (18).

Sinovisit, lökositlerin sinoviyal kompartmana infiltrasyonu ile başlar. Lökosit birikimi primer olarak lokal proliferasyondan öte migrasyon kaynaklıdır. Hücre migrasyonu ise adhezyon moleküllerin (integrinler, selektrinler vs.) ve kemokinlerin ekspresyonunu artıran sinoviyal mikrodamarlardaki endotelial aktivasyon vasıtasıyla etkinleştirilir. Böylece lokal fibroblast aktivasyonu ile sinoviyal inflamatuvar doku oluşur (19). Bununla beraber eklem kıkırdağı ve sinoviyum arasında yer alan "çıplak alanlar" hipertrofik sinoviyumun yıkıcı etkilerinden korunamaz. Romatoid sinoviyumun kıkırdağı, kemiği ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına "pannus" denir. Kıkırdak-pannus bileşkesinde, fibroblast benzeri sinovisitler ve makrofajlar kıkırdağı penetre eden dokuda kümeleşirler. Sinoviyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus kıkırdak hasarını artırır (10,20).

Kemik, Tendon ve Kıkırdak Patolojisi

Romatoid artritte enflamasyon, enflamatuvar sitokinler aracılığıyla osteoklastik kemik yıkımını artırır. Enflamasyon osteoklastların periferik kandan gelmelerini, maturasyon hızlarını ve aktivite seviyelerini artırır. Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand (RANKL) osteoklastik farklılaşmada önemli role sahiptir. Bu molekül osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini artırır. IL-1 osteoklastların aktivasyonunu ve TNF- α erken osteoklast öncüllerinin farklılaşmasını uyarır ve her ikisi birden osteoblast apoptozunu artırarak yeni kemik yapımını engellerler (10,21).

Ayrıca proliferatif sinovit, tendonları infiltre eder, nodüller oluşturur, yapısal özelliklerini değiştirir, fonksiyon bozukluğuna ve bazen de spontan rüptürlere neden olur. Tendonun inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu veya pretendinöz

inflatuar hücreler tarafından salınan yıkıcı enzimlerin tendon matris organizasyonun bozulması ve orijinal matrisin skar dokusu ile yer değiştirmesine neden olur (10,22).

Romatoid artritte IL-1 ve TNF- α pannusta bulunan sinoviyal fibroblastı yıkıcı enzimler üretmesi için uyarırlar. Ayrıca kondrositleri de aktive ederek yıkıcı enzimler salmalarını sağlarlar. MMP'ler (kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin) kıkırdak yıkımında rol alan en önemli yıkıcı enzimlerdir.

Sonuç olarak RA'daki eklem hasarı sinoviyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Fibroblast benzeri tip B sinovisitler MMP'ler, sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler. Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar IL-1 ve TNF- α üreterek patolojik döngüyü hızlandırır (10,23).

Klinik Özellikler

Hastalığın başlangıcı sıklıkla sinsidir. Hastaların çok az bir kısmı, aniden ve poliartiküler başlangıç tarif eder. RA, sistemik bir hastalıktır ve hastalarda eklem yakınmalarının yanısıra, subfebril ateş, halsizlik, kilo kaybı da bulunabilir. Yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, terleme ve taşikardi en sık rastlanan semptomlarıdır. Ellerde metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemlerde sabah sertliği şikayetleri tipiktir, eklem tutulumları klasik olarak simetriktir (24). Romatoid artritli hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı öykü ve fizik muayene en önemli bölümleridir. Öncelikle bir eklem tutulur ve sonra diğerleri onu takip eder. Sabah sertliği, uyku sırasında eklem içinde ödem sıvısının birikmesi sonucudur. Lenfatik ve vasküler sistem ödem sıvısını sıklıkla bir saat içerisinde toplar, böylece ödem ve sertlik azalır. Ağrının karakteristiği romatoid artritli hastaların saptanmasına önemli bir değere sahiptir. RA sınıflaması için geçmişte birçok kriterler ortaya atılmıştır. Günümüzde 2010 yılında ACR ve EULAR tarafından belirlenen RA sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada uygulanan skorlamaya göre bir puanlama yapılır, toplam elde edilen puan 6 ve üzerinde ise RA tanısı konur (25) (Tablo 1).

Tablo 1. ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri.

	Skor
A. EKLEM TUTULUMU	
➤ 1 büyük eklem	0
➤ 2-10 büyük eklem	1
➤ 1-3 küçük eklem	2
➤ 4-10 küçük eklem	3
➤ >10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B. SEROLOJİ (En az bir test sonucu)	
➤ Negatif RF ve negatif Anti-CCP	0
➤ Düşük pozitif RF veya düşük pozitif Anti-CCP	2
➤ Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif Anti-CCP	3
C. AKUT FAZ REAKTANLARI (En az bir test sonucu)	
➤ Normal CRP ve normal ESH	0
➤ Anormal CRP veya Anormal ESH	1
D. SEMPTOM SÜRESİ	
➤ < 6 Hafta	0
➤ > 6 Hafta	1

Tedavi

RA tedavisinde amaç; ağrıyı gidermek, eklemlerdeki ve diğer bölgelerdeki inflamasyonu baskılamak, eklem hasarını durdurmak veya yavaşlatmak, hastaların fonksiyonel kapasitelerini iyi düzeyde tutmaktır. Bu nedenle tedavide multidisipliner yaklaşım muhakkaktır. Dolayısıyla RA tedavisinde ilaç tedavisine ek olarak fizik tedavi, iş- uğraşı terapisi, ortopedik girişimler, eğitim programları, psikolojik destek ve mesleki danışmanlık da önemli rol oynar (26). RA tedavisinde ACR tedavi akım şeması şu şekilde belirtilmiştir; Romatoid artrit tanısının erken konması durumunda hemen DMARD tedavisi düzenlenmelidir. Düzenli olarak hastalık aktivitesi izlenerek tedaviye yanıt değerlendirilmelidir (27). Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler ve DMARD'ler olarak sınıflandırılır (Tablo 2).

Tablo 2. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar.

RA Tedavisi
1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
2. Kortikosteroidler
3. Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD'ler)
- Hidroksiklorokin
- Sülfasalazin
- Altın tuzları
- D-penisilamin
- İmmünosupresifler
* Azatiopürin
* Siklofosfamid
* Metotreksat
* Leflunomid
- Biyolojik ajanlar
* Tümör nekrozis faktör- α blokerleri
* Anakinra
* Abatasept
* Rituksimab

Kısa yarılanma ömrü olan asetil salisilik asit, diklofenak, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, vb. ile uzun yarılanma ömrü olan piroksikam, tenoksikam, vb. NSAİİ'lerin kullanımı, en sık tercih edilen ve hem analjezik hem de antiinflamatuvar etkisinden dolayı belki de RA'da en etkili olan yardımcı tedavi şeklidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, genellikle oral, rektal, intramuskuler uygulanır; siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapötik etkilerini oluşturur (26).

Kortikosteroidler inflamasyon semptomlarını güvenilir ve hızlı bir şekilde azaltabildikleri için RA tedavisinde sıklıkla oral, intravenöz ve intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanılırlar (26).

Hastalığı modifiye edici ilaçlar, eklem hasarını önleyebilme ve azaltabilme, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruyabilme, RA'lı hastaların ekonomik üretkenliğini sürdürebilmelerini sağlama gücüne sahiptir (26).

Tanı

Klinik

RA tanısı öncelikle klinik olarak konulur (28). Hastadan ağrı şiddeti, sertlik ve yorgunluk süresi, fonksiyonel kısıtlamalar hakkında oldukça fazla anamnez almaya çalışmak tanı için faydalı olacaktır. Ek olarak dikkatli ve kapsamlı eklem muayenesi yapılması kritiktir (29). RA tanısında klinik özellikleri nedeni ile diğer benzer semptomları sergileyebilecek diğer hastalıklardan ayırımının yapılması gerekmektedir. İnfeksiyon ilişkili reaktif artropatiler, seronegatif spondiloartropatiler, skleroderma ve diğer lupus eritematozus gibi bağ dokusu ve endokrin hastalıkları RA ile ortak semptomlar sergileyebilmektedir. Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken diğer durum; malignitelerde görülen poliartraljidir (29).

Hastalık aktivite skoru-28

DAS-28 hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan çeşitli klinik verilerin sonuçlarının bir formül içerisinde toplayarak hastalık aktivitesi düzeyi hesaplanmasıdır. Bu skorlama ile toplam 28 eklem değerlendirilir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemler ve diz eklemleridir. Bu indekste şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve görsel analog skala ile değerlendirilen tüm sağlık ölçütü (0 ile 100 arasında bir değer alır) kullanılır ve aşağıdaki formül ya da özel olarak programlandırılmış elektronik hesap makineleri ile hesaplanır (30).

$$DAS-28 = 0.56 \times \sqrt{\text{hassas eklem sayısı}} + 0.28 \times \sqrt{\text{şiş eklem sayısı}} + 0.70 \times \text{eritrosit sedimentasyon hızı} + 0.014 \times \text{tüm sağlık ölçütü}$$

DAS-28 ≤ 3,2: düşük hastalık aktivitesi; 3,2<DAS-28≤5,1: orta hastalık aktivitesi; DAS-28>5,1: yüksek düzeyde hastalık aktivitesi; DAS-28≤ 2,6 ise hastalık remisyonunda kabul edilir.

Laboratuvar

Tek başına hiçbir test RA kesin tanısını koymaya yeterli değildir. Bununla beraber bir kaç test bir arada RA için diagnostik güvenilirliği artırır ve hastalığın progresyon takibine, sistemik tutulumu, inflamasyon şiddetine ait önemli bilgiler sağlar.

Amerikan Romatoloji Altkomisyonu RA için temel olarak tam kan sayımı, RF, ESH ve CRP tetkiklerini önermektedir. Klinik ile uyumlu olduğunda; CRP ve ESH'nin yüksek bulunması hastalığın aktif olduğunu düşündürür. Tedavi seçeneklerini yönlendireceği için renal ve hepatik fonksiyon testleri de bu testlere eklenmelidir (29). Hastaların serum protein elektroforezinde hipoalbuminemi ve poliklonal gammopati görülür, nadiren monoklonal gammopatiye rastlanabilir. Akut inflamasyon bulgusu olarak serum protein elektroforezinde alfa-1 ve alfa-2 fraksiyonlarında artış beklenir. Kronik inflamasyona bağlı normokrom normositer anemi görülür (31).

Romatoid Faktör'ün ayırıcı ve erken tanısında serolojik testlerin önemli rolü vardır. RF insan IgG'nin Fc parçasında CH2 ve CH3 segmentlerini tanıyan IgA, IgM ve IgG yapısında olabilen bir otoantikordur. RF hastalığın ilk 6 ayı içinde hastaların yaklaşık %50'sinde, ilk 2 yıl içinde ise %85'inde pozitif saptanır. RA tanısında RF'ün sensitivitesi %66, spesifitesi %82'dir. Anti-CCP; proteinlerin sitrülünlenmiş rezidülerine karşı sentezlenmiş otoantikordur. Anti-CCP'nin RA için sensitivitesi %70, spesifitesi ise %95'dir. RF negatif saptanan %35 RA'lı hastada Anti-CCP pozitif bulunur. Bununla beraber son yıllarda otoantijen ilişkili olarak sinoviyal sıvıdan eksprese edildiği belirlenen sitrülünlenmiş vimentin antijeni tanımlanmıştır. Anti-Sa ile RA için yüksek özgünlük (%98) ve pozitif prediktif (%84-99) değerleri sağlansa da duyarlılık oranları düşük (%22-40) kalmıştır. Bugün ELİSA bazalinde RA tanısı için ticari olarak üretilip kullanıma sunulan anti-MCV (mutated citrullinated vimentin)'nin anti-CCP ile benzer duyarlılık ve özgünlük oranlarına sahip olduğu belirlenmiştir. RA'lı hastaların %20-30 kadarında ANA pozitif saptanır. RF titresi yüksek bulunan ve ANA pozitif olan RA'lı hastaların eklem dışı tutulumları sık gelişir (31,32).

Görüntüleme

Romatoid artritli hastaların radyolojik incelemesi hastalığın tanısı, takibi, tedaviye cevabı ve cerrahinin gerekliliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Direkt grafilerdeki yumuşak doku anormallikleri; inflamasyon, şişlik, yumuşak doku planlarının kaybı ve eklem efüzyonu şeklidir. Genel veya periartiküler osteopeni görülebilir. En erken radyolojik değişiklik; el ve ayaklarda küçük eklemlere komşu periartiküler osteopenidir. Bu bulgu spesifik olmayıp tanı koydurucu değildir. RA'in en tipik radyolojik değişikliği, eklemlere komşu kemik erozyonları ve simetrik olarak

eklem aralıklarında daralmadır. Eklem yıkımının bulguları; osseöz erozyonlar, eklem aralığının daralması, ankiloz ve dizilim bozukluğudur. Erozyon kortikal kemik kaybına işaret eder ve sinoviyumun kemiğe yaklaştığı ve de kıkırdağın olmadığı çıplak alanlardan başlar. RA'li hastaların el ve el bileği ve ayak grafileri çekilmelidir. Başlangıçtaki yıkım değişiklikleri temel olarak elin küçük eklemlerinde görülür, bunu dizler, kalçalar, servikal omurga, omuzlar ve dirsekler azalan bir sırayla takip ederler (10,33). Tedavi altındaki hastaların sinoviya, kemik iliği ödemi ve kemik erozyonlarındaki değişiklikler MRG ve USG ile izlenebilmektedir. Ultrasonografi ve MR görüntüleme yöntemleri; eklemlere komşu erozyonları göstermede daha hassastır. MRG'nin erken eroziv değişimlerin saptanmasında klasik röntgenlere üstün olduğu gösterilmiştir (10,33).

STING, İNFLAMASYON ve OTOİMMÜNİTE

STING Tanımı

Doğal bağışıklık yanıtı, bir dizi hücrel algılayıcı ve sinyal yolları içerir ve bu da mikrobiyal istila karşısında konakçı savunma mekanizmalarını aktive eder, dolayısıyla ilk savunma hattı olarak nitelendirilir. Bu hızlı hücrel reaksiyonlar, sayısız hücrel anti-patojen genlerin transkripsiyonu yanı sıra inflamatuvar yanıtları indükleyen diğer sitokinler aracılığı ile anti-mikrobiyal etkiler ortaya koyan tip I interferonun (IFN) üretimine yol açar. Doğal bağışıklık uyarımı ayrıca konaktan bulaşıcı etkenlerin tamamen yok edilmesini sağlamak için kritik olan, antikor üretimi ve sitotoksik T hücresi aktivitesini içeren adaptif immüniteyi de harekete geçirir. Son yıllarda doğal immunitenin moleküler mekanizmasını açıklığa kavuşturmak adına oldukça önemli gelişmeler yaşanmıştır (34). Bu doğal immunitede sinyalizasyon bileşenlerini tanımlama girişimlerinde IFN- β stimülatörü bir molekül olan STING (stimulator of interferon genes-interferon gen uyarıcısı) karşımıza çıkmaktadır (35). TMEM173 tarafından kodlanan bu molekül aynı zamanda MITA, MPYS ve ERİS olarak da bilinir. STING makrofaj ve dendritik hücrelerin yanı sıra endotel ve epitel hücreleri gibi sayısız hücre tipinin endoplazmik retikulumunda (ER) lokalize olduğu keşfedilen bir transmembran taşıyıcı proteindir (36). Bu ER-ilişkili sinyal molekülü siklik

dinükleotidlerin (CDN) ya da aberan DNA moleküllerinin hücre sitoplazmasında tespit edilip tanınmasını takiben IFN ve pro-inflamatuar sitokinler gibi birçok konak savunma geninin transkripsiyonunun kontrolünde görev alır (37). STING overekspresyonu sonucu IFN-Tip 1 aktivasyonu adına NF- κ B ve IRF3 indüklenir (36).

Bu proteinin 3 işlevsel domaini vardır: sitoplazmik C-terminal kuyruğu (342-379 aminoasit), santral globüler domain (155-341 aminoasit), ve STING'i ER'a sabitleyen dört adet N-terminal transmembran motif (1-154 aminoasit). STING'in 178-180'inci aminoasitlerine denk gelen bölgede bir adet RIR motifi bulunmaktadır ve bu yapı ER'a tutunma ya da sinyalleri alma işlevi görmektedir. Bu da proteinin hücre içi lokalizasyonu hakkında bilinenleri konfirme etmektedir. İnsan STING'i (379 aminoasit uzunluğundadır) ve fare STING'i arasında %68 sekans benzerliği %81 aminoasit benzerliği mevcuttur. Bu molekülün diğer türlerdeki otologları da, özellikle C-terminal bölgesinde yüksek benzerlik oranlarına sahiptir. Bu da STING'in evrimsel olarak iyi korunmuş bir protein olduğunu ve işlevlerinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca STING immün sistem hücrelerinde çok miktarda eksprese olmasının yanında HEK293T, HeLa, ve Huh-7 gibi non-immün hücrelerde de az miktarda eksprese olmaktadır (38,39).

CDN'lerin oluşumunu indükleyen DNA kaynakları arasında HSV-1 gibi patojenlerin genomları örnek olarak verilebilir. Ayrıca bazı bakteriler konakta infeksiyon oluşturduğunda CDN sekresyonu yapabilirler. Son zamanlardaki çalışmalar göstermiştir ki hücre bölünmesi esnasında ya da DNA hasarı sonucunda konak hücrenin nükleusundan dışarıya çıkan self-DNA da STING yolağının potent aktivatörleri arasındadır. Böylesi DNA moleküllerinin, sistemik lupus eritematosus (SLE) ya da Aicardi-Goiteres sendromu (AGS) gibi otoinflamatuar hastalıklardan ya da inflamasyon ilişkili kanser tablolarından sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Bununla beraber TMEM173 polimorfizmlerinin STING bağımlı doğal immünite sinyallerini etkilediği rapor edilmiştir. Bu polimorfizmler patojen infeksiyonlarına duyarlılık yaratıyor veya ciddi inflamatuvar bozukluklara katkıda bulunuyor olabilirler. Ayrıca STING sinyallerinin hücrenin bir çok patojenden ve hatta antitümör immün yanıtlar sayesinde kanser gelişiminden korunmasında çok önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (37). Dolayısıyla STING sinyallerinin regülasyonu ve bu yolağın otoinflamatuar hastalıklar ve kanser üzerindeki etkilerinin incelenmesinin RA etiyopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

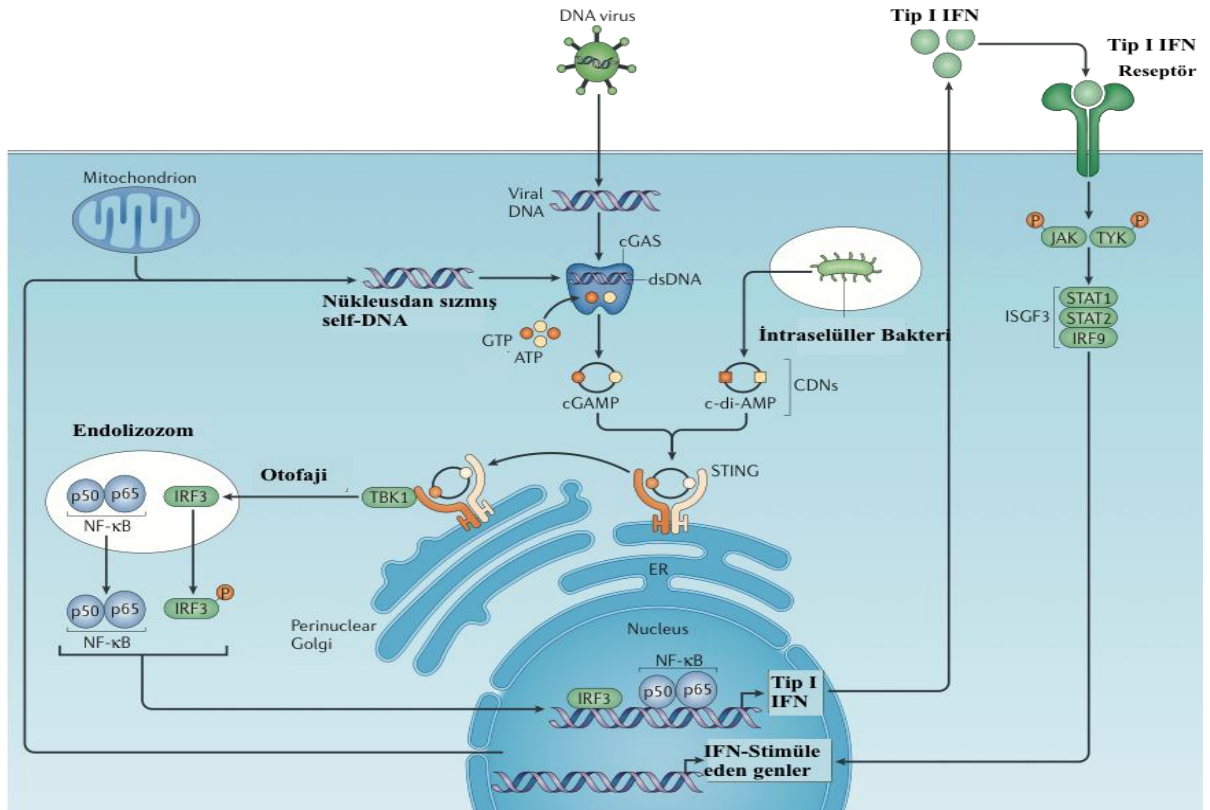
STING Sinyal Yolağı

Doğal bağışıklık sinyal yolağının anahtar aktivatörleri mikrobiyal genomik RNA ve DNA (PAMP-Pathogen-associated molecular patterns/Patojen ilişkili moleküler model) gibi patojen kaynaklı nükleik asitleri kapsadığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bir takım duysal sistemlerin patojen kaynaklı nükleik asitleri tanıma da görev aldığını göstermiştir. Söz konusu duysal sistemler ile ilgili son yıllarda immün hücrelerde bulunan ve ekstraselüler bakterilerin metillenmemiş CpG-DNA moleküllerini tanıyan Toll-like reseptör 9'un aksine, sitozolik DNA moleküllerini tanıyıp primer immün yanıt fazında IFN üretimini tetikleyen başka bazı proteinlerin de mevcut olabileceğinden bahsedilmeye başlanmıştır. Bu DNA sensörlerine örnek olarak IFI16 (p204), helikaz DDX41, ve cGAS (MB21D1, ve C6orf150 olarak da bilinir) verilebilir. STING ise tanımlanmış tüm DNA sensörlerinin kavşak noktasında bulunup DNA-ile tetiklenen sinyallerin transdüksiyonundan sorumlu olan proteindir. Bununla beraber patojen kaynaklı nükleik asitleri tanıma için farklı hücre tiplerine evrimleşme de gösterilmiştir. Örneğin virüsler ile selüller invazyon, direkt olarak IFN tip 1 üretimini tetikler veya tam tersine makrofaj ve dentritik hücreler gibi hematopoietik kökenli hücreler, apoptotik hücre kalıntısında içeren viral antijen ve nükleik asitleri fagositler edip pro-inflamatuar yanıtla sonuçlanabilecek IFN ve interlökinler gibi diğer sitokinleri üretirler (34,35).

CDN'ler ve/veya STING'den önceki DNA sensörleri direkt ve/veya indirekt yollarla STING dimerizasyonunu uarmakta ve bunu takiben molekülün ER'dan, önce Golgi aygıtına sonra da perinükleer mikrozomal kompartmanlara geçişine neden olmaktadır. STING'in aşırı ekspresyonu IRF3'ün dimerleşmesini ve çekirdeğe taşınmasını uarmakta, bu da belirgin bir IFN indüksiyonuna neden olmaktadır; STING bakteriyel ikincil mesajcı olarak iş yapan siklik di-AMP (c-d-AMP) ve c-di-GMP gibi siklik dinükleotidlere de direkt olarak bağlanabilmekte ve güçlü biçimde aktive edilebilmektedir. STING bir nevi doğal bağışıklık sistemi içinde c-di-GMP sensörü olarak görev yapmaktadır. Sitozolik DNA molekülleri, cGAS adı verilen 522 aminoasitlik bir proteine bağlanarak STING sinyallerini uyarabilirler. cGAS, içerisinde insan dsRNA-sensör-oligoadenilat-sentetaz 1'in de bulunduğu nükleotidil-transferaz

ailesinin bir üyesidir. Uzunluğu 30 bp'den fazla olan nonspesifik dsDNA moleküllerinin cGAS aktivitesini uyardığı rapor edilmiştir. cGAS tarafından üretilen bir molekül CDN, ER içinde iki STING molekülüne bağlanmaktadır. Bunu takiben STING'in konformasyonunda muhtemelen bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır ve STING'in TANK-bağlayan kinaz 1 (TBK1) ile bir kompleks oluşturarak hücrenin perinükleer bölgelerine göç ettiği belirgin bir hücre içi trafiği süreci meydana gelmektedir. Bu süreçte TBK1'in endolizozomal kompartmanlara taşınması gerekmektedir. TBK1 burada interferon regüle edici faktör 3 (IRF3) ve nükleer faktör-κB (NF-κB) adı verilen transkripsiyon faktörlerini fosforiler. TBK1 molekülleri perinükleer kompartmanlarda STING'e bağımlı bir şekilde bir araya gelirler. DNA-bağımlı STING-TBK1 kompleksinin oluşması, hem TBK1'in aktivasyonu için hem de transkripsiyon faktörü IRF3'ün fosforile olarak nükleusa göç etmesi için gereklidir. Bu transkripsiyon faktörleri daha sonra nükleusa geçerek doğal bağışıklık genlerinin transkripsiyonunu başlatır. STING daha sonra hızlı bir şekilde yıkılır ve böylece uzamış sitokin üretiminin yaratacağı problemlerin önüne geçilmiş olur (Şekil 1) (37).

Şekil 1. STING bağımlı doğal immün sistem sinyal yolağı.



Mikrobiyal Aktivatörler

İstilacı patojenlerin konak tarafından tanınması immün yanıtların başlatılması için bir ön koşuldur. Bu tanıma işi, patojenler için esansiyel olan ve iyi korunmuş PAMP gibi mikrobiyal komponentlerin konağın genlerinde kodlanmış olan tanıma reseptörleri tarafından tespit edilmesi sayesinde gerçekleşir (40). Mikroorganizmalardan kaynaklanan nükleik asit molekülleri patojen-ilişkili bir moleküler patern olarak davranarak bir dizi immün sinyal yolağını tetikler.

STING'in keşfinden hemen sonra anlaşılmıştır ki bu yolak veziküler stomatit virüs, Sendai virüs, ve muhtemelen dengue virüs gibi RNA ilişkili patojenlere karşı konak savunmasında önemli role sahiptir. Adenovirüs, vaccinia virüs ve papilloma virüs gibi birçok DNA virusunun STING-bağımlı süreçleri tetiklediği rapor edilmiştir. Ayrıca cGAS-STING aksının HIV gibi retrovirüslerle olan infeksiyonlardaki önemi de gösterilmiştir. Retroviral DNA'nın cGAS-STING aksını aktive ediyor olması muhtemeldir. Normal hücrelerle kıyaslandığında STING defektli hücreler IFN uyarıcı DNA transfeksiyonuna, DNA virüs infeksiyonuna (Herpes simplex tip 1 ya da vaccinia virüs gibi), bakteri infeksiyonlarına (*Listeria monocytogenes* ya da *Mycobacterium tuberculosis* gibi) ya da malaria parazitiye yanıt olarak IFN-B ve pro-inflamatuar sitokinleri üretmede yetersiz kalmaktadır. *Tmem173^{-/-}* fareler düşük IFN üretiminden dolayı normal farelere göre herpes simplex tip I ile gelişen ölümcül infeksiyon tablolarına daha duyarlı olmaktadır. Yakın zamanda, kapsül polisakkaridlerine ya da viral kapsidlere yanıt olarak gerçekleşen T-hücre aracısız B-hücre aktivitesinin uyarılmasında endojen retrovirüslerin (ERV) da bir rolü olabileceği rapor edilmiştir. Bu B hücre yanıtı, hem retinoik-asit-ile-indüklenebilir gen I (RIG-I) hem de STING yolaklarının reaktif ERV'ler tarafından etkinleştirilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. HIV ve HSV1 gibi virüslerin genomlarının STING sinyallerini nasıl tetiklediği bilinmemektedir, çünkü viral genom hücre nükleusuna kapsid tarafından getirilmekte ve nükleer por aracılığıyla içeri sokulmaktadır. Belki de viral nükleik asitler hücreye girişlerinden hemen sonra ya da nükleer pora yakın bir yerde koruyucu kapsidlerinden kurtulup açığa çıkmaktadırlar. Ayrıca polyoma virüs gibi bazı DNA viruslarının STING'in de bulunduğu ER'un içinde replike oluyor olması da mümkündür.

Bununla beraber STING'in yalnızca virüsler değil bakteriler tarafından da aktive

edildiği bilinmektedir. Aslında STING sinyalleriyle doğal bağışıklık genlerinin aktive olması tehlikeli bakteriyel enfeksiyonları önleyici bir süreçtir. Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin STING sinyallerini uyardığı gösterilmiştir. Örneğin *L. monocytogenes*, STING aktive eden CDN'leri (c-di-AMP) sekrete ederek bu uyarımı gerçekleştirmektedir. Bakterilerin genomları da STING fonksiyonlarını stimüle etme yeteneğindedir. *Legionella pneumophila*, *Francisella tularensis*, *Chlamydia muridarum*, *Streptococcus pyogenes*, *Brucella abortus* ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi bazı bakterilere karşı oluşan tip I IFN yanıtının STING yolağı üzerinden tetiklendiği artık gösterilmiştir.

STING Regülasyonu

İmmün yanıtların iki ucu keskin bir bıçak gibi olduğu düşünüldüğünde STING-bağımlı sinyallerin zamanlamasının, gücünün ve etki süresinin hızlı ve doğru bir biçimde ayarlanması gerektiği ortaya çıkacaktır. Böylelikle mikroplarla mücadele ve eliminasyon süreci başarıyla tamamlanmalı, bir yandan da konağa verilen zarar minimumda tutulmalıdır (40).

Birçok feedback mekanizmasının sayesinde proteinler post-translasyonel olarak modifiye edilir (fosforilasyon ve ubiquitinasyon gibi) ve işlevleri hem zamansal hem de uzamsal bağlamda ince ayara tabi tutulur. İmmün sistem proteinleri ve STING bu regülasyondan azade değildir. Sitozolik DNA stimülasyonunu takiben önce STING'in bazı serin rezidülerinin fosforillendiği (Ser358, Ser353, Ser379), ardından da IRF'nin TBK1 tarafından fosforilasyona tabi tutulduğu gösterilmiştir. TBK1'in susturulması neticesinde hem DNA-bağımlı STING fosforilasyonu, hem de STING ve IRF3 arasındaki etkileşim sekteye uğramaktadır. Bu da TBK1'in STING fosforilasyonuna aracılık ettiğini, bu fosforilasyonun da STING-IRF3 etkileşimini sağladığını göstermektedir (40).

Bununla beraber ubiquitin aracılı protein degradasyonu, doğmalık immün sinyal yolaklarının zayıflatılması ve terminasyonu için önemli bir mekanizmadır. Bu sayede aşırı immün yanıtların yıkıcı etkilerinin önüne geçilmeye çalışılır. ER ile ilişkili bir E3 ubiquitin ligaz olan RING finger protein 5'in (RNF5), STING'in K48-bağılı poli-ubikitinasyonunu katalizlediği ve proteozom-bağılı degradasyonuna neden olduğu

bulunmuştur. Bu sayede STING-bağımlı konak antimikrobiyal yanıtları down-regüle edilmektedir. Başka bir ER yerleşimli E3 ligaz proteini olan RNF26'nın ise RNF5'in STING üzerine olan etkilerini antagonize ettiği yakın zamanda gösterilmiştir. RNF26 bu sayede STING'i K48-bağımlı poli-ubikitinasyondan korumakta ve degradasyonunu önlemektedir (40).

STING aktivitesini modüle ettiği tanımlanan başka bazı proteinler de (NLRC3 ve ZDHHC1) mevcuttur. NLRC3, STING'le direkt bağ kuran ve STING'in perinükleer alana göçünü engelleyen bir NOD-like reseptördür (NLR). NLRC3 ayrıca TBK1'e de bağlanarak STING ve TBK1 arasındaki etkileşimi de bozabilmektedir. Bu sebeple NLRC3 sitozolik DNA'lar tarafından tetiklenen immün yanıtları frenlemektedir (41).

Bunların dışında STING sinyal yolağındaki mekanizmaların anlaşılması için yapılan çalışmalar göstermiştir ki insanlardaki STING proteininin karboksi terminal bölgesinde bulunan çok sayıda serin rezidüsü dsDNA varlığında hızlı bir şekilde fosforillenmektedir. Bir çalışmada S366'nın fosforillenmesi sonucunda STING'in IRF3 aktivasyonu yapma yeteneğinin inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu inhibisyon neticesinde pro-inflamatuar sitokinlerin indüksiyonu büyük oranda engellenmiş olmaktadır, ama bununla birlikte NF-κB sinyali bundan etkilenmemektedir. Böylece pro-inflamatuar protein üretimi inhibe olurken NF-κB'ya bağımlı genler eksprese olmaya devam etmektedir, bu da hücrenin canlılığının devamı üzerinde etkili olmaktadır (37).

STING sinyallerinin Toll-like reseptör 9 (TLR9) yolağı gibi diğer DNA tespit edici yolaklardan bağımsız olduğu düşünülmektedir. TLR9 yolağı yaklaşık 21 baz uzunluğundaki metillenmemiş CpG dinükleotidlerine bağlanma sonucunda aktive olmaktadır. Bu nedenle TLR9 ve STING yolaklarının farklı tip DNA moleküllerini tespit etmek üzere evrimleşmiş oldukları düşünülebilir. Bununla birlikte her iki yolak da gen indüksiyonu için esas olarak IRF3 ve NF-κB'yı kullanmaktadır. Ayrıca TLR9 esas olarak pDC ve B hücrelerinde eksprese olurken, STING daha yaygın bir ekspresyona sahiptir (37).

STING ve Otoinflamatuar Hastalıklar

Normal koşullarda hücresel DNA sadece nükleusta ya da mitokondride bulunmakta ve sitozolik DNA sensörlerinden uzakta ikamet etmektedir. Sitozol,

lizozom ve ER'da bulunan DNase enzimleri, yanlış yerleşimli ya da istenmeyen DNA moleküllerini aktif bir şekilde sindirmektedir. Yakın zamanda gösterilmiştir ki aberan self-nükleik asitlerin immün sistemi uygunsuz bir şekilde uyarması sonucunda sistemik lupus eritematozus, lupus-benzeri hastalıklar ve Aicardi-Goutiers sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (42).

Bununla beraber şüphesiz ki patojenlerin invazyonuna karşı konak savunma yanıtlarının başlatılması için geçici inflamatuvar reaksiyonlar gereklidir. Ancak uzamış ya da kronik inflamasyon nedeniyle otoimmün süreçler de tetiklenebilmektedir. ABD'de yaşayan nüfusun %20'sinin gelecekte RA, SLE ya da inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bir otoinflamatuvar hastalığa yakalanacağı öngörülmektedir. Hemen hemen hiçbir vakada etiyoloji bilinmemektedir. Bilinen şey, RA ve SLE gibi kompleks inflamasyon-ilişkili hastalıklara sahip olan bireylerin kanlarında anti-nükleer antikorun, anti-DNA antikorun, anti nükleozom antikorun ve dolaşan sitokinlerin yüksek düzeyde pozitif bulunduğudır. Muhtemelen nekrotik ya da uygunsuz şekilde apoptoza giden hücrelerden köken alan self-DNA moleküllerinin bu tip hastalıkların patogeneğinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu sürecin temelinde yatan şey, self ve yabancı nükleik asitleri birbirinden ayırma yeteneği sekteye uğradığı için ortaya çıkan hatalı doğal immün sinyallerdir.

DNase enzimlerinde defekt olan hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda bu hayvanlarda ölümcül inflamatuvar hastalıkların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hatta bazı durumlarda DNase-ilişkili bozuklukları olan insanlarda da benzer hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Mesela DNASE1 genindeki defektler hem insanlarda hem de farelerde otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. DNase II, birçok hücrede bol miktarda eksprese edilen lizozom-yerleşimli bir endonükleazdır. DNase II defektli embriyolarda IFN'nin ve IFN ile indüklenen genlerin aşırı üretimi söz konusu olmakta, ciddi anemi gelişmekte ve in-utero ölüm görülmektedir. Dnase2a^{-/-} embriyoların aynı zamanda IFN tip I reseptörlerinde (IFN-IR) de defekt meydana getirildiğinde embriyolar ölümden kurtulmaktadır. Bu da ölümcül anemiden tip I IFN üretiminin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte DNaseII ve IFN-IR defektini beraberce taşıyan bu farelerde yaş ilerledikçe insandaki RA benzeyen kronik bir poliartrit tablosu ortaya çıkmaktadır. Bu durum aşırı TNF-alfa üretimine bağlı gelişmektedir. Bu sitokinlerin uygunsuz aşırı üretimi, ya fagosite edilmiş olan eritroid prekürsör hücrelerden ve

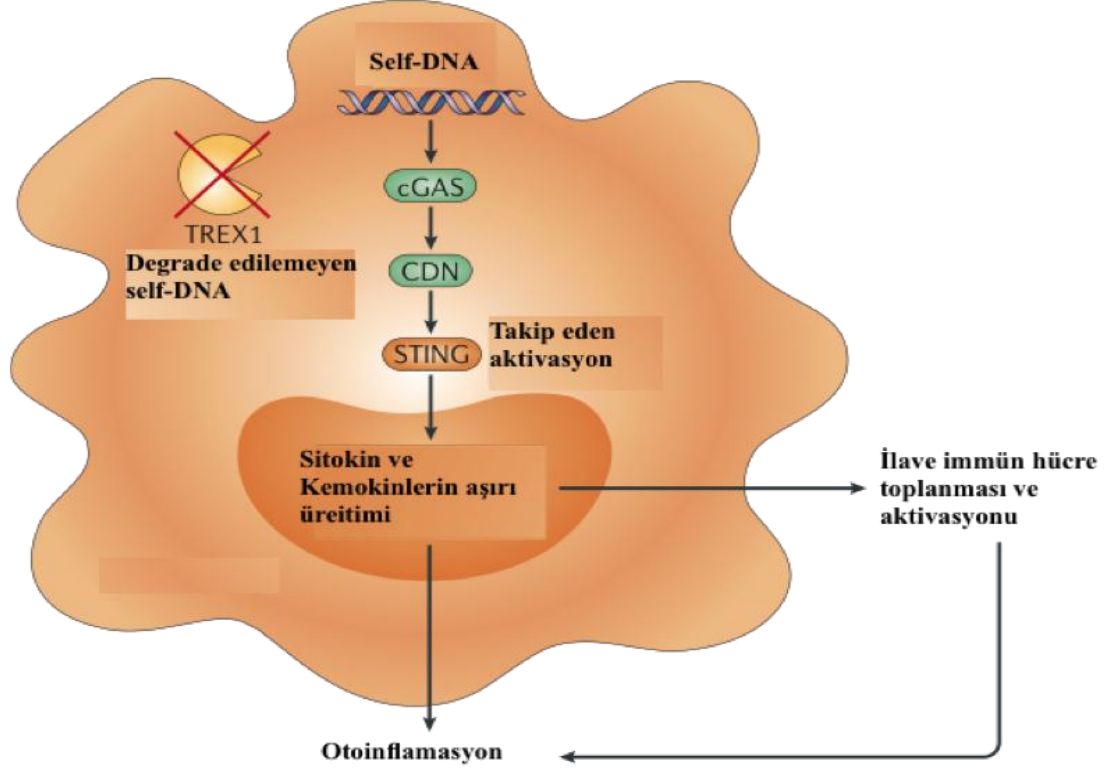
apoptotik hücrelerden kaynaklanan ve uygun şekilde degrade edilmemiş olan DNA moleküllerinin, ya da nükleustaki hasarlı DNA moleküllerinin akümülyasyonuna yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. DnaseII negatif embriyolarda self-DNA aktivasyonuna bağılı ortaya çıkan ve self-DNA aracılı poliartrite neden olan sitokin üretimi, aynı zamanda STING'in de defektli olduğu farelerde ortadan kalkmaktadır (37,40).

Bu gözlemler aberan-DNA molekülleri tarafından ortaya çıkan inflamatuvar hastalıklarda STING'in önemli rolü olduğunu ortaya çıkartmaktadır. DNaseIII (TREX1 olarak da bilinir) ise, ER'da en bol bulunan tek zincirli ve çift zincirli DNA (ssDNA ve dsDNA) moleküllerini parçalayan bir 3',5'-egzonükleaz enzimidir. Bu enzim endojen retro-elementlerden kaynaklanan DNA moleküllerini degrade eder. Kısacası TREX1, genom replikasyonu sonrasında sitoplazmada birikebilecek aberan self-DNA'ların temizlenmesinde bir "ev temizlikçisi" rolü oynuyor olabilir. Bu nükleik asitler cGAS ve STING aktivasyonu yaparak sitokin üretimini içeriden aktive edebilirler. Yapılmış daha ileri bir çalışmada UV ışığı ile hasarlanmış ve oksidatif modifikasyonlar taşıyan DNA moleküllerinin TREX1 tarafından degrade edilemediği gösterilmiştir. Bu DNA'lar STING aktivitesini tetikleyebilirler ve STING-bağımlı otoinflamatuvar hastalıklar için bir "hasar-ilişkili-moleküler-patern (DAMP)" meydana getiriyor olabilir. TREX1 genindeki işlev kaybı mutasyonları Aicardi-Goutieres sendromu, ailesel lupus pernio, ve sistemik lupus eritematozus gibi bir çok inflamatuvar ve otoimmün tabloya neden olmaktadır. Bu bulgular STING sinyallerinin nekrotik ya da uygunsuz olarak apoptozise gitmiş hücrelerden kaynaklanan self-DNA'ya yanıt olarak ortaya çıkan zararlı pro-inflamatuvar sitokinlerin üretiminden sorumlu olduğunu işaret etmektedir. Bu DNase enzimleri, apoptotik hücrelerin fagositoz sonrasında "immünolojik olarak sessiz -uslu-kalmasını" sağlamaktadır. Ciddi SLE ve AGS'li hastalarda TREX1 mutasyonları bildirilmesi, bu proteinin defektlerinin muhtemelen self-DNA'nın fagositler tarafından degradasyonunu bozarak bu hastalıklara yol açtığı görüşünü desteklemektedir (37,40).

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki insan vücudunda, self-DNA'nın STING gibi DNA sensörleri üzerinden konak savunması başlatmasını önleyecek bazı mekanizmalar bulunmaktadır. TREX1 muhtemelen STING sinyallerinin intrinsik self-DNA tarafından aktive olmasını engellemektedir. DNase II ise STING'in fagositlerdeki ekstrinsik DNA'lar tarafından aktive olmasını önleyici işleve sahiptir. Bu DNase'lar STING yolağının indirekt negatif regülatörleridir, ve bu DNase'lar defektif olduğunda

bazal ve devamlı bir STING aktivitesi meydana gelmekte ve inflamatuvar hastalıklar ortaya çıkmaktadır (Şekil 2) (37).

Şekil 2. Otoinflamatuvar hastalıklarda STING.



Bütün bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde STING'in antimikrobiyal immünette ve bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı aşikardır. Ancak STING-bağımlı sinyaller konusu henüz çok yeni bir konudur. Örneğin, STING translokasyonuna neden olan olaylar ve STING'in aktivasyon mekanizmaları hala aydınlatılmayı bekleyen alanlardır. Gelecek dönemde yapılacak daha derin çalışmalar ve yapısal analizler neticesinde STING'in sinyal işleme özellikleri ve altta yatan mekanizmalar daha iyi anlaşılacaktır. Bütün bu süreçlerin anlaşılmasıyla birlikte inflamatuvar hastalıkların tedavisi için yeni yaklaşımların tasarlanması ve yeni jenerasyon tedavi rejimlerinin tartışılması mümkün hale gelebilecektir. Bizde özellikle RA etiopatogeneğine katkı sağlamak adına çalışmamızda STING sinyallerinin regülasyonu ve bu yolağın otoinflamatuvar hastalıklar üzerindeki etkileri hakkındaki güncel bilgileri derleyerek, literatürde ilk kez RA tanılı hastalarda serum STING düzeylerini ve serum STING seviyelerindeki olası artışın hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yanında prognozu öngörmede prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 29/12/2016 – 10/02/2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 27/12/2016 tarihli ve 60116787-020/81264 numaralı etik kurul onayı ile kesitsel olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza romatolojik muayene, anamnez, laboratuvar ve görüntüleme bulguları değerlendirmeleri sonucunda ACR kriterlerine uygun olarak RA tanısı almış 18-65 yaş arası 80 hasta ile 80 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Bütün hastaların başvuru anındaki yakınmaları, fizik muayene bulguları ve demografik özellikleri yanında başvuru, takip ve tedavi sürecinde elde edilen, tam kan sayım, rutin biyokimya, ESH ve CRP gibi laboratuvar tetkikleri sonuçları ve tüm görüntüleme bulguları değerlendirildi ve dosyalandı. Katılımcılar Helsinki kriterlerine uygun olarak bilgilendirildi. Sözlü ve yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Romatoid artrit hastalarında hastalık aktivite skoru olan DAS (Hastalık Aktivite Skoru) 28'e göre hastalar aktif ve inaktif hasta grubu olarak sınıflandırıldı. DAS 28 sınıflandırılmasında; şiş eklem ve hassas eklem sayısı, ESH değerleri ve 0-100 arasında değer alan görsel skalalar yardımıyla değerlendirilen tüm sağlık ölçütü aşağıdaki formül ile veya özel olarak tasarlanmış elektronik hesap makineleri ile hesaplandı.

- $DAS\ 28 = 0.56 \times \sqrt{\text{hassas eklem sayısı}} + 0.28 \times \sqrt{\text{şiş eklem sayısı}} + 0.70 \times \text{eritrosit sedimentasyon hızı} + 0.014 \times \text{tüm sağlık ölçütü}$

Çalışmamızda dışlama kriterleri;

- Arteriyel hipertansiyon varlığı
- Diyabetis mellitus varlığı
- Sigara kullanıyor olması
- Sol ventrikul disfonksiyonu ve hipertrofi (EF < %50) varlığı
- Akut koroner sendrom öyküsü varlığı
- Kalp kapak hastalığı varlığı
- Konjenital kalp hastalığı varlığı
- Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk
- Renal yetmezlik (kreatinin >1,5) varlığı
- Hepatik yetmezlik ve/veya hepatik enzimlerde yükseklik (ALT ve AST te 2 kattan fazla artış) varlığı

- Bilinen malignite varlığı
- Son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirilmiş olması,
- Ek inflamatuvar hastalık olması
- Katılımcının çalışmaya rıza göstermemesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda katılımcılardan ESH ve CRP tetkikleri yanında serum STING düzeyleri için 12 saat açlık sonrası sabah 8-10 arasında 8-10 cc kan alınmıştır. Hastaların kanları santrifüj edilerek -80 derece de saklanmıştır. STING analizi ELİSA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemine uygun üretilmiş Atlas marka test kitleri ve İnterlab marka mikroelisa plaka okuyucu ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar için gerekli basamaklar ticari firmanın belirlediği protokole uygun olarak hazırlanmıştır. Buna göre kitin içerisinden elde edilecek olan standartlarla seri dilüsyon hazırlanıp, ELISA plate kuyucuklarına 100'er µl eklendi ve bir kuyucuk kör için bırakıldı. Hasta ve kontrol grupları için belirlenen kuyucuklara kitle birlikte sağlanan Örnek-Dilüent solüsyonundan 50 µl ve üzerlerine 50 µl serum eklendi. Kör için bırakılan kuyucuklara sadece 100 µl Örnek-Dilüent solüsyonu eklendi. Ardından, kuyucukların her birine kitin protokolünde belirtilen miktarda Biotin-Konjuge solüsyonundan eklenip, kitin belirlediği süre boyunca inkübe edildi. Gerekli inkübasyon gerçekleştirildikten sonra, ELISA plate yıkanıp, kitle birlikte sağlanan Substrat solüsyonu belirlenen miktarda kuyucuklara eklendi. Kitin protokolünde belirlenmiş inkübasyon süresi sonunda kuyucuklara Stop-solüsyonu ilave edildi. ELISA-plate 450 nm dalga boyunda ELISA-plate okuma cihazında okutuldu. Elde edilen sonuçlardan standartlara ait kalibrasyon eğrisi grafiği çizilerek, grafikten elde edilen eğim formülü ile örneklere ait serum konsantrasyonları hesaplandı.

3.1. İstatiksel yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik

özelliğindeki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 160 katılımcının 80'i RA tanılı hastalar, 80'i ise sağlıklı kontrol grubundan oluşmakta idi. Toplam yaş ortalaması $46,43 \pm 12,8$ (Dağılım aralığı=18-65 yaş) yıl olan katılımcıların 121'i kadın (%75.6), 39'u erkek (%24.4) olarak belirlendi. Çalışmamızda RA tanısı alan 61'i kadın (%76.3), 19'u erkek (%23.8) toplam 80 hastanın yaş ortalaması $52,56 \pm 10,37$ (Dağılım aralığı=27-65 yaş) yıl iken, 60 kadın 20'i erkek olan kontrol grubunun yaş ortalaması ise $40,29 \pm 12,21$ (Dağılım aralığı=18-62 yaş) yıl olarak bulundu (Tablo 3). Katılımcı gruplar yaş ortalaması ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Örneklem grubumuzun cinsiyet ve yaşa göre karşılaştırılması.

	Cinsiyet	N (%)	Yaş Ort±Std	P-değeri
Kontrol Grubu	Kadın	60 (%75)	$39,08 \pm 11,71$	0,128
	Erkek	20 (%25)	$43,90 \pm 13,26$	
	Toplam	80 (%50)	$40,29 \pm 12,21$	
RA	Kadın	61 (%76,3)	$52,51 \pm 10,55$	0,959
	Erkek	19 (%23,8)	$52,74 \pm 10,08$	
	Toplam	80 (%50)	$52,56 \pm 10,37$	
Toplam	Kadın	121 (%75.6)	$45,85 \pm 12,98$	0,314
	Erkek	39 (%24.4)	$48,21 \pm 12,47$	
	Toplam	160 (%100)	$46,43 \pm 12,8$	

Çalışmamızda RA tanılı hastalarda boy ortalaması $1.63 \pm 0,07$ m, kontrol grubunda ise $1.67 \pm 0,07$ m olarak belirlendi. Buna göre kontrol grubunda tespit edilen ortalama boy uzunluğu RA hastalarında tespit edilen ortalama boydan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Ayrıca RA tanılı hastaların kilo ortalaması $71.49 \pm 13,13$ kg, kontrol grubundaki hastaların ise $72.74.3 \pm 14,31$ kg olarak belirlendi. Katılımcıların ortalama kilo değerleri RA ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,906$). Ortalama DAS28 değeri $3.29 \pm 0,68$ (Dağılım aralığı=2,4-4,8) olarak saptanan

RA tanılı hastaların VKİ ortalaması 26.85±5,03, kontrol grubunda ise 26.01±4,70 olarak belirlendi. Yine ortalama VKİ değerleri RA ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,27)(Tablo 4).

Tablo 4. Tanı sırasında hastaların klinik özellikleri.

	RA Grubu (n=80) Ort±SD	Kontrol Grubu (n=80) Ort±SD	P-değeri
Boy (m)	1.63±0,07	1.67±0,07	*0,002
Kilo (Kg)	71.49±13,13	72.74.3±14,31	0,906
VKİ (Kg/m²)	26.85±5,03	26.01±4,70	0,278

*=P<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda tanı sırasında hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları tablo 5’de sunulmuştur. Buna göre RA hastalarında tespit edilen ortalama nötrofil ($4.54±1,71×10^9/L$), CRP ($1.03±1,30$ mg/dl) ve ESH ($30.27±18,1$ mm/h) değerleri kontrol grubunda tespit edilen ortalama nötrofil ($3.93±1,33×10^9/L$), CRP ($0.33±0,54$ mg/dl) ve ESH ($17.63±11,7$ mm/h) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (Sırasıyla p-değerleri=0,013, 0,000 ve 0,000). Benzer şekilde RA tanılı hastalarda ortalama hemoglobin değeri $12.88±1,50$ g/dL olarak belirlenirken, kontrol grubunda ortalama hemoglobin değeri $13.45±1,73$ g/dL olarak saptanmıştır. RA tanılı hastalarda belirlenen ortalama hemoglobin değeri, kontrol grubunda belirlenen hemoglobin değerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p=0,029). RA tanılı hastalarda ortalama trombosit, lökosit ve ürik asit değerleri sırasıyla $290.6±849,9 ×10^9/L$, $7.20±2,23 ×10^9/L$ ve $4.31±1,12$ mg/dL olarak belirlenirken, kontrol grubunda sırasıyla $282.0±747,9 ×10^9/L$, $6.63±1,87 ×10^9/L$ ve $4.39±1,33$ mg/dL olarak saptanmıştır. Dolayısıyla çalışmamızda tanı anında hasta grubu ve kontrol grubu arasında trombosit, lökosit ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Tanı sırasında hastaların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar Bulguları	RA Grubu (n=80) Ort±SD	Kontrol Grubu (n=80) Ort±SD	P-değeri
Trombosit (x10 ⁹ /L)	290.6±849,9	282.0±747,9	0,668
Lökosit (x10 ⁹ /L)	7.20±2,23	6.63±1,87	0,080
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	4.54±1,71	3.93±1,33	0,013*
CRP (mg/dl)	1.03±1,30	0.33±0,54	0,000*
Hemoglobin (g/dL)	12.88±1,50	13.45±1,73	0,029*
Ürik asit (mg/dl)	4.31±1,12	4.39±1,33	0,982
ESH (mm/h)	30.27±18,1	17.63±11,7	0,000*

*=P<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda RA tanılı hastaların %32,5'i (n=26) ANA pozitif iken %67,5'i (n=54) ANA negatif olarak belirlenmiştir. Tüm örneklem grubunda katılımcıların %41,3'ü (n=66) RF pozitif, %58,8'i (n=94) RF negatif saptanırken, RA tanılı grubun %75,0'inin (n=60) RF pozitif olduğu belirlenmiştir. Tüm örneklem grubunda katılımcıların %33,8'i (n=54) Anti-CCP pozitif, %66,3'ü (n=106) Anti-CCP negatif olarak saptanırken, RA tanılı grubun %63,7'sinin (n=51) Anti-CCP pozitif olduğu belirlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. RA tanılı hastalarda otoantikor durumu.

Antikorlar	n	%
ANA	26	% 32,5
RF	60	% 75,0
Anti-CCP	51	% 63,7

Çalışmamızda RA tanılı hastalarda kullanılan DMARD grubu, nonsteroid antiinflamatuvar ve kortikosteroid ajanları içeren tedavi rejimleri ve oranları tablo 7’de sunulmuştur. Buna göre hastalarımıza % 67,5 oranıyla (n=54) en sık metotreksat verildi. Bunu kortikosteroid % 66,3 (n=53), antimalaryaller % 53,8 (n=43), nonsteroidler % 28,7 (n=23), leflunomidler %25 (n=20), sülfasalazinler %16,3 (n=13), kolşisin %11,3(n=9), abatasept %5 (n=4), tocilizumab %3,8 (n=3), tofasitinip %2,5 (n=2) ve rituksimab %1,3 (n=1) izledi.

Tablo 7. Hastalarda kullanılan tedavi rejimleri ve oranları.

Tedavi Protokolü	n	%
Kortikosteroid	53	66,3
Metotreksat	54	67,5
Sülfasalazin	13	16,3
Antimalaryal	43	53,8
Leflunomid	20	25,0
Nonsteroid	23	28,7
Kolşisin	9	11,3
Tocilizumab	3	3,8
Abatasept	4	5
Tofasitinip	2	2,5
Ritüksimab	1	1,3

Yine çalışmamızda hastalarımıza TNF- α inhibitör tedavileri olarak % 3,8 oranıyla (n=3) adalimumab, % 2,5 oranıyla (n=2) etanercept ve % 1,3 oranıyla (n=1) infliksimab verildi (Tablo 8).

Tablo 8. TNF- α inhibitör tedaviler.

Antikorlar	n	%
İnfliksımab	1	1,3
Etanercept	2	2,5
Adalimumab	3	3,8

Çalışmamızda serum STING seviyeleri incelendiğinde; RA tanılı hastaların ortalama serum STING seviyesi $3422.75 \pm 398,92$ olarak belirlenirken, kontrol grubu ortalama serum STING seviyesi $3548.70 \pm 126,03$ olarak tespit edilmiştir. Bu durumda hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum STING seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Bununla beraber RA tanılı hastalar içerisinde erkek cinsiyet ($3523,87 \pm 127,8$) ile ESH ($3507,68 \pm 174,3$) ve yüksek CRP ($3513,89 \pm 124,9$) değerlerine sahip hastalarda tespit edilen ortalama serum STING seviyeleri; kadın cinsiyet ($3391,25 \pm 447,6$), ESH ($3356,69 \pm 502,0$) ve düşük CRP ($3351,86 \pm 511,7$) değerlerine sahip hastalarda tespit edilen ortalama serum STING seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (Sırasıyla p-değerleri=0,044, 0,006 ve 0,046). Ayrıca çalışmamızda 45 yaş üstü hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3447,21 \pm 205,7$, 45 yaş altı hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3338,47 \pm 760,2$ olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda lökositozu olan hastalarda ($>10.00010^9/L$) ortalama serum STING seviyesi $3510,93 \pm 144,8$, düşük lökosit değerleri ($<10.00010^9/L$) olan hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3412,95 \pm 417,1$ olarak belirlenmiştir. Yine ANA pozitif hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3293,03 \pm 640,1$, ANA negatif hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3485,20 \pm 178,0$ olarak belirlenmiştir. RF pozitif hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3426,08 \pm 447,8$, RF negatif hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3412,75 \pm 197,1$ olarak belirlenmiştir. Anti-CCP pozitif hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3399,28 \pm 483,6$, Anti-CCP negatif hastalarda ortalama serum STING seviyesi $3464,01 \pm 169,1$ olarak belirlenmiştir. Ancak 45 yaşından büyük olması, lökositoz ($>10.00010^9/L$) varlığı, ANA, RF ve Anti-CCP

pozitifliğinin ortalama serum STING seviyelerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. RA hastalarının klinik özellikler ile STING seviyelerinin karşılaştırması.

	Klinik Değişkenler	n (%)	STING Seviyesi (Ort±SD)	P-değeri
Yaş	< 45 yıl	18 (%22,5)	3338,47±760,2	0,557
	> 45 yıl	62 (%77,5)	3447,21±205,7	
Cinsiyet	Kadın	61 (%76,3)	3391,25±447,6	0,044*
	Erkek	19 (%23,8)	3523,87±127,8	
ANA	Pozitif	26 (%32,5)	3293,03±640,1	0,070
	Negatif	54 (%67,5)	3485,20±178,0	
RF	Pozitif	60 (%75,0)	3426,08±447,8	0,898
	Negatif	20 (%25,0)	3412,75±197,1	
Anti-CCP	Pozitif	51 (%63,7)	3399,28±483,6	0,342
	Negatif	29 (%36,3)	3464,01±169,1	
Lökosit	< 10.000/10 ⁹ /L	72 (%90,0)	3412,95±417,1	0,312
	> 10.000/10 ⁹ /L	8 (%10,0)	3510,93±144,8	
ESH	< 30 mm/s	45 (%56,3)	3356,69±502,0	0,006*
	> 30 mm/s	35 (%43,8)	3507,68±174,3	
CRP	< 0,50 (mg/dl)	45 (%56,3)	3351,86±511,7	0,046*
	> 0,50 (mg/dl)	35 (%43,8)	3513,89±124,9	

*= $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Bütün bunların yanında çalışmamızda RA tanılı hastalarda ortalama serum STING seviyeleri ile serum RF değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0,008$, $r=294$). RA tanılı hastalarda ortalama serum STING seviyeleri ile DAS28 skorları ($p=0,160$), VKİ değerleri ($p=0,714$), Anti-CCP seviyeleri ($p=0,336$), hastaların yaşları ($p=0,214$), lökosit ($p=0,077$), nötrofil ($p=0,058$), trombosit ($p=0,936$), hemoglobin ($p=0,537$), ürik asit ($p=0,947$), CRP ($p=0,131$) ve ESH ($p=0,262$) değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (Tablo 10).

Tablo 10. RA hastalarının klinik özellikleri ile STING seviyeleri arasındaki olası korelasyon incelemesi.

Klinik Özellik	r	p-değeri
DAS28	+ 0,158	0,160
VKİ	- 0,042	0,714
Anti-CCP	+ 0,109	0,336
RF	+ 0,294**	0,008*
Yaş	- 0,141	0,214
Lökosit	+ 0,199	0,077
Nötrofil	+ 0,213	0,058
Trombosit	+ 0,009	0,936
Hemoglobin	+ 0,070	0,537
Ürik asit	- 0,008	0,947
CRP	+ 0,170	0,131
ESH	+ 0,127	0,262

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

**=0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon ilişkisi.

Çalışmamızda RA hastaları DAS28 hastalık aktivitesi skorlandırmasına göre sınıflandırıldığında; remisyon (DAS28 <2.6), hafif hastalık aktivitesi (DAS28 > 2.6 ve < 3.2) ve orta/yüksek şiddetli hastalık aktivitesi (DAS28 > 3.2) olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre RA hastalarının % 11.3'ü (n=9) remisyon, % 45'i (n=36) hafif ve %43.8'i (n=35) ise orta veya şiddetli hastalık aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. Remisyondaki hastaların ortalama serum STING seviyeleri 3484,20±134.3, hafif hastalık aktiviteli hastaların ortalama serum STING seviyeleri 3354,42±560,5 ve orta/yüksek şiddetli hastalık aktiviteli hastaların ortalama serum STING seviyeleri

3477,22±181,9 olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla RA hastalarının DAS28 hastalık aktivitesine göre gruplandırması sonucunda bu gruplar arasında STING seviyeleri incelendiğinde ise istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. RA hastalarının DAS28 hastalık aktivitesine göre sınıflandırılması.

	DAS28	n (%)	STING Seviyesi (Ort±SD)	P-değeri
Remisyon	<2.6	9 (%11,3)	3484,20±134,3	0,871
Hafif Hastalık Aktivitesi	> 2.6 ve < 3.2	36 (%45,0)	3354,42±560,5	
Orta/Şiddetli Hastalık Aktivitesi	> 3.2	35 (%43,8)	3477,22±181,9	

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

5. TARTIŞMA

Romatoid artritinin özellikle tanı ve tedavi yönetimi son 30 yılda ciddi şekilde değişime uğramıştır. Özellikle hedefe yönelik tedavide her geçen sene yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir (43). O'Neill F. ve arkadaşlarının anti-inflamatuar tedavinin RA grubu ve kontrol grubu üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir çalışmada gruplar arasında yaş, cinsiyet gibi demografik veriler ve VKİ bulgularında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken, inflamasyon belirteçlerinden CRP değerinin RA grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ($p < 0.01$) olduğunu rapor etmişlerdir (44). Bunlara ek olarak Sivas F. ve arkadaşları 79 RA hastası ile yaptıkları çalışmada ortalama DAS28 skorunu $3,63 \pm 1,52$ olarak tespit ederken, Ali EA. 25 RA hastasında aynı sayıdaki sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek ($p < 0.001$) ESH değeri bildirmişlerdir (46). Çalışmamızda bütün bu veriler ile uyumlu olacak şekilde RA grubunda ortalama DAS28 değeri $3.29 \pm 0,68$ olarak saptanırken, ortalama VKİ değerleri ve demografik verilerde RA ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla beraber RA hastalarında inflamasyon indekslerinden ortalama nötrofil, CRP ve ESH değerleri kontrol grubunda tespit edilen değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

Anti-CCP ve RF hastalığın diagnostik ve prognostik süreci ile ilgili bilgi veren değerli antikorlardır. Her ne kadar RF'nin özgünlüğü birçok inflamatuvar hastalıkta izlenen yüksek prevalansı nedeniyle düşük olsa da %60 ve % 80 arasında değişen duyarlılığa sahiptir (47). Anti-CCP için ise kullanılan ticari kit ve methodlara göre değişiklik göstermekle birlikte %48-85 oranları arası değişen duyarlılık ve %93-98 oranları arası değişen özgünlük değerleri bildirilmiştir (48). Ayrıca anti-CCP'nin hastalık aktivitesi ile olan anlamlı korelasyon rapor edilmiştir (49). Bununla beraber ülkemizde 32 RA hastası ile yapılan bir çalışmada Yalçınkaya Y ve arkadaşları % 75 RF pozitifliği ve % 53 anti-CCP pozitifliği bildirmişlerdir (50). Bunlara ek olarak RA tanılı hastalarda ANA profilinin belirlenmesi hastalığın tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde etkili olduğu birçok defa bildirilmiştir (51). Takase K. ve arkadaşlarının 454 RA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada ise %33,3 oranında ANA pozitifliği rapor edilmiştir (52). Çalışmamızda yayınlanmış bütün bu veriler ile uyumlu

olarak hastalarımızın %32,5'i ANA pozitif, %75'i RF pozitif ve %63,7'sinin (n=51) ise Anti-CCP pozitif olduğu belirlenmiştir.

Günümüzde henüz etiyolojisi aydınlatılmamış olan RA gibi inflamasyon-ilişkili hastalıkların patogeneğinde STING yolağı defektlerinin oynadığı rolün ortaya konulması oldukça önemlidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucunda özellikle immun-ilişkili hücrelerden yüksek seviyede eksprese olan bu molekülün olası nekrotik ya da uygunsuz şekilde apoptoza giden hücrelerden köken alan self-DNA molekülleri ile overekspresyonu sonucunda intrinsik ve ekstrinsik STING yolaklarının aşırı aktivasyonunun bazı otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (37,40). Baum R. ve arkadaşları kemik formasyonunda bozulmamış STING yolağının gerekliliğini, farelerin genomunda DNase II ve IFN-a/b/v reseptör bölgeleri olmak üzere dual hasar oluşturarak kanıtlamışlardır. Sitozolik DNA yolağında oluşturulan bu hasar nedeniyle hasta grubundaki farelerde kemik büyümesi kontrol grubundaki farelere göre ciddi şekilde inhibe edilmiştir. Böylece araştırmacılar STING yolağındaki aksaklıkların, otoimmün hastalıklarda gözlenen kemik anomalitelerindeki patojenik rolünü ortaya koymuşlardır (53). Yine Pawaria S. ve arkadaşlarının DNase II ve tip I interferon defekti olan double-knockout (*DnaseII^{-/-}IfnarI^{-/-}*) fareler ile yürüttükleri çalışmada TLR9 aktivasyonu gerçekleşmediğinden otoreaktif B hücre aktivasyonu sağlanamadığı gösterilmiştir. Böylece çalışmada hem DNase hemde tip I IFN ekspresyonu defekti olan farelerde ANA aracılığı ile inflamatuvar artrit geliştirilmesinde STING bağımlı yolağın etkisi özgün bifonksiyonel otoantikorlar kullanılarak kanıtlanmıştır (54). Benzer şekilde Baum R ve arkadaşları DNase ve IFN TİP I defekti yanında STING veya melanoma 2 (AIM2) defekti bulunan triple knockout farelerde yaptıkları bir başka çalışmada; AIM2 defekli fareler birikmiş endozomal self-DNA karşısında kısıtlı inflamatuvar yanıt oluştururken STING defekli farelerde ise eklemlerde inflamasyon gerilemesi izlenmiştir. Böylece araştırmacılar sitozolik ve endozomal nukleik asit duyarlı yolağın TLR7/9-bağımlı olduğunu herhangi bir defekte otoantikor üretiminin aksadığını dolayısıyla hastalığın oluşumunda etkin role sahip olduklarını göstermişlerdir (55).

Bütün bunların yanında STING yolağının inflamatuvar fenotipteki hastalıklardan olan SLE patogeneğindeki rolü birçok araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Kato Y. ve arkadaşları SLE hastalarının serumlarında izlenen yüksek İFN-I aktivitesinin sitozolik

DNA-duyarlı STING yolağı ile indüklendiğini bildirmişlerdir (56). Benzer şekilde Wang J. ve arkadaşları SLE hastalarında cGAS-STING yolağının hiperaktif olduğunu ve bu aşırı aktivasyonda IFIT3 geninin katkısı olduğu bağlantılı olarak ise İFN-I aşırı üretimi gerçekteştiği sonucuna varmışlardır (57). Yine yapılan araştırmalarda TREX1'in STING için bir negatif regülatör görevi gördüğu gösterilmiş ve TREX1 mutasyonlarına SLE ve AGS gibi inflamatuvar hastalıklarda rastlanıldığı rapor edilmiştir (58). Benzer şekilde König N. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada belirsiz patogeneze sahip, kronik seyirli kutanöz lupus eritematozusun nadir inflamatuvar karakterli bir formu olan chilblain lupus eritematozuslu 5 hastada STING mutasyonunun izine rastlanmışlar ve STING yolağının fonksiyonel anomalitesini hastalığın patogenezesinden sorumlu tutmuşlardır (59).

Aslında STING sinyal yolunun inflamatuvar süreçlere olan etkisi ataksi telenjiyektazi (AT) hastalarında Härtlova A. ve arkadaşlarının yürüttüğu çalışmada açıkça gösterilmiştir. Öyleki bu hastalarda DNA tamir mekanizmasında görevli AT protein kinaz genindeki (ATM geni) mutasyon nedeniyle tamir edilmemiş DNA kalıntıları IFN-I tetikleyerek viral ve bakteriyel yanıtlarda ciddi artışa neden olduğu aynı zamanda sitoplazmada biriken DNA parçalarının DNA duyarlı STING yolunu aktive ederek TLR-1 reseptör aracılığı ile doğal bağışıklığı tetiklediği gösterilmiştir. Araştırmacılar bu mekanizmanın AT hastalarında gözlenen inflamatuvar fenotipin potansiyel açıklaması olduğu kanaatine varmışlardır (60). Destekler şekilde Liu Y. ve arkadaşları infant dönem başlangıçlı sistemik veya organ spesifik inflamasyon ve vaskülopati kliniğine sahip 6 çocuk ile yaptıkları çalışmada STING'i kodlayan TMEM173 geninde interferonların aşırı salgılanmasını tetikleyecek olan otozomal dominant bir mutasyon tespit etmişlerdir. Araştırmacıların STING-ilişkili vaskülopati olarak adlandırdığı hastalığa sahip çocuklarda sistemik inflamasyon indekslerinden ESH ve CRP'nin de yükseldiği rapor edilmiştir (61). Benzer şekilde çalışmamızda her ne kadar RA tanılı hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum STING seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsada, laboratuvar bulguları içerisinde inflamatuvar markırlarından sayılan ESH (> 30 mm/s) ve yüksek CRP (>0,50 mg/dl) değerlerine sahip RA tanılı hastalarda tespit edilen ortalama serum STING seviyeleri; ESH ve düşük CRP değerlerine sahip hastalarda tespit edilen ortalama serum STING seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

Ancak çalışmamızın sonuçlarını doğrudan kıyaslayabileceğimiz RA hastalarında STING ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışma literatürde bugün için mevcut değildir.

Bütün bunların yanında çoğu zaman araştırmacılar tarafından RA gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde gözardı edilen diğer bir konu ise aşılardır. Birçok aşının içeriğinde bulunan, doğal ve adaptif immunitite tetikleyicisi olan adjuvanların yapılan araştırmalarda DNA duyarlı cGAS-STING yolunu aktive ettiği rapor edilmiştir. Mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olsada bir adjuvan olan kitosan, tip I interferonu indükleyerek dentritik hücre maturasyonuna ve cGAS-STING yolu ile spesifik Th-1 yanıtını da kapsayan bir dizi immun reaksiyona neden olduğu kanıtlanmıştır (62). Bunlara ek olarak antimikrobiyal oksidatif reaksiyonlar veya UV maruziyeti ile meydana gelen sitozoldeki oksidize DNA'nın zaman zaman DNA duyarlı TREX1-cGAS-STING bağlantılı yollar ile klasik dış etkeni hedef alan immunitenin aksine otoimmünite ve steril inflamasyon kaynağına dönüştüğü rapor edilmiştir (63). Bugüne kadar yayınlanmış verilerden anlaşılacağı gibi HSV-1'den Streptococcus pneumoniae'ye özellikle çift sarmallı DNA içeren birçok mikroorganizmadan derivate nükleik asitler, parazitler, UV maruziyeti, aşılarda kullanılan adjuvanlar, oksidatif reaksiyonlar, inkomplet apoptoze hücreler ya da yalnızca self-DNA parçaları bile STING yolağını aktive edebilmektedir (64,65). Görüldüğü gibi STING yolağının etyolojik süreçte aşırı veya istenmeyen şekilde aktive olma nedenleri oldukça çeşitli olabilmektedir ve sonuç olarak literatürde de net olarak sıkça rapor edildiği gibi otoimmun veya inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkabileceği koşulların oluşabildiği aşıkardır. Çalışmamızda bu durumu destekler şekilde RA hastalarının DAS28 hastalık aktivitesine göre gruplandırması sonucunda remisyon, hafif, orta veya şiddetli hastalık aktivitesi gösteren gruplar arasında STING seviyeleri incelendiğinde istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilmezken RA tanılı hastalarda ortalama serum STING seviyeleri ile serum RF değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0,008$, $r=294$). Bu durum beklenildiği üzere serum STING seviyelerinin hastalık aktivitesinden çok inflamatuvar ve otoimmünite ilişkili etiopatogenez ilişkisini açıklamaktadır.

6. SONUÇ

Son yıllarda STING sinyal yolağı hakkında çalışmalar giderek artış göstermiş olsa bile özellikle STING’i mutasyon ve translokasyon sürecine iten sebepler, STING aktivasyonuna aracılık eden mekanizmalar henüz yeterince açıklığa kavuşturulamamıştır. Bununla beraber bugüne kadar yayınlanmış veriler arasında SLE, AGS ve diğer sistemik inflamatuvar hastalıklar ile STING ilişkisine ait kısıtlı sayıda bile olsa veriler mevcut iken doğrudan RA-STING ilişkisi literatürde ilk kez bu çalışmada ele alınmıştır. Çalışmamızın bulguları dahilinde elde edilen, serum STING seviyeleri ile inflamatuvar belirteçlere ait anlamlı laboratuvar sonuçları (CRP, ESH) yanında RF gibi immünite ilişkili etiyopatogenezi açıklayacak yine istatistiksel olarak anlamlı korelasyon değerli bulunmuştur. Çalışmamızda RA grubu ve kontrol grubu arasında serum STING seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesi örneklem grubumuzun düşük sayısı yanında bu çalışmada STING seviyelerinin yalnızca ELISA yöntemi ile değerlendirilmesine moleküler seviyede bir analiz yapılmamasına yorulmuştur. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarını ileride yapılacak daha geniş örneklem gruplu çalışmaların bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz. Sonuç olarak henüz literatür düzeyinde olgunlaşmamış olan STING modülasyonunun gelecekte daha derin bir şekilde irdelenip anlaşılması özellikle RA gibi inflamatuvar ve otoimmün ilişkili hastalıkların tedavisine yönelik yeni immunoteraptik stratejilerin geliştirilmesi adına fayda sağlayacaktır. Bu durumda ileriki dönemde daha geniş örneklem grupları ile daha kapsamlı yapılacak olan araştırmaların RA tedavisine yeni yaklaşımlar ve diagnostik temelde önemli veriler sağlayacağı şüphesizdir.

7. KAYNAKLAR

- 1.** Symmons D.P. Looking back: Rheumatoid Arthritis-Etiology, Occurrence and Mortality. *Rheumatology* 2005;44:14-7.
- 2.** Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Thirteenth edition, Pennsylvania, Williams and Wilkins; 1997:979-92.
- 3.** Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth edition, Philadelphia, WB Saunders; 2001:921-66.
- 4.** Appelboom T, Halberg P. History. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. 3rd Edition. Spain. The Mosby Company. 2003:753-6.
- 5.** Al-Rubaye AF, Kadhim MJ, Hameed IH. Rheumatoid Arthritis: History, Stages, Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 2017; 9(2); 145-155
- 6.** Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2002;4(3):265.
- 7.** Akar S, Akkoç N. Epidemiology of rheumatoid arthritis *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-6.
- 8.** Meletis CD, Bramwell B. Rheumatoid Arthritis: Etiology and Naturopathic Treatments. *Alternative & Complementary Therapies* 2001;7(6), 347-354.

9. Masi AT, Feigenbaum SL, Chatterton RT. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: Convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(1):1–27.
10. Özsoy MH, Altinel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VE. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. *TOTBID Dergisi* 2008;3:101-110.
11. Van Der Heijde IM, Wilbrink B, Tchetverikov I. Presence of bacterial and bacterial proteoglycans in the joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis Rheum* 1998, 41; S162
12. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:47-54.
13. Kremer JM: n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71:349-351.
14. Streenland K, Goldsmith D. Silica exposure and autoimmune diseases. *Am J Ind Med* 1995;28:603–608.
15. Knekt P. Serum selenium, serum alpha- tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2000;11(4):402–405.
16. Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, Yonezawa T, Kimura T. Reduced expression of the regulatory CD4+ T cell subset is related to Th1/Th2 balance and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):617–627.
17. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
18. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002;29(65):39-43.

- 19.** Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyei T, Koch AE. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009;1:44-51.
- 20.** Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(3):III10-III16.
- 21.** Goldring SR. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? *J Rheumatol* 2002;29(65):44-8.
- 22.** Brown FE, Brown ML. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg* 1988, 13- A(5):704-8.
- 23.** Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol* 1999;26(3):717-9.
- 24.** Doğan M, Fişenk F. Romatoid Artritinin Otorinolaringolojik Bulguları. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1999; 7: 71-78.
- 25.** Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-81.
- 26.** Demirel A, Kırnay M. Traditional and Up-to-date Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Health Sciences* 2010;19(1):74-84.
- 27.** Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update-American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46(2):328-346.
- 28.** Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005 72(6):1037-47.

- 29.** Saraux A, Berthelot M, Chales G, Le Henaff C, Thorei JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44:2485-91.
- 30.** Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. Twenty-eight joint counts invalidate the DAS-28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:637-41.
- 31.** Egerer K, Feist E, Burmester GR. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens. *Deutsches Ärzteblatt International* 2009;106(10):159.
- 32.** Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:246-253.
- 33.** Van der Heijde DMFM. Radiographic imaging: the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(1):9-16.
- 34.** Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010; 327:291–295.
- 35.** Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*. 2009; 461:788–792.
- 36.** Barber GN. Innate immune DNA sensing pathways: STING, AIM2 and the regulation of interferon production and inflammatory responses. *Current opinion in immunology* 2011;23(1):10-20.

- 37.** Barber GN. STING: infection, inflammation and cancer. *Nature reviews. Immunology* 2015;15(12):760.
- 38.** Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao F, et al. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity* 2008; 29:538– 50.
- 39.** Sun W, Li Y, Chen L, Chen H, You F, Zhou X, et al. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:8653–8.
- 40.** Liu X, Wang C. The emerging roles of the STING adaptor protein in immunity and diseases. *Immunology* 2016;147(3):285-291.
- 41.** Zhang L, Mo JY, Swanson KV, Wen HT, Petrucelli A, Gregory SM, et al. NLRC3, a member of the NLR family of proteins, is a negative regulator of innate immune signaling induced by the DNA sensor STING. *Immunity* 2014; 40:329–41.
- 42.** Smith S, Jefferies C. Role of DNA/RNA sensors and contribution to autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25:745–57.
- 43.** Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76(6): 960-977.
- 44.** O'Neill F, Charakida M, Topham E, McLoughlin E, Patel N, Sutill E, et al. Anti-inflammatory treatment improves high-density lipoprotein function in rheumatoid arthritis. *Heart* 2017; 103(10):766-773.
- 45.** Sivas F, Aktekin LA, Eser F, Yurdakul FG, Oksuz E, Ozoran K, Bodur H. Comparative results of DAS28 and quality of life in patients with rheumatoid arthritis

and fibromyalgia/Romatoid artrit ve fibromiyalji hastalarında DAS28 ve Yasam kalitesinin karsilastirmali sonuclari. Turkish Journal of Rheumatology 2010; 25(4):179-184.

46. Ali EA. Evaluation of Serum Soluble Interleukin-2 Receptor level in Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Iraqi J Med 2010; 8(2):45-50.

47. Vaidya B, Nakarmi S, Rajbhandari N, Bataju, P. Clinical correlation between Anti-CCP antibody, rheumatoid factor and clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis. Journal of Universal College of Medical Sciences 2014; 1(4):13-16.

48. Pyun JC, Lee EH, Han H, Kim HY, Kim HO, Kang MJ. Performance characteristic of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) assay on Korean rheumatoid arthritis (RA) patients and healthy controls. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis 2014; 92:69-73.

49. Merza RR, Tofiq DM, Radhi NN, Khan HAEK. The Association of Anti-CCP and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. Cukurova Medical Journal 2014; 39(4):743-751.

50. Yalçınkaya Y, Artım Esen B, Pehlivan Ö, Kamalı S, Aral O, İnanç M. Hastalık modifiye edici ilaçlara ve/veya TNF-alfa antagonistlerine dirençli romatoid artrit hastalarında rituksimabın etkinlik ve güvenliliği: 32 hastanın geriye dönük değerlendirilmesi. RAED Dergisi 2013; 5(1):1-7.

51. Qingfeng S, Yun M, Jun Y, Yonglin H. Detection and analysis of ANA and ANA profile in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Laboratory Medicine 2012; 23: 026.

52. Takase K, Horton SC, Ganesha A, Das S, McHugh A, Emery P, et al. What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-

induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2014; 73(9):1695-1699.

53. Baum R, Sharma S, Organ JM, Jakobs C, Hornung V, Burr DB, Gravallesse EM. STING Regulates Abnormal Bone Formation Induced by Deficiency of DNase II in Mice. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69(2), 460-471.

54. Pawaria S, Moody K, Busto P, Nündel K, Choi CH, Ghayur T, Marshak-Rothstein A. DNase II deficiency prevents activation of autoreactive B cells by double-stranded DNA endogenous ligands. *The Journal of Immunology* 2015;194(4):1403-1407.

55. Baum R, Sharma S, Carpenter S, Li QZ, Busto P, Fitzgerald KA, Gravallesse EM. AIM2 and endosomal TLRs differentially regulate arthritis and autoantibody production in DNase II-deficient mice. *The Journal of Immunology* 2015;194(3):873-877.

56. Kato Y, Kumanogoh A, Takamatsu H, Park J. 25 Stimulator of interferon genes (sting) plays a crucial role in type-i ifn production induced by the sera from sle patients. 2017; 10.1136/lupus-2017-000215.25.

57. Wang J, Qu B, Shen N. 329 Elevated ifit3 in monocytes contributed to hyperactive cgas-sting signalling pathway in sle. 2017; A146-A147.

58. Ahn J, Ruiz P, Barber GN. Intrinsic self-DNA triggers inflammatory disease dependent on STING. *The Journal of Immunology* 2014; 193(9):4634-4642.

59. König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Costa EC, Tüngler V, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76(2):468-472.

- 60.** Härtlova A, Erttmann SF, Raffi FA, Schmalz AM, Resch U, Anugula S, et al. DNA damage primes the type I interferon system via the cytosolic DNA sensor STING to promote anti-microbial innate immunity. *Immunity* 2015; 42(2):332-343.
- 61.** Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(6):507-518.
- 62.** Carroll EC, Jin L, Mori A, Muñoz-Wolf N, Oleszycka E, Moran HB, et al. The vaccine adjuvant chitosan promotes cellular immunity via DNA sensor cGAS-STING-dependent induction of type I interferons. *Immunity* 2016; 44(3):597-608.
- 63.** Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, Wenzel J, Bald T, Zahn S, et al. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing. *Immunity* 2013; 39(3):482-495.
- 64.** Koppe U, Högner K, Doehn JM, Müller HC, Witzernath M, Gutbier B, et al. *Streptococcus pneumoniae* stimulates a STING-and IFN regulatory factor 3-dependent type I IFN production in macrophages, which regulates RANTES production in macrophages, cocultured alveolar epithelial cells, and mouse lungs. *The Journal of Immunology* 2012; 188(2):811-817.
- 65.** Abe T, Barber GN. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- κ B activation through TBK1. *Journal of virology* 2014; 88(10): 5328-5341.