

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ROMATOİD ARTRİT VE OSTEOPOROZ HASTALARINDA  
IL-23 RESEPTÖR GEN POLİMORFİZM SIKLIĞI VE  
KLİNİKLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ergün SOYSAL**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA**

**DENİZLİ - 2015**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT VE OSTEOPOROZ HASTALARINDA  
IL-23 RESEPTÖR GEN POLİMORFİZM SIKLIĞI VE  
KLİNİKLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ergün SOYSAL**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11/02/2014 tarih ve 2014TPF001kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2015**

Prof Dr. Veli ÇOBANKARA danışmanlığında Dr. Ergün SOYSAL tarafından yapılan “Romatoid Artrit ve Osteoporoz Hastalarında IL-23 Reseptör Gen Polimorfizm Sıklığı ve Klinikle İlişkisi” başlıklı tez çalışması 24/12/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA



ÜYE Doç. Dr. Güzin Fidan YAYLALI



ÜYE Yrd. Doç. Dr. Yunus UGAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

24/12/2015



Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı 4.



## TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerinden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya daha çok faydalı olmak için önümde aşmam gereken engellerin olduğunun farkında olarak :

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve mesleki değerleriyle de kendime örnek edindiğim, tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. Veli Çobankara' ya; mesleki bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen , her zaman desteklerini hissettiren başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Keskin olmak üzere tüm değerli dahiliye hocalarıma saygıyla,

Tezin hazırlanma aşamasında katkıda bulunan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Emre TEPELİ' ye ve Romatoloji Uzm. Dr. Ayşe BALKARLI' ya,

Tez sürecinde yardımcı olan diğer tüm doktor , hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatın her aşamasında yanımda olan biricik eşim Muhsine' ye ve oğullarıma yürekten teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>ONAY SAYFASI.....</b>	<b>III</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>VI</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>X</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Klinik.....	9
2.1.5. Laboratuvar.....	11
2.1.6. Görüntüleme.....	12
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı tanı.....	13
2.1.8. Hastalık Seyri ve Prognoz.....	14
2.1.9. Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme.....	15
2.1.10. Tedavi.....	16
2.2. OSTEOPOROZ.....	17
2.2.1. Tanım.....	17
2.2.2. Epidemiyoloji ve Türkiye Verileri.....	17
2.2.3. Sınıflandırılması.....	18
2.2.4. Patogenez.....	18
2.2.5. Klinik.....	20
2.2.6. Tanı.....	20
2.2.7. Tedavi.....	21
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
3.1. HASTALAR.....	22

3.2. MOLEKÜLER ANALİZ.....	22
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>30</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>38</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>39</b>

## KISALTMALAR

<b>ANA</b>	: Anti Nükleer Antikor
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-Siklik Sütrüline Peptid
<b>Anti-MCV</b>	: Anti-Mutasyona Uğramış Sitrülinlenmiş Vimentin
<b>CPPD</b>	: Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DAS-28</b>	: The Disease Activity Score-28
<b>DEXA</b>	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
<b>DKK</b>	: Doruk Kemik Kütlesi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FLS</b>	: Fibroblast Benzeri Sinoviyositler
<b>FRAX</b>	: Fracture Risk Assessment Tool
<b>GWAS</b>	: Genome-wide association
<b>HQ</b>	: Hidroksiklorokin
<b>IL-12</b>	: İnterlökin-12
<b>IL-17</b>	: İnterlökin-17
<b>IL-23</b>	: İnterlökin-23
<b>JAK</b>	: Janus kinazlar
<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluk
<b>KTB</b>	: Kemik Turnover Belirteçleri
<b>LEF</b>	: Leflunomid
<b>MAPK</b>	: Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz
<b>MKF</b>	: Metakarpofalangeal Eklemler
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz



<b>MTF</b>	: Metatarsofalangeal Eklemler
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nükleer Faktör Kappa B
<b>NK</b>	: Natural Kiler
<b>OP</b>	: Osteoporoz
<b>OPG</b>	: osteoprotegerin
<b>PADI4</b>	: Peptidil Arginin Deiminaz tip 4
<b>PIF</b>	: proksimal interfalangeal eklemler
<b>PsA</b>	: Psöriatik artrit
<b>PTPN22</b>	: Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör Tip 22
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RANKL</b>	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktor- $K\beta$ Ligand
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>Rs</b>	: Reseptör
<b>RFLP</b>	: Restriction Fragment Length Polymorphism
<b>SERMs</b>	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SSZ</b>	: Sulfasalazin
<b>SNP</b>	: single nucleotide polymorphism
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Tümör growth faktör-bet
<b>Th</b>	: T helper
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör - $\alpha$
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>VAS</b>	: Vizüel Analog Skalası

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> RA Patogenezinde Rol Oynayan Sitokinler.....	7
<b>Tablo 2.</b> RA Patogenezinde Etkili Hücre İçi Sinyal İleti Yolakları.....	8
<b>Tablo 3.</b> 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri.....	13
<b>Tablo 4.</b> RA Klinik Remisyon Kriterleri.....	15
<b>Tablo 5.</b> DSÖ T Skoruna Göre KMY Sınıflaması.....	17
<b>Tablo 6.</b> Farklı Açılardan Osteoporoz Sınıflandırmaları.....	18
<b>Tablo 7.</b> Tip I ve Tip II OP Formlarının Karşılaştırılması.....	18
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri.....	24
<b>Tablo 9.</b> Laboratuvar Verileri, DAS 28 Skoru ve VKİ.....	25
<b>Tablo 10.</b> RA Hastalarında Polimorfizmlere Göre P Değerleri.....	26
<b>Tablo 11.</b> RA, OP ve Kontrol Gruplarında KMY Sonuçları.....	26
<b>Tablo 12.</b> RA, OP, Kontrol Gruplarında IL-23R Gen Genotip ve Allel Dağılımı.....	27

## ÖZET

### **Romatoid Artrit ve Osteoporoz hastalarında IL-23 reseptör gen polimorfizm sıklığı ve klinikle ilişkisi**

Dr. Ergün SOYSAL

Romatoid Artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen, eklem ve çevresindeki dokularda erozyon ve deformitelere yol açabilen kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. IL-23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir. CD4 T hücrelerinin IL-17 üreten T helper (Th) hücrelerine dönüşümünde önemli rol oynar. Th17 hücreleri yüzeylelerinde IL-23 reseptörü eksprese ederler. IL-23 reseptör geni dolaylı olarak vücudu enfeksiyona karşı koruyan bir immun sistem genidir. İnflamasyonda rolü vardır.

Son yıllarda Th17 hücreler, yeni bir T helper hücre grubu olarak tanımlanmış ve bu hücrelerin IL-17 salgılamak yolu ile özellikle otoimmünite ve enfeksiyonlara karşı bağışık yanıtta rol aldıkları gösterilmiştir. IL-23 birçok inflamatuvar hastalıkta incelenmiştir. Bazı inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi gösterilen IL-23'ün RA ile de ilişkisi olabilir.

Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından benzer 100 RA ( yaş 53,48± 1,17, K/E: 78/22), 100 osteoporoz ( yaş 52,98± 1,30 , K/E: 78/22) ve 96 sağlıklı gönüllü ( yaş 52,55± 0,98, K/E: 73/23) alındı. Hasta gruplarından ve sağlıklı gönüllülerden izole edilen genomik DNA kullanılarak IL-23 reseptör genine ait dokuz polimorfik bölge ( rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032, rs7530511, rs11209026, rs10489629, rs7517847) PCR yöntemi kullanılarak analiz edildi. Genotipleme " Melting Curve Genotyping " analiz ile yapıldı.

IL-23 reseptör genine ait polimorfizmler incelendi. Rs11805303 gen polimorfizmi incelendiğinde her 3 grupta da heterozigot (CT) genotipe diğer genotiplere oranla artış izlendi (p<0.001). Rs10889677 gen polimorfizmi incelendiğinde RA grubunda wild (CC) tip diğer genotiplere oranla artmış bulunurken, diğer iki grupta ise heterozigot (CA) genotipin diğer genotiplere oranla artmış olduğu görüldü (p<0.001). Rs1004819 gen polimorfizmi incelendiğinde RA grubunda diğer genotiplere oranla wild (GG), osteoporoz grubunda heterozigot (GA) genotipler daha sık izlendi. Rs2201841 gen polimorfizmi incelendiğinde diğer genotiplere oranla RA grubunda ve osteoporoz grubunda wild (TT) genotip, sağlıklı grupta heterozigot (TC) genotip sık izlendi. Rs11209032 gen polimorfizminde

sağlıklı grupta mutant (AA) genotip, osteoporoz grubunda heterozigot (GA) genotip, RA grubunda ise Wild (GG) genotip diğer genotiplere oranla daha sık izlendi. Rs7517847 gen polimorfizmi incelendiğinde RA grubunda wild (TT) genotip, kontrol grubunda ise heterozigot (TG) genotip sıklığı gözlemlendi ( $p<0.001$ ).

RA ve kontrol gruplarının polimorfizmleri karşılaştırıldığında rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs7530511 ve rs11209026 gen polimorfizmlerinde mutant genotipler RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs2201841, rs11209032, rs10489629 ve rs7517847 gen polimorfizmlerinde wild genotip sıklığı RA grubunda kontrol grubuna oranla artmıştır ( $p<0.001$ ).

Toplumlar arasında genetik ve genotip dağılımı açısından farklılıklar olabilir. IL23-R geninde oluşan polimorfik değişimlerin RA patogenezindeki muhtemel etkilerini görmek, değerlendirmek için daha büyük popülasyonlu ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, Osteoporoz, IL-23 reseptör polimorfizmi, Sitokin.

## SUMMARY

### **IL-23 receptor gene polymorphisms and clinical relationship in patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoporosis**

Dr. Ergün SOYSAL

Rheumatoid Arthritis (RA) of unknown etiology, which can cause chronic erosion and deformity of the joints and surrounding tissue is an systemic and inflammatory disease. IL23, is a member of the IL-12 cytokine family. IL-23 play an important role in transformation of CD4 T cells to IL-17-producing T helper (Th). Th17 cells have IL-23 receptor expression on the surface. IL-23 receptor gene , is a member of immune system and indirectly protects the body against infection. It has a role in the inflammation.

Th17 cells which are defined in recent year are a new set of T helper cells and secrete IL-17 has been shown to be involved in autoimmunity and immune responses against infection. IL-23 has been examined in several inflammatory diseases. Because of IL-23 's relationship with some inflammatory diseases , it may be related with RA.

The study included 100 RA similar in terms of age and sex (age  $53.48 \pm 1.17$ , F / M: 78/22). 100 patient with osteoporosis (age  $52.98 \pm 1.30$ , F / M: 78/22) and 96 healthy volunteers (age  $52.55 \pm 0.98$ , F/ M: 73/23) were included. With using genomic DNA isolated from healthy volunteers and patient groups , nine polymorphic sites of IL-23 receptor gene (rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032, rs7530511, rs11209026, rs10489629, rs7517847) were analyzed . The analyses were made by using the PCR method. Genotyping 'Melting Curve genotyping' analyse was performed.

IL-23 receptor polymorphisms were examined. When Rs11805303 heterozygous gene polymorphisms were examined, in all 3 groups heterozygous (CT) genotype was observed increase compared to the other genotypes ( $p < 0.001$ ). When Rs10889677 gene polymorphisms were examined, in the RA group , wild type (CC) increased compared to the other genotypes, whereas in the other two groups heterozygous (CA) genotype increased compared to the other genotypes ( $p < 0.001$ ). When Rs1004819 gene polymorphisms were studied , in the RA group wild genotype (GG) and in the osteoporosis group heterozygous (D) genotype were

observed more frequently. When Rs2201841 gene polymorphism were examined , in the RA group and osteoporosis group (TT) wild genotype, was observed frequently and in the healthy group heterozygous (TC) genotype was observed frequently. When Rs11209032 mutant gene polymorphism was examined , in the healthy group mutant (AA) genotype and in the osteoporosis group heterozygous (D) genotype were observed frequently , while in the RA group wild (GG) genotype was observed more frequently than other genotypes. When Rs7517847 polymorphisms were examined , in the RA group wild (TT) genotype, in the control group heterozygous (TG) genotype were observed frequently. ( $p < 0.001$ ).

RA and control groups were compared to polymorphism. Mutant genotypes in rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs7530511 and rs11209026 polymorphisms were significantly higher in the RA group than in the control group ( $p < 0.001$ ). Wild genotype frequency in rs2201841, rs11209032, rs10489629 and rs7517847 gene polymorphisms increased in the RA compared to the control group ( $p < 0.001$ ).

Societies may differ in genetic and genotype distribution. To see possible effects of polymorphic changes in the IL23-R gene on the pathogenesis of RA, larger populations and large numbers of studied are needed .

Key words: Rheumatoid Arthritis, Osteoporosis, IL-23 receptor polymorphism, cytokine.

## 1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) toplumda en sık görülen esas olarak sinovyal eklemleri tutan, eklem dışı organ ve sistemleri de etkileyebilen, etiyolojisi bilinmeyen kronik, sistemik, otoimmün ve inflamatuvar poliartrittir. Sinovyal dokuda inflamasyon (sinovit) ve proliferasyon (pannus) ile karakterize olan patolojik olay dokularda (kıkırdak, kemik, ligaman gibi) hasara ve şekil bozukluğuna neden olur. Hastalıkta eklem tutulumunun şiddeti, engelliliğe, yaşam kalitesinin azalmasına ve hatta erken ölüme sebep olabilir (1).

Hastalığın başından itibaren kemik kitlesi hareketsizlik, kemik rezorbsiyonunda artma ve glukokortikoid tedavisi gibi birçok nedene bağlı olarak azalır. Antirezorptif tedavi yokluğunda RA'lı tüm hastaların kemik mineral kaybı beklenir. Özellikle kemik yükseklik kaybı, vertebral kompresyon kırığı ve metatarsallarda stres kırığı veya bacak uzun kemiklerinde kırıklar görülebilir. Osteopeni ve yürüme bozukluğunun birlikteliği düşmelere sekonder kırıkları kolaylaştırır. Erişkin RA'lı hastalarda kalça ve lomber vertebra osteoporozu sıktır. Osteoporoz gelişmesinde hastalığın kendisi, yetersiz fizik aktivite ve glukokortikoid tedavisinin etkisi dışında ilave faktörler arasında, postmenopozal durum, önceden var olan osteoporoz, özürülük, ileri yaş, kadın cinsiyeti, ailede osteoporoz öyküsü, hastalık süresi, düşük vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı sayılabilir. Muhtemelen hastalığın kendisi de etki ediyor gibi görünmektedir. RA hastalarında artmış bir osteoporoz riski vardır ve zaten eklem deformiteleri ile seyreden hastalığın kliniği ani kırıklar ile daha da kötüleşebilmektedir. Bu hem hastanın yaşam kalitesi ve süresi hem de maliyet- iş güç kaybı açısından önemlidir.

RA'nın etiyolojisinde birçok genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulsa da hastalığın sebebi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ancak immün mekanizmalarla oluştuğu bilinmektedir (2). Özellikle otoimmün patogeneizde, CD4+ T helper (Th) 1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve proliferasyonunda artış sorumlu tutulmaktadır.

Interlökin-23 (IL-23), Interlökin-12 (IL-12) sitokin ailesinin bir üyesidir (3). CD4+ T hücrelerinin Interlökin-17 (IL-17) üreten T helper hücrelerine dönüşümünde

önemli rol oynar (4). Çeşitli çalışmalarda IL-23 reseptör gen polimorfizminin inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis gibi hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (5). Son yıllarda Th17 hücreler yeni bir Th hücre grubu olarak tanımlanmış ve bu hücrelerin IL-17 salgılamak yoluyla özellikle otoimmünite ve enfeksiyonlara karşı immun yanıtta rol aldıkları gösterilmiştir. İnsan Th17 hücreleri yüzeylelerinde IL-23 reseptörü eksprese ederler. Th 17 hücrelerin ana sitokini olan IL-17 güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Son 3-4 yıldır IL-23 önemi artan bir sitokin olmuştur. İnterlökin 23 reseptör geni dolaylı olarak vücudu enfeksiyona karşı koruyan bir immün sistem genidir. Enflamasyonda rolü vardır. Bu gendeki bir mutasyonun Behçet Hastalığına yatkınlık sağladığı gösterilmiştir. Ankilozan Spondilit (AS), Crohn Hastalığı ve Psöriazis ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar ise halen tartışmalıdır. RA da ise yapılmış bir çalışma yoktur. Biz tek başına osteoporoz tanılı hastalarda ve RA hastalarında IL-23 reseptör gen polimorfizm sıklığını incelemeyi ve sağlıklı popülasyonla karşılaştırmayı amaçladık. Bu RA'da artmış olan osteoporoz riskinin hastalık ilişkili yönünün aydınlatılması, gerekli önlemlerin alınması, prognozun tanı anında öngörülebilmesi açısından ve en önemlisi her iki hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılması için önemlidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ROMATİD ARTRİT

#### 2.1.1. Tanım

RA, etyolojisi bilinmeyen, iyi tedavi edilmediği yada geç tanı konulduğu zaman eklemlerde deformitelere yol açabilen, kronik, Otoimmün, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (6,7). Sıklıkla sinsi bir başlangıç gösterirken, simetrik poliartritin tipik bir örneğidir. Sistemik bir hastalık olma özelliği ile birçok doku ve sistemi etkileyebilir, yaşam kalitesini anlamlı şekilde bozabilir. Primer hedefi sinovyal eklemlerdir. Sinovyumun aşırı proliferasyonu, etrafındaki dokuların erozyonuna yol açar (6,7). Romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitriline peptid (Anti-CCP) hem tanı hemde progresyonu göstermede önemli laboratuvar testleridir. Hastalığın klinik seyri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda hafif eklem tutulumları görülürken bazı hastalarda çok sayıda eklem tutulumu ve ilerleyici hastalık görülebilmektedir (8).

#### 2.1.2. Romatoid Artrit'te Tarihçe ve Epidemiyoloji

RA ismi ilk kez 1859 yılında Sir Alfred Garrod tarafından verilmiştir. 1907 yılında Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod, Osteoartrit ile RA arasındaki modern ayırımı yapmış ve RA denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır (9). 1940 yılında Waaler ve 1948 yılında Rose ve arkadaşları RF'yi bulmuşlardır. Böylece RA'da Otoimmün mekanizmaların rolü olduğu ortaya konmuştur (9,10).

RA, tüm dünyada erişkinler arasında yaklaşık % 0,5-1'lik bir sıklıkta görülür. Kadınlarda prevalans erkeklere oranla 2-3 kat daha fazladır. Ülkemizde bildirilen yeni bir seride RA prevalansı % 0.32 olarak saptanmıştır (12). Romatoid Artrit için yıllık insidans kadınlarda 40/100.000, erkekler içinde yaklaşık olarak bu değer yarısıdır. Bu oranlar grubun yaşına göre anlamlı olarak değişebilir. Kadınlarda RA insidansı 50 yaşına kadar yaşla birlikte artar ve sonrasında plato çizer. Genç erkeklerde insidans oranı bayanların yaklaşık üçte biri kadardır. 65 yaş üzeri bu oran eşitlenmektedir (11).

RA, önemli genetik komponente sahiptir; bu nedenle bazı popülasyonlarda daha sık gözlenir. Nijerya'nın kırsal kesimlerinde yapılan çalışmalarda hiçbir RA vakası bildirilmemiştir. Aksine Amerika'da yaşayan Pima yerlilerinde % 5,3 ve

Chippewa yerlilerinde % 6.8'lik oldukça yüksek prevalans oranları bildirilmiştir (8,13,14). Son veriler RA insidansının azaldığını göstermektedir (9,10).

### 2.1.3. Etyopatogenez

RA'nın etyopatogenezi diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde multifaktöriyeldir. Kronik otoimmün bir hastalık olan RA tipik olarak T hücre ilişkili bir hastalıktır (15). Ön planda eklemleri etkilemesine karşın sistemik bir hastalık olan RA, sinovyumun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sinovyal hiperplazi, anjiyogenez ve kemik ve kıkırdak hasarı ile ilişkilidir (16). Pannus oluşumu kıkırdak ve kemik hasarına yol açar. T hücrelerden ve diğer sinovyum infiltrate eden hücrelerden salınan sitokinlerin birçok immunolojik özelliği mevcuttur (17). TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi de kemik ve kıkırdak hasarına katkıda bulunur.

Genetik ilişki ve ailesel birikim bulguları bulunmaktadır. Monozigot ikiz çalışmalarında RA' da genetiğin %50 rolü olduğu gösterilmiştir (18). RA ile ilişkili genetik çalışmalarda HLA-DR4, DRB1 ve ortak epitop diye adlandırılan bir dizi allel ilişkili bulunmuştur (19,20). *Genome-wide association* (GWAS) çalışmalarında bunlara ilaveten RA ve diğer otoimmün hastalıklarla ilgili STAT4 geni ve CD40 lokusu ile de ilişki tanımlanmıştır (21). Sigara kullanımı, özellikle genetik zemini olan kişilerde RA ile ilişkili en önemli çevresel tetikleyici faktör olarak gözükmektedir (22). Enfeksiyonlar da RA'da otoimmün cevabın ortaya çıkmasında rol oynuyor olabilirler, ancak şimdiye dek spesifik bir patojen tanımlanmamıştır (23).

RA için en önemli genetik risk faktörü HLA lokusudur ve RA ilişkili tüm genetik katkının %30-50'sini oluşturur (24). Özellikle HLA bölgesi DRB1 zinciri 70-74 pozisyonunda QKRAA, QRRAA veya RRRAA amino asit sıralaması taşıyanlarda hastalık ilişkisi belirgindir. Bu amino asit sırası "ortak epitop" diye adlandırılır. RA'da bu spesifik amino asit sırası sadece HLA-DRB1\*04 alleli ile değil aynı zamanda HLA-DRB1\*01 alleli ile de ilişkilidir (24). İlginç olarak ortak epitop kodlayan HLA-DRB1 alleli ile RA arasındaki ilişki sadece Anti-CCP pozitif hasta grubunda gözlenmiştir (25). Sonuçta Anti-CCP pozitif ve negatif RA gruplarının farklı genetik risk profiline sahip olması, sadece klinik ve patojenik açıdan değil aynı zamanda genetik olarak ta Anti-CCP pozitif ve negatif hasta gruplarının farklı olduğunu göstermektedir (24,26). HLA allellerinden yıllar sonra yakın dönemde

HLA bölgesi dışında RA ilişkili risk taşıyan Peptidil Arginin Deiminaz tip 4 (PADI4) geni tanımlanmıştır (27). İlginç olarak PADI4 geninin kodladığı enzim, Anti-CCP'nin hedefi olan Arginini Sitrulline çeviren enzimi kodlar (24). PADI4'un bir risk faktörü olarak tanımlanmasından sonra Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör Tip 22 tanımlanmıştır (28). İlerleyen dönemde CTLA4, TRAF1/C5, STAT4, TNFAIP3, CD40 gen bölgesi gibi birçok aday gen bölgesi tanımlanmıştır. Anti-CCP pozitif RA'lılarda 20'ye yakın gen bölgesi bulunmuştur (24). Bu gen bölgelerinin immunolojik yollarda önemli rol oynayan gen bölgelerine yakın oluşu dikkat çekici bir bulgudur. Bu bulgu da RA patogenezinde immun sistemin rolünü desteklemektedir. Bunun yanında bu ilişkiler Anti-CCP negatif RA'da daha sınırlıdır.

RA gelişiminde genetik çevre ilişkisinin artan önemine işaret eden birçok çalışma bulunmaktadır (29). RA patogenezinde birçok çevresel faktör suçlanmakla birlikte sigara en önemli faktör görülmektedir (30). Diğer suçlanan çevresel faktörlerse hormonal faktörler, oral kontraseptif kullanımı, hava kirliliği, D vitamini ve antioksidanları içeren diyet faktörleri, alkol tüketimi ve belirli infeksiyonlardır (29). Sigara kullanımı RA ile ilişkisi tanımlanmış en önemli risk faktörüdür. Sigara modifiye edilebilir bir risk faktörü olması nedeniyle oldukça önemlidir. Seropozitif, özellikle de Anti-CCP pozitif RA'lı hastalar arasında HLA-DRB1 ve sigara içimi arasında belirgin ilişki bulunmaktadır (30,31). Sigara içme ve iki kopya HLA-DRB1 ortak epitop sahibi olma ile anti-CCP pozitif RA gelişim riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (29,30). Anti-CCP negatif olan RA gelişiminde ise böyle bir risk artışı saptanmamıştır. Sigara dışında silika gibi diğer bronşiyal stres faktörlerine maruziyet de özellikle HLA DR4 alleli, RA'ya eğilimli kişilerde RA riskini artırır (32).

İnfeksiyonların moleküler benzerlik yoluyla tolerans kaybı ve otoimmunité gelişimine neden olarak RA gelişiminde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda periodontal hastalıklara neden olan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) üzerinde özellikle durulmaktadır (29). *P. gingivalis* gram negatif anaerob bir bakteridir ve major oral patojendir. Ayrıca en azından bazı hastalarda *P.gingivalis* infeksiyonunun sitrulline olmuş yeni antijenlerin ekspresyonuna yol açtığı ve genetik eğilimli kişilerde RA'yı tetikleyen erken mukozal immun cevabın gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (29).

RA'nın kadınlarda erkeklerden sık görülmesi aynı zamanda hormonal faktörlerin rolünü desteklemektedir. Özellikle stresli olaylar, olumsuz olayların da RA başlaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuçta çevresel faktörler hastalık patogenezinde, RA gelişimi için risk faktörlerini modifiye eden kompleks ve önemli bir rol oynar.

Romatoid sinovyumda sinovyal fibroblast benzeri sinoviositler (FLS) en fazla bulunan hücre grubudur. FLS'ler inflamatuvar kaskadın yönetilmesinde adaptif ve doğal immunitenin ilişkisinde temel rol oynarlar (33). FLS'ler Th1 kaynaklı IL-27'nin etkisiyle oluşan inflamasyonla proinflamatuvar sitokin ve Matriks Metalloproteinaz (MMP) ekspresyonunu artırır. RA sinovyumunda miyeloid hücreler ve plazmositoid dendritik hücreler, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, HLA sınıf II molekülleri ve kostimülatör moleküller gibi T hücre aktivasyonu ve antijen sunumu yapan maddeleri uyarırlar (34). RA'da sitrülline proteinlere karşı otoreaktif T hücrelerde tanımlanmıştır. Sinovyumda saptanan immunolojik bozukluklar antijen spesifik T hücre ilişkili B hücre yardımını da düşündürmektedir (35).

RA klasik olarak Th1 ilişkili bir hastalık olarak değerlendirilmesine karşılık, Th17 T hücreler ve bu gruba ait temel sitokin, IL-17'nin RA'daki sinovyal inflamasyondaki rolü son yıllardaki çalışmalarda artmaktadır (36). Th17 grubu sitokinler arasında IL-17 yanında IL-21, IL-22 ve Tümör Nekroz Faktör -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) yer alır. IL-17, TNF- $\alpha$  ile birlikte fibroblastların ve kondrositlerin aktivasyonunu uyarır ve inflamasyona katkıda bulunur. RA'lı hastaların sinovyumunda artmış IL-17 gösterilmiştir (33). Bunun yanında IL-17 üreten CD4+ T hücre alt grubunda da artış gözlenmesine karşın, sinovyumdaki tüm T hücreler ile kıyaslandığında bu populasyon oldukça az kalır (33,36).

Reguluar T hücreler RA sinovyumunda fonksiyonel olarak inaktiftir ve TNF- $\alpha$ 'nın da reguluar T hücre fonksiyonlarını bloke ettiği gösterilmiştir (37).

RA patogenezinde B hücreler de önemli rol oynar. Sinovyal B hücreler, T hücre-B hücre agregatları şeklinde lokalizedir ve ektopik bir lenfoid folikül gibi olabilirler (21). APRIL, BLyS, CC ve CXC gibi kemokinlerin ekspresyonu da B hücrelerin rolünü destekler (30). RA'da B hücrelerin patojenik rolünü destekleyen önemli bir bulgu da CD20+ B hücrelere yönelik Rituximab tedavisinin RA tedavisinde göstermiş olduğu başarıdır. B hücrelerin RA patogenezindeki rolleri

sadece otoantikor üretimi değil aynı zamanda otoantijen sunumu ve IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımına da katkısıdır.

Doğal immunitenin birçok önemli hücresi, makrofajlar, mast hücreleri, *Natural Killer* (NK) hücreler sinovyal membranda bulunurlar. Nötrofiller ise temel olarak sinovyal sıvıda bulunurlar. Monosit ve makrofajlar RA patogenezinde anahtar hücrelerdir. Bunlar TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında rol oynar (33). Özellikle makrofajlar sinovitte temel hücrelerdir. Makrofajların aktivasyonu sitokinler ve özellikle de T hücrelerin ve immun komplekslerin kontrolünde etkilidir (32). RA'da kemokin reseptörü CCR9 ekspresyonu, sinovyal makrofaj ve periferik monositlerin CD14+ popülasyonunda artmıştır. CCR9, lökositlerin migrasyonunda ve retansiyonunda esas olan bir kemokindir (33). RA patogenezinde rol oynayan önemli sitokinler Tablo 1' de görülmektedir.

**Tablo 1.** RA patogenezinde rol oynayan sitokinler (33)

SİTOKİN	FONKSİYON
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	İnflamasyonda rol oynayan temel hücreleri indükler. Endotelial hücreleri osteoklastları ve FLS'leri aktive eder, kemik ve kıkırdak hasarında önemli rol oynar.
<b>IL-1</b>	Endotel hücreleri , FLS' leri, osteoklastları aktive eder. Kontrositlerden MMP üretimini indükler.
<b>IL-6</b>	Osteoklast ve lökositleri aktive eder. Akut faz cevabını uyarır, kronik hastalık anemisi gelişimini sağlar, B lenfosit gelişimi ile ilgilidir.
<b>IL-15</b>	IL-17 üretimini artırır, T ve NK hücreler, B hücre, monosit ve makrofajlarla etkileşir.
<b>IL-17</b>	FLS' lerin aktivasyonu için kondrositler ve osteoklastlarla birlikte hareket eder.
<b>IL-18</b>	Th1 , NK hücre aktivasyonunu uyarır, Interferon gama'yı (IFN- $\gamma$ ) inhibe eder.
<b>IL-21</b>	Th17 ve plazma hücre farklılaşmasını uyarır,IFN- $\gamma$ ' yı inhibe eder.
<b>IL-23</b>	Th17 hücrelerin fonksiyonlarının devamını sağlar. CD4+ T hücrelerde <i>Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand</i> (RANKL) ekspresyonunu sağlar.
<b>IL-27</b>	IFN- $\gamma$ üretimini uyarır. IL-16 ve IL-17'yi inhibe eder. RANKL düzeyini azaltır.
<b>IL-32</b>	TNF- $\alpha$ ,IL-1 ve IL-18 üretimini uyarır.
<b>IL-33</b>	Mast hücrelerin proinflamatuvar sitokin salınımını uyarır.
<b>IL-35</b>	Th 17 hücrelerin farklılaşmasını suprese eder.

Romatoid Artrit' de inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin aktivasyonu ve fonksiyonu spesifik sinyal yollarına bağlıdır. RA' lı hastaların sinoviyal dokularından alınan proteinlerin yoğun şekilde hücre içi tirozin kinazlarca fosforillendiği gösterilmiştir. Bu bulgular tirozin kinazların RA patogenezinde

önemli rolünü desteklemektedir (39). RA patogenezinde rol oynayan tirozin kinaz yolları Tablo 2' te görülmektedir. RA tedavisinde son yıllarda bu tirozin kinazlara yönelik çok sayıda ilaç bulunmuştur.

**Tablo 2.** RA patogenezinde etkili hücre içi sinyal ileti yolları (39)

Hücre içi sinyal ileti yolağı	Önemli fonksiyonları
<b>JAK</b>	İnflamatuar sitokinlerin üretimi, lökosit gelişimi ve aktivasyonu ve immuoglobulin sentezini indükler.
<b>Syk</b>	İmmun-kompleks ilişkili ve antijen ilişkili B hücre ve T hücre aktivasyonunda rol oynar.
<b>PI3K</b>	Hücre yaşamı ve çoğalması için hücre oluşturur.
<b>BTK</b>	B hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynar.
<b>NFKB</b>	İnflamatuar sinyal iletisinde rol oynar.

p38 Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz (MAPK) intrasellüler enzimlerdir ve nükleusa sinyal iletir, sonuçta gen transkripsiyonu oluşur (39). MAPK intrasellüler proteinlerin serin, treonin özellikle de tirozin rezidülerini fosforiller. Hücre yaşamı, proliferasyonu, sitokin sentezi ve metalloproteaz üretimini düzenler (39). MAPK yolağı RA'da aktif bulunmuştur. MAPK'lar, RA'da inflamasyonda ve doku yıkımında rol oynar.

Syk nonreseptör tirozin kinaz olup hematopoietik hücrelerden, en belirgin B hücre, immatüre T hücre, mast hücre, nötrofiller, makrofajlar ve plateletlerde eksprese edilir. Hücre içi sinyal iletisinde önemli rol oynar. Syk klasik immunoreseptörler yoluyla, BCR, FcR, NK hücre aktive edici reseptörlerin sinyal iletisi ile ilgilidir (39,40). Syk aktivasyonu immunoreseptör aktivasyonunu izleyerek hücre proliferasyonu, farklılaşması, sitokin salınımı gibi efektör bazı fonksiyonları *downstream* sinyalle sağlamaktadır (39,41). Syk, IL-6 ve MMP üretimine neden olabilir (39). RA'lı hastaların sinovyumunda Syk gösterilmiştir ve RA'da FLS'lerde TNF- $\alpha$  ile indüklenen sitokin üretiminde Syk aktivasyonunun rol oynadığı gösterilmiş (40,41). Ayrıca Syk, RA'daki erozyonlarda rol oynayan osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasında da rol oynar. Son dönemde hayvan çalışmalarının yanında oral Syk inhibitörleri ile RA tedavisinde etkili sonuçlar bildirilmektedir (42).

Janus kinazlar (JAK) diğ er önemli hücre iç i sinyal ileti yolağ ıdır (39,43). JAK, transmembran sitokin reseptörlerinin sitoplazmik bölgesine bağlanır ve sitokinle indüklenen sinyal iletilsinde rol oynar.

JAK tarafından fosforillenen STAT, SH2 kısımları sayesinde dimerize olur ve nukleusa geçer ve nukleusta hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır (39,43). İnsanda 4 JAK proteini (JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK) ve 7 STAT proteini vardır. DNA *mikroarray* analizde RA sinovyal dokuda STAT düzenleyici gen ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Sonuçta farklı çalışmalarda RA patogenezinde STAT/JAK yolağ ının önemli rol oynadığ ı gösterilmiştir (43). Son yıllarda farklı JAK inhibitörleri geliştirilmiştir.

Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) ailesi birçok sitokin ekspresyonunu regüle eder. IL-1, TNF-α ve IL-6 bunlar arasında yer alır. NF-κB kompleksleri genelde sitoplazmada bulunur. NFκB, inflamatuvar sitokin oluşumundan sorumludur ve osteoklast fonksiyonlarında gereklidir. NFκB’de RA’da ileriye yönelik bir tedavi hedefi olabilir.

#### **2.1.4. Klinik**

RA’nın klinik bulguları çok çeşitlidir ama eklem bulguları ön plandadır. Etkilenen eklemlerin tipik bulguları yumuşak doku şişliğ i, hassasiyet ve hareket kısıtlılığ ıdır (44). Genellikle erken evrede periferik eklemler etkilenir. Tipik olarak metakarpofalangeal eklemler (MKF), proksimal interfalangeal eklemler (PİF), başparmaklarda interfalangeal eklemler, el bilekleri, metatarsfalangeal eklemler (MTF) etkilenir. Dirsekler, omuzlar, dizler ve ayak bilekleri de sıklıkla tutulur. Boynun atlanto-aksiyal eklemi, interfasetal eklemi ve akromiyoklavikuler, sternoklavikuler, temporomandibular, krikoaritenoit eklem, omuzlar ve kalça eklemi gibi aksiyal ve santral eklemler %20-50 oranında tutulur (44,45). Erken evrede aksiyal eklem tutulumu pek beklenmez. Simetrik eklem tutulumu karakteristiktir ama hastalığın erken evresinde olmayabilir. Eklem tutulum şekli tanıda yardımcıdır. Eklemlerde palpabl sinovyal kalınlaşma, MKF ve MTF eklemleri sıkınca hassasiyet olması RA için karakteristiktir. Hastalığın geç evrelerinde fleksiyon kontraktürleri görülür. Sabah tutukluğ u aktif RA’nın önemli bir bulgusudur (46,47,48). Hastaların üçte birinde miyalji, halsizlik, düşük ateş, kilo kaybı ve depresyonun eşlik ettiğ i akut başlangıçlı poliartrit olur (46).

#### **2.1.4.1. Artiküler Tutulum**

El eklemlerinin tutulum derecesi hastalığın genel şiddeti hakkında bilgi verebilir. Ellerde kavrama gücünde azalma olur. Akut RA'da tüm elde şişlik ve el sırtında ödem görülebilir, hasta elini kapatmakta zorlanır. Karakteristik eklem deformiteleri hastalığın ileri evrelerinde görülür. Bu bulgular ulnar deviasyon, parmaklarda kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleridir. Fleksör tendonlarda daha sık olmak üzere tenosinovit, interosseal kaslarda atrofi olur. %1-5 hastada Karpal Tünel Sendromu görülür. Duyu kaybı ve elin ilk üç parmağında, 4. parmağın radial tarafında kas güçsüzlüğü olur (44,46).

Üst ekstremitede ise en sık el bilekleri etkilenir. Erken evrede el bileklerinde ekstansiyon kısıtlılığı olur. Hastalığın ileri evresinde eroziv hasar sonucu el bileğinde volar sublüksasyon ve radial tarafa kayma olur. Bunların sonucunda ulnar stiloid çıkıntının belirginleşmesi ve lateral deviasyon ortaya çıkar (44). Hastalığın erken evresinde ayak eklemleri de el eklemlerine benzer şekilde etkilenir. MTF eklemlerde hassasiyet olur. Eroziv hasar sonucu ayak başparmaklarında laterale kayma olur. Metatars başlarında plantar sublüksasyon olur ve "cock-up" deformitesi gelişir. RA'nın ileri evrelerinde kalça etkilenebilir (44). Hastalığın ileri evrelerinde %80 diz tutulumu görülür. Diz ekleminde efüzyonun artması ile poplitea arkasında eklem ile ilişkili bursalarda distansiyon meydana gelir ve Baker Kisti oluşur (44,46). Aksiyel iskelette servikal omurga eklemlerinin tutulumu nadir olarak görülebilir (44).

#### **2.1.4.2. Ekstraartiküler Tutulum**

Ekstraartiküler tutulumlu hastaların çoğunda RA'nın eklem semptomları da vardır, nadiren artrit olmadan ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri sırasında ekstraartiküler olarak kas-iskelet sistemi (osteopeni, osteoporoz, kas güçsüzlüğü, myopati vs.), cilt tutulumu (romatoid nodüller, raynaud fenomeni), göz tutulumu, akciğer hastalığı (intertisyel akciğer hastalığı, fibrozis, noduler hastalık vs.), kalp tutulumu (perikardit, miyokardit, kalp yetmezliği vs.), böbrek tutulumu, damar tutulumu (vaskülit, koroner arter hastalığı, aterosklerotik hastalık vs.), tükürük bezlerinin tutulumu (sekonder Sjögren Hastalığı), merkezi ve periferik sinir sistemi, hematolojik sistem tutulumu (kronik hastalık anemisi, Felty sendromu, trombositoz, lenfoma vs) görülebilir (49, 50-53). RA'lı hastalarda ömür boyu takipte ekstraartiküler tutulum ortaya çıkma ihtimali %40'dır (54). Sistemik ekstraartiküler



tutulum için risk faktörleri RF pozitifliği ve sigaradır (55). Ekstraartiküler tutulum ortaya çıkan Romatoid Artrit hastalarında genellikle daha yüksek RF ve Anti-CCP düzeyi vardır (56). Ekstraartiküler tutulum ciddi hastalık göstergesidir, mortalite ve morbiditede artışa sebep olur (57,58).

### **2.1.5. Laboratuvar**

Laboratuvar bulguları RA' ya özgü değildir. Esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın seyrini değerlendirmede kullanılırlar (59). RA, inflamatuvar bir eklem hastalığı olması nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. Ancak bu değerler normal olması RA 'yı dışlamaz. ESH ve CRP genellikle hastalık aktivitesine paralel olarak yükselir. Tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesidirler. Devamlı yüksek kalmaları hem eklem hasarı hem de morbidite açısından kötü prognozu gösterir (59,60).

RF, RA'lı hastaların %70-80'ninde pozitif sonuç verir. Hastanın IgG antikorlarının Fc kısmına karşı gelişmiş olan Anti globulin antikorlardır. Ig G, Ig M, Ig A yapısında olabilirler. Ölçülebilen IgM yapısında ki otoantikorlardır. RF hastalığa özgü değildir. Tarama testi olarak kullanılmaz. RF 'nin yüksek titrede tespit edildiği RA' lı hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, ekstraartiküler bulgular daha sık görülmektedir. Anti-CCP, RA' lı hastaların yaklaşık %70' inde pozitif bulunur. Spesifitesi % 93-98' dir. RF ile birlikte olduğunda spesifite %98' in üzerine çıkar. Ancak tanı için sensitivite ve spesifiteden çok hastanın kliniği ön planda tutulmalıdır. Anti-CCP' de RF gibi hastalığın prognozunda değerlidir. Anti-CCP pozitifliği daha ağır hastalık ve eroziv gidişle bağlantılı bulunmuştur. RF ve Anti-CCP' ye ek olarak RA'lı hastalarda %30 zayıf antinükleer antikor (ANA) pozitifliği de saptanabilir. Serum kompleman düzeyi genellikle normal veya hafif artmıştır. Vaskülit mevcudiyetinde, azalmışta olabilir (59,60).

Vimentinin hücre yapısı için önemli bir dinamik aracı filamentleri vardır. Vimentin filamentler, kondrositler ve çevre matriks dokular arasındaki mekanik stresin regülasyonuna katılmaktadır (61). RA serumlarının in vitro (sitrüline) vimentine bağlanması Anti-Sa testidir. Sitrülinlenmiş vimentine karşı antikorlar erken RA'da özellikle önemlidir. Sitrülinlenmiş vimentin Anti-CCP üretiminde ve RA patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Bu testin klinik anlamı, RA için % 98-99

gibi yüksek özgülüğe sahip olmasından gelmektedir (62). Anti-Sa duyarlılığı % 22-43 arasındadır. Bang ve ark. oksijen strese maruz kalmış bir insan fibroblast hücre serisinden vimentinin bir antijenik mutasyona uğramış izoformunu buldu (63). Bu bulgu, anti-mutasyona uğramış sitrülünlenmiş vimentin (Anti-MCV) ELISA, yani in vitro üçüncü bir testin ortaya çıkmasına yol açtı. Mutasyona uğramış vimentin glisin kalıntılarının yerine arginin artıklarını içeriyordu. Anti-MCV testinin tanısal ve prognostik performansları Luime ve ark. tarafından incelendi ve Anti-MCV tanısal bir belirteç olarak Anti-CCP'ye alternatif olarak kullanılabilceğini belirttiler. Anti-MCV giderek değeri artmakta ve yakın gelecekte sınıflama kriterlerinde yerini alacağı öngörülmektedir (64).

Sinovyal sıvı inflamatuvar karakterde olup, RA için patognomonik bir bulgu yoktur. Açık sarı, hafif bulanıktır, viskozite azalmıştır, müsün pıhtı testi bozuktur. Lökosit sayısı 5000-10000/mm<sup>3</sup> arasında değişir. Aktif hastalar da ragositler bulunur. Serumda negatif olduğu halde sinovyal sıvıda RF pozitifliği saptanabilir. Sinovyal sıvıda sitokin seviyeleri artmıştır (8,14).

### **2.1.6. Görüntüleme**

Eklem tutulumu ön planda olan RA' da radyolojik bulgular oldukça zengindir. RA' lı hastalarda kullanılan görüntüleme yöntemleri konvansiyonel radyografi (KR), ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), artrografi, kemik sintigrafisi ve magnetik rezonansdır (MR).

En sık kullanılan yöntem olan KR yöntemleri erken evre hastalık döneminde genellikle normal olarak bulunmaktadır. Bu dönemde daha çok yumuşak dokuya ait değişiklikler ve periartiküler osteopeni saptanabilir (65).

Erken dönem KR bulguları; yumuşak doku şişliği, periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma (osteoartritteki lokal daralmadan farklı olarak yaygındır), marjinal erozyonlar (öncelikle proksimal ve distal kemiklerin kartilajla örtülü olmayan korunmasız kısımlarında görülür). Geç dönem KR bulguları; eklem yüzeylerinde aşırı düzensizlik subluksasyon-luksasyon, yaygın osteoporoz, dejeneratif ve destrüktif değişiklikler (kuğu boynu, düğme iliği vb.), patolojik kırıklar, intraosseöz kistler, fibröz ya da kemik ankilozudur.

KR, geri dönüşümsüz eklem hasarı oluşuktan sonraki geç dönem değişiklikleri göstermektedir. Kas iskelet ultrasonografisi (US) daha duyarlı bir görüntüleme

yöntemi olup gri skalada sinovyal inflamasyonun derecesini, efüzyon, erozyon, dejeneratif değişikliklerin olup olmadığını ve Power Doppler (PD) inceleme ile vaskülaritesi hakkında kolaylıkla bilgi sahibi olunabilmektedir (66,67). MR görüntüleme yapısal distorsiyon veya magnifikasyon yapmaksızın herhangi bir planda kesitsel görüntü oluşturabilen görüntüleme yöntemidir. Multiplanar özelliği ile KR' de sık karşılaşılan süperpozisyon problemini çözebilmektedir. MR ayrıca yumuşak doku, eklem kıkırdağı, ve kemik gibi eklemi oluşturan tüm yapıları aynı anda görüntüleyebilmektedir. KR önceden beri süregelen hastalığın kümülatif bir sonucu olan yapısal değişiklikleri gösterirken, MR RA' nın primer lezyonu olan sinoviti direkt görüntüleyip ve değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. US ve MR özellikle erken RA' lı hastalarda kemik erozyonları gelişmeden önce sinoviti ve KR' de görünür hale gelmeden önce erken kemik hasarını tespit edebilmektedir (68,69).

### 2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

RA tanısı, klinik bulgular ve laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konur. Erken tanı ve tedavi hastalığı kontrol etmek, eklem hasarı ve yetersizliğini engellemek için önemlidir.

2010 yılında yayınlanan ACR/EULAR RA klasifikasyon kriterleri Tablo 3' de gösterilmiştir. Bu kriterlere daha önceki kriterlerde olmayan laboratuvar testleri dahil edildi. Akut faz testleri (ESH ve CRP) ve otoantikolar (RF ve Anti-CCP) ilave edilen laboratuvar kriterlerdir. Ayrıca semptom süresi ve tutulan eklem sayısına göre puanlama da diğer kriterlerdir. Toplam skor 10 olup,  $\geq 6/10$  skoru olan hastalar kesin RA olarak sınıflandırılırlar (44,60,70).

**Tablo 3.** 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri(44,60,70)

Eklem tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
	4-10 küçük eklem(büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
	>10 eklem (1 küçük eklem tutulumu şart)	5
Seroloji*	Negatif RF ve negatif ACPA	0
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
Akut faz reaktanları*	Normal CRP ve normal ESH	0
	Anormal CRP veya anormal ESH	1
Semptomların Süresi	<6 hafta	0
	$\geq 6$ hafta	1

**RF:** Romatoid faktör; **ACPA:** Sitüline peptidlere karşı antikolar; **CRP:** C- reaktif protein; **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı., \* en az bir test sonucu gerekli

RA'dan şüphelenilen bir hastada dikkatli bir öykü ve fizik muayene gerekir. Eklemlerle ilgili tipik bulgular ağrı, tutukluk ve şişliktir. Kızarıklık ve ısı artışı beklenen bulgular değildir, nadiren görülür. Periferik küçük eklemlerin etkilenmesi ve sabah tutukluğunun 30 dakikadan fazla olması önemlidir. Altı haftadan kısa süreli artrit öyküsü varsa RA dışındaki akut viral artrit gibi sebepler düşünülmelidir. Fizik muayenede ise sinovit değerlendirilir. Tenosinovit, bursit ve karpal tünel sendromu tespit edilebilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Psöriatik artrit (PsA) gibi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıkların belirtileri aranır. Laboratuvar olarak RF ve Anti-CCP bakılır . Hastaların %50'sinde başlangıçta bu testler negatif olabilir. ESH ve CRP düzeylerinin yükselmesi RA için tipiktir. RA ayırıcı tanısında ve takibinde gereken testler olan ANA titresi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları testleri, ürik asit ve tam idrar tahlili yapılmalıdır. El ve ayak radyografisi ile Romatid Artrit için karakteristik eklem erozyonları tanı sırasında saptanabilir (44,45).

Romatoid artrit tanısı konmadan önce karışıklığa yol açabilecek diğer hastalıklar ekarte edilmelidir. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar; bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE başta olmak üzere, skleroderma, vaskülitler, polimyozit/dermatomyozit, mikst bağ dokusu hastalığı, polimyaljia romatika), seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, PsA), osteoartroz, erişkin Still Hastalığı, kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD), Gut, viral artritler (Hepatit B, rubella, HIV gibi) sayılabilir (44).

### **2.1.8. Hastalık Seyri ve Prognoz**

Genel olarak, eklem tutulumu, ilk yılda % 90 oranında tamamlanmaktadır. Bu nedenle uzun yıllardır RA olan bir hastada o zamana kadar tutulmamış eklemlerin artık hastalanmayacağı kabul edilebilir. Değişik çalışmalarda spontan remisyon oranı en fazla % 20 oranındadır ve bu da hastalığın ilk yılında gerçekleşmektedir. Hastaların geri kalan büyük bir kısmında progresyon tespit edilmektedir. Bu tür hastaların bazılarında zaman zaman klinik aktivitede gerileme görülmekle birlikte tedavi altında bile tam remisyon ancak kısa süreli olmakta ve 5 yıl içinde hastaların % 50' si çalışamaz duruma gelmektedirler. Bununla birlikte Welsing ve ark. RA aktivitesinin geçen yıllara oranla hafiflediğini bildirmektedir (8,14,59,71). RA hastalarında kötü prognozu gösteren belirti ve bulgular ; kadın cinsiyet, ileri yaş, çok

sayıda eklem tutulumu, büyük eklem tutulumu, genel semptomların bulunması, ekstraartiküler tutulum varlığı, HLA-DR4, HLA-DRB1 pozitifliği, görüntüleme yöntemlerinde hasar bulgularının erken ortaya çıkması, RF, Anti-CCP erken oluşması ve yüksek titrelerde bulunması, ESR, CRP gibi akut faz reaktanlarının devamlı yüksek seyretmesi, romatoid nodül, düzenli tedavi almayan hastalar, düzenli tedavi aldığı halde düzelme görülmeyen, tedaviye dirençli hastalardır (10,14,71,72).

Ağır RA hastalarının yaşam süreleri beklenilene göre 3-7 yıl daha kısa bulunmuştur. RA' lılarda normale göre artmış bulunan başlıca ölüm nedenleri olarak enfeksiyonlar, pulmoner ve renal hastalık, gastrointestinal kanamalar ve lenfoma gibi malign hastalıklar sayılabilir (55). RA' da klinik remisyon kriterleri Tablo 4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Romatoid Artrit' de klinik remisyon kriterleri (73)

<ol style="list-style-type: none"><li>1. 15 dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu</li><li>2. Yorgunluk olmaması</li><li>3. Eklem ağrısı olmaması</li><li>4. Hareketle eklemlerde hassasiyet ve ağrı olmaması</li><li>5. Tendon kılıfları ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması</li><li>6. Sedimentasyonun erkeklerde 20 mm/saat, kadınlarda 30 mm/saat'ten az olması</li></ol>
--

\*En az 2 ay süreyle yukarıdaki kriterlerden en az 5 tanesi varsa hasta remisyonda kabul edilir.

## 2. 1.9. Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme

Romatoid Artrit' de hastalık aktivitesinin saptanması, hastanın takip edilmesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir. Klinik olarak hastalık aktivitesi sıklıkla hassas ve şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu süresi, hasta ve hekimin vizüel analog skala (VAS) üzerinde hastalık aktivitesinin global değerlendirmesi ve eklem ağrısının VAS üzerinde yoğunluğu ile değerlendirilir.

Ayrıca hastalık aktivitesini saptamak için Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (*The Simplified Disease Activity Index-SDAI*), Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (*The Clinical Disease Activity Score-CDAI*), *Ritchie Artiküler İndeksi* ve *DAS-28 (The Disease Activity Score-28)* skalası gibi çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir.

### 2.1.10. Tedavi

RA' nın ilk yıllarında eklem hasarı oldukça hızlı seyretmektedir (74). Tedavide en önemli adım erken müdahale olup, tüm çabalar erken teşhis ve etkili erken tedavi üzerine yoğunlaşmıştır. Hasta eğitimi, rehabilitasyon ve komorbid durumların yönetimi önemlidir. Erken tedaviye başlanan hastalarda, hastalık aktivitesinin ve seyrinin daha iyi kontrol edilebildiği anlaşılmaktadır. Tedavide en önemli hedef tam remisyondur. Tedavi yaklaşımımızı belirlerken hastalık süresi, derecesi, aktivitesi ve hastalığa eşlik eden komorbid durumlar ve kötü prognoz kriterleri mutlaka değerlendirilmelidir (75).

RA' da ilaç tedavisinde 4 temel grup ön plana çıkmaktadır.

1. Ağrı kesiciler ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
2. Steroidler
3. Biyolojik dışı DMARD'lerden günümüzde temel olarak 4 tanesi öne çıkmaktadır:
  - a. Metotreksat (Mtx)
  - b. Sulfasalazin (SSZ)
  - c. Hidroksiklokin (HQ)
  - d. Leflunomid (LEF)
4. Biyolojik DMARD'lar:
  - a. Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (anti-TNF $\alpha$ ) (infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab, sertolizumab)
  - b. IL-6 inhibitörü (tosilizumab)
  - c. Anti-CD20; B hücresi inhibitörü (rituksimab)
  - d. CTLA4-IG (abatasept)
  - e. IL-1 inhibitörü (anakinra)

Günümüzde yeni Romatoid Artrit hastalarında biyolojik olmayan DMARD kombinasyonu ile tedaviye başlamak, son 15 yıldır en sık kullanılan yöntemdir. Bu ilaçların kombinasyonlarını öneren pek çok çalışma bulunmaktadır (76,77,78). Mtx tedavisinin hastalığın başlangıcından itibaren etkin ve uygun dozlarda kullanılması, tedavinin en temel taşıdır (76). Bununla birlikte olası yan etki potansiyeli ve kullanım zorluğu da fazladır. İleri dönem hastalarda biyolojik DMARD ihtiyacı daha fazla olmaktadır (79).

## 2.2. OSTEOPOROZ

### 2.2.1. Tanım

OP, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinin bozulması sonucu, kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (80).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) *Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre* (DEXA) kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluk (KMY) değerlerine ve kırık varlığına göre yaptığı sınıflama Tablo 5' de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** DSÖ, T skoruna Göre KMY sınıflaması (81)

	<b>T skoru</b>
<b>Normal</b>	-1,0 SD ve üstü
<b>Osteopeni</b>	-1,0 SD ile -2,5 SD arası
<b>Osteoporoz</b>	-2,5 SD altı
<b>Ciddi Osteoporoz</b>	-2,5 SD ve altı + Frajilite kırığı varlığı

OP' deki mevcut geçerli tanımlama kemik mineral yoğunluğu üzerinden yapılmaktadır. Kırık riski sadece kemik mineral yoğunluğu ile değil, aile öyküsü, travma riski, OP ile ilişkili olduğu bilinen komorbiditeler ve ilaç kullanımı gibi pek çok faktörle ilişkilidir (82). Bu düşünceden hareketle bireysel ek faktörleri dikkate alarak DSÖ tarafından kırık olasılığını hesaplayan "Kırık riski değerlendirme aracı"(fracture risk assessmen tool; FRAX) geliştirilmiş, bir anlamda OP' un tanımlaması daha kapsamlı hale getirilmeye çalışılmıştır (83).

### 2.2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri

OP, multifaktöriyel etyolojili, kronik bir metabolik hastalıktır. Tüm ırklarda, tüm yaş gruplarında ve her iki cinste de görülebilir (84). Yaşlı beyaz kadınlarda daha siktir. Günümüzde OP' un dünyada 200 milyondan fazla kişiyi etkilediği ve her 3 saniyede bir osteoporotik kırığın olduğu tahmin edilmektedir (85). Ülkelerde ki yaşlı nüfus artışına bağlı olarak osteoporoz ve buna bağlı kırığı olan nüfus da artacaktır.

Türkiye Osteoporoz Derneğinin verilerine göre 50-64 yaş grubunda osteoporoz prevalansı % 17,1 iken, 65 yaş üzeri nüfus da % 33,7'dir. Lomber ve/veya kalça KMY sonuçlarına göre değerlendirme yapıldığında, nüfusun % 49,6' sında osteopeni, % 24,8' de osteoporoz vardır (86).

### 2.2.3. Osteoporozun Sınıflandırılması

OP farklı açılardan sınıflandırılmaktadır. Yaş, lokalizasyon, kemik tutulumu, etyoloji ve histolojik görünümüne göre yapılan farklı sınıflandırmalar Tablo 6' da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Farklı açılardan Osteoporoz sınıflandırmaları (87)

<b>Lokalizasyona göre</b>	Yaygın, bölgesel
<b>Etyolojiye göre</b>	Primer, sekonder
<b>Yaşa göre</b>	Juvenil, adult, senil
<b>Tutulan kemik dokuya göre</b>	Trabeküler, kortikal
<b>Histolojik görünümüne göre</b>	Hızlı turnover'li, yavaş turnover'li

Etyolojiye göre OP, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer osteoporoz, Postmenapozal OP (Tip I OP) ve Senil OP (Tip II OP) olmak üzere iki tiptir. Tip I ve Tip II OP formlarının karşılaştırması Tablo 7' de gösterilmiştir (87).

**Tablo 7.** Tip I ve Tip II OP formlarının karşılaştırılması (87)

	<b>Postmenapozal OP (Tip I)</b>	<b>Senil OP (Tip II)</b>
<b>Yaş</b>	50-75	75 ve üstü
<b>Patogenez</b>	Kemik rezorpsiyonunda artış	Azalmış kemik formasyonu
<b>Tutulan kemik</b>	Trabeküler	Trabeküler+kortikal
<b>Primer kırık lokalizasyonu</b>	Vertebra, el bileği	Kalça, humerus, tibia
<b>Kemik kayıp hızı</b>	Hızlı	Yavaş
<b>Parathormon fonksiyonu</b>	Azalmış	Artmış

Sekonder OP' da, OP' a neden olan ve altta yatan bir faktör bulunmaktadır (88). Sekonder OP nedenleri; endokrin hastalıklar (Amenore ve yeme bozuklukları, Cushing Sendromu, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipogonadizm, Tip 1 DM, yetersiz vitamin D ve kalsiyum alımı, Hiperkalsiüri, hipofosfatemi vs.), genetik bozukluklar, gastrointestinal nedenler ( Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları vs.), hematolojik hastalıklar (Lösemi, lenfoma vs.), romatizmal hastalıklar (RA, SLE, AS vs.) ve diğer nedenler (88).

### 2.2.4. Osteoporozun Patogenezi

Kemik yapımını kısıtlayan veya kemik yıkımını artıran herhangi bir durum yaşamın ilerleyen döneminde OP olasılığını artırır. OP patogenezi karmaşık ve



multifaktöriyeldir (81). Postmenopozal dönemdeki tüm kadınlarda östrojen eksikliği olduğu halde sadece bir kısmında osteoporoz ve buna bağlı kırık gelişir. Burada rol oynayan asıl faktörler düşük doruk kemik kütlesi (DKK), kemik kalitesinde ve mikro mimari yapısında meydana gelen değişikliklerdir.

DKK, genellikle normal büyümenin sonucunda elde edilen ve kemik kaybı başlamadan önce sahip olunan en yüksek kemik kütlesidir. Büyüme ve gelişme sırasında artarak erken erişkinlik dönemi boyunca konsolidasyonunu tamamlar ve yaşam boyu osteoporoz ve kırık riskinin en önemli belirleyicisidir (89). Aksiyel ve apendiküler iskelette ya da trabeküler ve kortikal kemikte farklılık göstermekle birlikte, en erken 17-18 yaş ve en geç 35 yaşa kadar DKK' ne ulaşılmaktadır. Üçüncü dekadın sonrasında kemik kütlesinde azalma başlamaktadır. Genetik faktörler, beslenme, hormonal faktörler ve mekanik faktörler DKK'ni etkileyen faktörlerdir (89). OP' de kırık riskini önlemenin en önemli faktörü ulaşılabilen en yüksek doruk kemik kütlesine ulaşmaktır.

Östrojen eksikliğinde kemik kaybı hücrel ve moleküler mekanizmalar ile olmaktadır. Östrojen eksikliğinde reseptör aktivatör nükleer faktör-k $\beta$  ligand (RANKL) artar ve osteoklast farklılaşması artarak aktive olur ve osteoklast apoptozisi azalır. İn vitro ve invivo çalışmalarda östrojenin osteoblast, T ve B lenfositlerden RANKL üretimini azalttığı ve osteoprotegerin (OPG) üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle östrojen eksikliğinde RANKL/OPG oranı kemik rezorpsiyonu yönünde değişmektedir. Östrojen aynı zamanda kemik iliği stromal mononükleer hücreler ve osteoblastlardan osteoklast aktivitesini kontrol eden sitokinlerin üretimini düzenler. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , Makrofaj Koloni Stimülasyon Faktörü ve prostoglandinler gibi kemik rezorbtif etkili sitokinlerin üretimini baskılar. Östrojen, osteoblast prekürsör hücreleri tarafından Tümör Büyüme Faktörü Beta (TGF- $\beta$ ) üretimini artırır. TGF- $\beta$  osteoklast apoptozisini uyarmaktadır. Östrojen eksikliğinde osteoklastların rezorpsiyon aktivitesinin osteoblastların formasyon aktivitesinden daha fazla olması kemik kaybına yol açmaktadır (90).

Steroidle bağlı OP, en sık rastlanan iyatrojenik osteoporoz nedeni olup, en az 3 aydır 5 mg'den fazla steroid kullanan hastaların 1/200 (%0,5)'inde görülebileceği bildirilmiştir. Steroidler direk-indirekt etki ve birden çok mekanizma ile osteoporozu yol açmaktadır. (91,92). Osteoblast ve osteosit apoptozunda artış, osteoblastogeneze

azalma, osteoklast aktivasyonunda artış, DKK-1 (Dickkof protein) ve Sklerostin düzeylerinde artış, RANKL salınımında artış ve interferon-beta gibi otokrin sitokinlerin salınımında baskılanmanın yanı sıra, kaslar üzerinde katabolik etki ile ortaya çıkan kas güçsüzlüğü, düşme riski ile de osteoporoz patofizyolojisinde rol oynarlar (91,92).

RA' da osteoporoz riskinin arttığı bilinmektedir. Hastalık aktivitesi, sürekli var olan inflamatuvar durum, immobilitate, ilaçlar ve diğer tedaviler, hastaya bağlı faktörler bu süreçte en önemli etkenlerdir. Romatizmal hastalıklarda inflamasyon ve buna bağlı TNF $\alpha$ , interlökinler, RANKL/OPG dengesizliği, DKK, osteoporozda önemli rol oynayan faktörlerdir (91).

### **2.2.5. Klinik**

OP sıklıkla kırıkla sonuçlanan, ağrı, deformite ve fonksiyon kaybına neden olan bir problemdir. OP' un tüm klinik bulguları kırığın doğrudan veya dolaylı sonucu olduğundan, osteoporozu olan hastalarda en sık semptom kemik ağrısıdır. OP'de klinik belirtilerin veya komplikasyonların gelişiminden önce uzun süren sessiz bir dönem izlenmekte ve bu dönem "asemptomatik dansitometrik osteoporoz" olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde tanı konması önemlidir (93). Klinik yakınma ve bulgular; sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformiteler, periodontal hastalıkların varlığı ve kırıklardır. Ağrı sıklıkla hareketle ve ağırlık kaldırmakla belirginleşen künt karakterdedir. Kemiklerin palpasyon ve perküsyonu ağrılı olabilir (94).

OP' de kırıklar, kas-iskelet sistemini etkileyerek kronik ağrıya, fonksiyonel kapasitede, yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır (95,96). OP' de en sık karşılaşılan kırıklar; kalça, vertebra ve colles kırıklarıdır.

### **2.2.6. Tanı**

Görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal belirteçler ve kemik biyopsisi osteoporoz teşhisinde kullanılan yöntemlerdir. OP tanısında önerilen rutin prosedürler; öykü ve fizik muayene, laboratuvar testleri, lomber ve torasik omurganın konvansiyonel radyografisi ve DEXA' dır (97). Biyokimyasal belirteç olarak çoğunlukla kemik turnover belirteçleri (KTB) kullanılır. KTB'den alkalin fosfataz ve osteokalsin osteoblastik aktiviteyi gösterirken; hidrokspirolin, kollajen çapraz bağları (n- telopeptid, c- telopeptid) ve deoksipiridinolin osteoklastik aktiviteyi gösterir. KTB' nin yükselmiş seviyeleri oluşacak frajilite kırıkları ile ilişkili

bulunmuştur. İliak kemik biyopsisi tanı yöntemi olarak sadece atipik ve komplike vakarda kullanılır (98). Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene sonrası serum kalsiyum seviyesi, tam kan sayımı, ESH, kreatinin, alkalen fosfataz, tiroid stimulan hormon (TSH) ve 25 OH vit D düzeyleri ölçülmelidir. Elde edilen bulgularla tanıya yaklaşım sağlanmalıdır. Osteomalazi, Paget hastalığı (osteitis deformans), Primer hiperparatiroidizm ve Renal osteodistrofi ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir (98).

### **2.2.7. Tedavi**

OP' da tedavi yaklaşımları ile kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun arttırılması, hastalığa bağılı belirtilerin iyileştirilmesi, hastanın yaşam kalitesinin arttırılması hedeflenmektedir. Günümüzde OP' un optimal tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin kombinasyonundan oluşmaktadır (98).

#### **Nonfarmakolojik Tedavi:**

Diyet ve beslenme, sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite ve egzersiz programları.

#### **Farmakolojik Tedavi:**

Antirezorptif etkili ilaç tedavisinde hormon replasman tedavisi, SERMs (Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri), Bifosfonatlar (Alendronat, Risendronat, İbandronat, Zolendronik asit), Strosiyum Ranelat, Denosumab, Kalsitonin kullanılmaktadır. Anabolik etkiye sahip ilaç grubunda Paratiroid Hormon ve analogları bulunmaktadır.

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

#### 3.1. HASTALAR

Bu çalışma, Etik Kurulun 02.09.2013 tarih ve 60116787/020/31498 sayılı dosya onayı sonrasında, Mayıs 2014 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bölümünde gerçekleştirilmiştir. İlk olarak çalışmaya katılmayı kabul eden RA ve OP tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar değerlendirildi. Dahil edilme kriterleri RA hasta grubu için; RA tanısının bilinmesi ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamasıdır. Osteoporoz hasta grubu için; primer osteoporoz dışında ek hastalığının olmaması, hastalık tanısını bilmesi ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamasıdır. Kontrol grubu için; bilinen hastalık tanısının olmaması ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamasıdır.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 RA, 100 OP hastası ve 96 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. OP hastalarında sekonder osteoporoz nedenleri dışlandı. RA ve OP hasta gruplarının aldıkları tedaviler çalışmada dikkate alınmadı. Hastaların demografik ve hastalık ilişkili verileri araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan hasta bilgi formuna kaydedildi.

Hipotezimizi test edebilmek amacıyla çalışmaya gönüllü sınıflama kriterlerine göre tanı almış 100 (78 kadın, 22 erkek) RA tanılı hasta, 100 (78 kadın, 22 erkek) OP tanılı hasta ve yaş-cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı 96 (73 kadın, 23 erkek) gönüllü alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Yapılacak genetik inceleme ve çalışmanın gerekliliği anlatıldı. Her iki grubun da gönüllü olur formunu onaylamasından sonra 10 cc EDTA'lı vakumlu tüpe venöz kanları alındı. DNA izolasyonu sonrası  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

#### 3.2. MOLEKÜLER ANALİZ

##### DNA İzolasyonu:

Çalışma ve kontrol grubu hastalarından 2 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alınarak moleküler genetik laboratuvarında kit yardımı ile DNA izolasyonu yapıldı.

##### IL23 Geni ile İlişkilendirilmiş Polimorfizmlerin RFLP Yöntemi İle İncelenmesi:

Bu çalışmada, IL-23 genine yönelik tanımlanmış 9 polimorfik bölge RFLP yöntemi ile incelendi. Elde edilen DNA örneklerinden IL-23 geninin bu tanımlanmış

polimorfizm bölgelerine yönelik spesifik dizayn edilen 9 primer çifti ile PCR çalışması yapıldı. Bu çalışmada incelenen polimorfizmlerin SNP numaraları ve kullanılan enzimler şöyledir:

rs11805303	(MnII enzimi)
rs10889677	(MnII enzimi)
rs1004819	(TaaI enzimi)
rs2201841	(HpyF3I enzimi)
rs11209032	(BseMI enzimi)
rs7530511	(HphI enzimi)
rs11209026	(Hpy188I enzimi)
rs10489629	(SspI enzimi)
rs7517847	(BseMII enzimi)

Daha sonra PCR ürünlerinin polimorfizm bölgelerine spesifik restriksiyon enzimleri kullanılarak kesimleri gerçekleştirildi. Kesim ürünleri jel elektroforezinde yürütülerek allel tanımlaması ve genotiplenmeler yapıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında allel sıklıkları ve saptanan genotipler karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Bu çalışmada veri analizi SPSS 17.0 paket programı (Statistical Package for Social Sciences version 17.0) kullanılarak yapılmıştır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Gruplar arasında isimsel değişkenler arasındaki farklılıkların analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Non-parametrik Mann-Whitney ikili ve Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testleri uygulandı. Kruskal-Wallis testinde, istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  iken Mann-Whitney testinde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.016$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bölümünde takip edilen 100 RA hastası, 100 ek hastalığı bulunmayan OP hastası ve 96 sağlıklı kontrol grubu alındı.

RA hastalarının 78'i (%78) kadın 22'si (%22) erkekti ve ortalama yaş  $53,48 \pm 1,17$  yılıdır. Osteoporoz grubunda hastaların 78'i (%78) kadın, 22'si (%22) erkekti ve yaş ortalaması  $52,98 \pm 1,3$  yılıdır. Kontrol grubunda ise 73'ü (%76) kadın, 23'ü (%24) erkekti ve yaş ortalaması  $52,55 \pm 0,98$  yıl olarak belirlendi. Hastalık başlama yaşı ise RA grubunda  $45,79 \pm 12,72$  yıl hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 8' de görülmektedir. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama yaşlarının ve cinsiyet dağılımlarının benzer olduğu tespit edildi.

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

Parametre		RA n=100	OP n=100	Kontrol n=96
Yaş, yıl		$53,48 \pm 1,17$	$52,98 \pm 1,30$	$52,55 \pm 0,98$
Cinsiyet	K	78	78	73
	E	22	22	23

Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol gruplarında vücut kitle indeksi (VKİ), osteokalsin, Parathormon (PTH), D vitamini düzeylerine; RA hasta grubunda ek olarak CCP, CRP, RF, sedimantasyon hızı ve DAS28 skorlarına bakıldı (Tablo 9). RA hasta grubunda CCP, 74 hastada bakıldı. Bu hastaların 45'inde (%60) pozitif olarak saptandı.

Çalışmanın tüm hasta ve kontrol gruplarında vitamin D düzeyi eşik değerin altında tespit edildi. RA hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek ( $p = 0,010$ ) bulunurken osteokalsin düzeyi daha düşük ( $p = 0,001$ ) bulundu. Vitamin D düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Osteoporoz hasta grubu ile RA hasta grubu karşılaştırıldığında osteokalsin ve vitamin D osteoporoz grubunda yüksek saptanırken ( $p$  değerleri sırası ile;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ); PTH düzeyinde istatistiksel olarak

anlamli farklilik saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise osteokalsin düzeyleri osteoporoz grubunda daha yüksek saptandı (p=0,001). Tablo 9' da laboratuvar verileri ve karşılaştırmaları yazılmıştır.

**Tablo 9.** Laboratuvar verileri, DAS28 skoru ve VKİ

Parametre	RA n=100	OP n=100	Kontrol n=96	G1	G2	G3
PTH (mg/dl)	74,07±78,31	58,81±30,4	52,5±25,04	<b>0,010</b>	0,175	0,185
OK (ng/ml)	9,36±10,25	16,03±9,07	13,06±11,07	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
D VİT. (ng/ml)	19,8±17,96	24,05±13,78	21,09±12,62	0,112	<b>0,001</b>	0,101
RF ( IU/ml)	68,85±177,11	-	-			
CCP (RU/ml)	268,07±382,17	-	-			
ESH (mm/h)	24,51±21,68	-	-			
CRP (mg/dl)	1,18±2,38	-	-			
DAS28	3,41±1,09	-	-			
VKİ (kg/m2)	28,45±4,73	26,73±4,46	27,18±5,40	0,026	<b>0,007</b>	0,775

**PTH:** Paratiroid Hormon **OK:**Osteokalsin **RF:**Romatoid Faktör **CCP:** Siklik Sitrüline Protein **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **CRP:** C- Reaktif Protein **VKİ:** Vücut Kitle Indexi **G1:** Romatoid artrit - Kontrol **G2:** Romatoid artrit - Osteoporoz **G3:** Osteoporoz - Kontrol

RA hastalarının laboratuvar değerleri gen polimorfizmlerine göre değerlendirildiğinde rs1185303 ve rs10889677 gen polimorfizmleri için, D vitamini değerleri mutant genotip taşıyanlarda mutant olmayanlara göre daha yüksek bulundu (sırası ile p değerleri p:0,021, p:0,006). Rs1185303 gen polimorfizmi her bir genotip açısından incelendiğinde wild tip genotip taşıyanlarda diğer genotiplere oranla ESH, CRP ve DAS28 skorları daha yüksek saptandı ( p değerleri sırası ile p:0,012, p:0,036 ve p:0,019) (Tablo 10). Rs10889677 gen polimorfizmi her bir genotip açısından incelendiğinde wild tip genotip taşıyanlarda diğer genotiplere oranla ESH ve CRP değerleri daha yüksek saptandı (p değerleri sırası ile p<0,001 ve p<0,001). Rs10048819 gen polimorfizmi her bir genotip açısından incelendiğinde wild genotip taşıyanlarda DAS28 skorunun diğer genotip taşıyanlara göre daha yüksek olduğu saptandı (p:0,028). Rs22018841 gen polimorfizmi her bir genotip açısından incelendiğinde wild genotip taşıyanlarda ESH ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı ( p değerleri sırası ile p=0,008 ve p=0,048) (Tablo 10).

**Tablo 10.** RA hastalarında polimorfizmlere göre klinik ve laboratuvar p değerleri

	PTH	OSTK	D VİT	RF	CCP	ESH	CRP	DAS28
rs11805303	0,0126	0,419	<b>0,021</b>	0,74	0,772	<b>0,012</b>	<b>0,036</b>	<b>0,019</b>
rs10889677	0,582	0,471	<b>0,006</b>	0,938	0,654	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,254
rs10048819	0,176	0,143	0,114	0,735	0,724	0,051	0,119	<b>0,028</b>
rs22018841	0,196	0,972	0,874	0,312	0,36	<b>0,008</b>	<b>0,048</b>	0,394
rs11209032	0,636	0,096	0,724	0,410	0,986	0,855	0,194	0,250
rs7530511	0,053	0,154	0,816	0,133	0,473	0,211	0,079	<b>0,52</b>
rs11209026	0,797	0,488	0,460	0,499	0,180	0,315	0,469	0,085
rs10489629	0,259	0,525	0,632	0,65	0,224	0,154	0,788	0,745
rs7517847	0,711	0,972	0,860	0,932	0,507	0,269	0,510	0,714

Bu verilere ek olarak çalışmaya katılan tüm vaka ve kontrol gruplarında KMY ölçümü yapıldı. Hasta ve kontrol grupları L1 T, L2 T, L3 T, L4 T, Lomber Total T, L1 Z, L2 Z, L3 Z, L4 Z, Lomber Total Z, Femur T ve Femur Z Skorları açısından karşılaştırıldı. OP hasta grubunda, kontrol ve RA grubuna göre RA Femur Z Skoru hariç istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü. KMY açısından L3 Z , L4 Z ve Femur Z Skor' da RA ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Diğerlerinin hepsinde RA' da kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük bulundu. KMY sonuçları tablo 11' de belirtilmiştir.

**Tablo 11.** RA, OP ve kontrol gruplarında KMY sonuçları

Parametre	RA n=100	OP n=100	Kontrol n=96	G1	G2	G3
L1 T Skor	-1,8±1,4	-3,11±0,81	-1,81±1,19	0,0001	0,0001	0,0001
L2 T Skor	-1,66±1,53	-3,18±0,89	-0,7±1,18	0,0001	0,0001	0,0001
L3 T Skor	-1,51±1,54	-3,23±0,95	-0,76±1,17	0,0001	0,0001	0,0001
L4 T Skor	-1,67±1,78	-3,22±0,96	-0,85±1,26	0,0001	0,0001	0,0001
L T T Skor	-1,67±1,44	-3,14±1,03	-0,78±1,1	0,0001	0,0001	0,0001
L1 Z Skor	-0,92±1,48	-1,74±0,88	-0,32±1,18	0,0001	0,0001	0,0001
L2 Z Skor	-0,77±1,62	-1,65±0,9	-0,11±1,21	0,0001	0,0001	0,0001
L3 Z Skor	-0,59±1,6	-1,56±1,1	-0,2±1,27	<b>0,10</b>	0,0001	0,0001
L4 Z Skor	-0,64±1,82	-1,57±0,95	-0,31±1,38	<b>0,247</b>	0,0001	0,0001
LT Z Skor	-0,74±1,45	-1,66±0,81	-0,2±1,27	0,0001	0,0001	0,0001
F T Skor	-0,93±1,27	-1,56±1,08	-0,4±1,01	0,0001	0,0001	0,0001
F Z Skor	-0,29±1,2	-0,46±0,94	0,03±1,05	<b>0,86</b>	<b>0,510</b>	0,0001

LT: Lomber total F: Femur G1: Romatoid artrit - Kontrol G2: Romatoid artrit - Osteoporoz G3: Osteoporoz - Kontrol



**Tablo 12.** RA, OP ve kontrol gruplarında IL-23R gen genotip ve allel dağılımı

IL-23R polimorfizm	RA N=100	OP N=100	Kontrol N=96	G1	G2	G3
<b>rs11805303</b>						
(mut) TT n (%)	20(20)	22(22)	-	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,925	<b>p&lt;0,001</b>
(het) CT n (%)	46(46)	46(46)	61(63,5)			
(wild) CC n (%)	34(34)	32(32)	35(36,5)			
C allel	114(57)	110(55)	131(68,3)	<b>p:0,022</b>	p:0,687	<b>p:0,007</b>
T allel	86(43)	90(45)	61(31,7)			
<b>rs10889677</b>						
(mut) AA n (%)	34(34)	16(16)	-	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p:0,004</b>	<b>p&lt;0,001</b>
(het) CA n (%)	30(30)	49(49)	60(62,5)			
(wild) CC n (%)	36(36)	35(35)	36(37,5)			
C allel	102(51)	119(59,5)	132(68,8)	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,087	p:0,056
A allel	98(49)	81(40,5)	60(31,2)			
<b>rs1004819</b>						
(mut) AA n (%)	34(34)	14(14)	11(11,5)	<b>p:0,001</b>	<b>p:0,001</b>	p:0,686
(het) GA n (%)	28(28)	48(48)	43(44,8)			
(wild) GG n (%)	38(38)	38(38)	42 (43,8)			
G allel	104(52)	124(62)	127(66,1)	<b>p:0,004</b>	<b>p:0,043</b>	p:0,393
A allel	96(48)	76(38)	65(33,9)			
<b>rs2201841</b>						
(mut) CC n (%)	19(19)	8(8)	10(10,4)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p:0,045</b>	<b>p&lt;0,001</b>
(het) TC n (%)	30(30)	41(41)	82(85,4)			
(wild) TT n (%)	51(51)	51(51)	4(4,2)			
T allel	132(66)	143(71,5)	90(46,9)	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,235	<b>p&lt;0,001</b>
C allel	68(34)	57(28,5)	102(53,1)			
<b>rs11209032</b>						
(mut) AA n (%)	18(18)	20(20)	53(55,2)	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,601	<b>p&lt;0,001</b>
(het) GA n (%)	38(38)	43(43)	37(38,5)			
(wild) GG n (%)	44(44)	37(37)	6(6,3)			
G allel	126(63)	117(58,5)	49(25,5)	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,115	<b>p&lt;0,001</b>
A allel	74(37)	83(41,5)	143(74,5)			
<b>rs7530511</b>						
(mut) TT n (%)	13(13)	-	1(1)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p:0,046</b>
(het) CT n (%)	34(34)	24(24)	11(11,5)			
(wild) CC n (%)	53(53)	76(76)	84(87,5)			
C allel	140(70)	176(88)	179(93,3)	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,275	<b>p&lt;0,001</b>
T allel	60(30)	24(12)	13(6,7)			
<b>rs11209026</b>						
(mut) AA n (%)	2(2)	-	1(1,04)	<b>p:0,005</b>	p:0,172	p:0,066
(het) GA n (%)	6(6)	11(11)	21(21,8)			
(wild) GG n (%)	92(92)	89(89)	74(77,08)			
G allel	190(95)	189(94,5)	169(88,1)	<b>p:0,021</b>	p:1	<b>p:0,036</b>
A allel	10(5)	11(5,5)	23(11,9)			
<b>rs10489629</b>						
(mut) GG n (%)	30(30)	31(31)	45(46,9)	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,741	<b>p&lt;0,001</b>
(het) AG n (%)	29(29)	33(33)	46(47,9)			
(wild) AA n (%)	41(41)	36(36)	5(5,2)			
A allel	111(55,5)	105(52,5)	56(29,2)	<b>p&lt;0,001</b>	p:0,547	<b>p&lt;0,001</b>
G allel	89(44,5)	95(47,5)	136(70,8)			
<b>rs7517847</b>						
(mut) GG n (%)	21(21)	9(9)	16(16,7)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p:0,022</b>	<b>p:0,005</b>
(het) TG n (%)	28(28)	42(42)	54(56,3)			
(wild) TT n (%)	51(51)	49(49)	26(27,1)			
T allel	130(65)	140(70)	106(55,2)	<b>p:0,048</b>	p:0,286	<b>p&lt;0,002</b>
G allel	70(35)	60(30)	86(44,8)			

G1: Romatoid artrit - Kontrol G2: Romatoid artrit - Osteoporoz G3: Osteoporoz - Kontrol

IL-23 reseptör gen polimorfizmi araştırılması amacıyla rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032, rs7530511, rs11209026, rs10489629 ve rs7517847 gen bölgelerinde mutasyon analizleri yapıldı (Tablo 12).

IL23R gen polimorfizmine ait gen bölgeleri mutasyon tiplerine göre karşılaştırıldığında; rs11805303 gen bölgesindeki genotipler incelendiğinde her 3 grupta da heterozigot (CT) genotip daha sık izlendi ( $p<0,001$ ). rs10889677 gen polimorfizmi incelendiğinde RA grubunda wild (CC) diğer iki grupta ise heterozigot (CA) genotip daha sık izlendi ( $p<0,001$ ). Rs1004819 gen polimorfizmi incelendiğinde RA grubunda wild (GG), osteoporoz grubunda heterozigot (GA) genotip daha sık izlenmiş. Kontrol grubunda wild ve heterozigot genotip benzer oranda izlenmiş. Rs2201841 gen polimorfizmi incelendiğinde RA grubunda wild (TT) genotip, sağlıklı grupta heterozigot (TC) genotip, osteoporozda ise wild (TT) genotip daha sık izlendi. Rs11209032 gen bölgesinde ise kontrol grubunda mutant (AA) genotip daha sık, osteoporoz grubunda heterozigot (GA) genotip daha sık, RA grubunda ise Wild (GG) genotip daha sık izlendi. Rs7530511 gen polimorfizmi incelendiğinde her 3 grupta da wild (CC) genotip yüksek bulundu. Rs11209026 gen polimorfizmi incelendiğinde her 3 grupta da wild (GG) genotipler artmış saptandı.

Rs10489629 gen polimorfizmleri incelendiğinde RA ve osteoporoz grubunda wild (AA) genotip daha sık gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Rs7517847 gen bölgesinde RA hasta grubunda wild (TT) genotip, sağlıklı kontrol grubunda ise heterozigot (TG) genotip daha sık gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

Rs11805303 mutant (TT) mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs10889677 mutant (AA) mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs1004819 mutant (AA) mutasyonlar RA grubunda yüksek çıkarken, kontrol grubunda heterozigot mutasyonlar daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs2201841 mutant (CC) ve wild (TT) mutasyonlar RA grubunda yüksek olup, kontrol grubunda ise heterozigot (TC) mutasyonlar daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs11209032 wild (GG) mutasyonlar RA grubunda, heterozigot(GA) mutasyonlar kontrol grubunda daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs7530511 mutant (TT) mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs11209026 wild (GG) mutasyonlar RA grubunda, kontrol grubunda ise heterozigot (GA) mutasyonlar daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

Rs10489629 wild (AA) mutasyonlar RA ve OP grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs7517847 wild (TT) genotip sıklığı RA ve OP grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,005$ ). Kontrol grubunda ise heterozigot (TG) mutasyonlarda artış tesbit edildi ( $p<0,001$ ).

Bu verilerin yanı sıra laboratuvar verileri ile IL23R gen polimorfizmi için bakılan mutasyonlar karşılaştırıldığında CCP pozitif olan hasta grubunda negatif olan hasta grubuna göre rs7530511 heterozigot(CT) mutasyon oranı daha yüksek saptandı. Buna ek olarak RA hastalık başlama yaşı açısından karşılaştırıldığında rs7517847 gen bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mutant tipte saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Romatoid Artrit, etiyojisi tam bilinmeyen, tedavi başarısızlığı veya geç kalınması durumlarında eklem deformatelerine yol açan, kronik, sistemik ve otoimmün kökenli bir hastalıktır (6). Benzer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Romatid Artrit' de etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olup genetik mutasyonlar ile risk altında olan bireylerde tetikleyici çevresel faktörler ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Daha önce de belirttiğimiz gibi otoimmün patogeneizde, CD4+ Th1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve proliferasyonunda artış sorumlu tutulan etiyojistik nedenlerden bir tanesidir.

IL23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir (3). CD4 T hücrelerinin IL-17 üreten T helper hücrelerine dönüşümünde önemli rol oynar (4). IL-23 sitokini 2 alt ünitelerden meydana gelmektedir: IL-12p40 ve IL23p19. IL12p40, IL12B tarafından kodlanmaktadır. IL-23, IL-23R sayesinde sinyallerini iletir. Bu reseptör bir kez stimüle edildikten sonra, IL-23R sinyalleri, TYK-2, JAK-2 ve STAT3'ü içeren JAK-STAT yolağından nükleusa gönderir. Bu proteinlerin her birini kodlayan genler başta Ankilozan Spondilit (AS) olmak üzere birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur (99,100). Hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitli hastalarda, biyopsi materyallerindeki inflamasyon alanlarında IL-23 p19 mRNA ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (101,102). Bu çalışmalarda IL-23R yolağının kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunun anlaşılmasından sonra yapılan tüm çalışmalarda IL-23R gen polimorfizminin inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve AS hastalıkları gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde IL-23R gen polimorfizminin önemini ortaya konması RA da araştırılması gerekliliğini doğurmuştur. Bizim çalışmamızda da hedef IL-23R gen polimorfizminin sağlıklı kontrol, OP ve RA hastalarında sıklığını ve mutasyon tiplerini tesbit etmek, hangi tip mutasyonların hastalığa karşı koruyucu olduğu ve hangi tip mutasyonların hastalığın meydana gelmesinde etkili olduğunu belirlemektir. Literatür de OP hastalarında gen polimorfizmi ile ilgili daha önceden yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatür verileri incelendiğinde IL-23R gen polimorfizmine dair birçok çalışma karşımıza çıkmakla birlikte, RA hastalarında yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda birkaç adet IL-23R gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamız da bakılan dokuz adet gen bölgesinin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Daha önce Sherlock J. ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede IL-23 ve ilişkili sitokinlerin Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus ve spondiloartropatilerde IL-6 ve TNF salınımını artırarak etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. IL-23 ve etki yolunun daha iyi aydınlatılmasının gerektiği belirtilmiş ayrıca RA gibi hedefe yönelik tedaviler ile olumlu sonuç alınan hastalık grubunda IL-23 yolağındaki mediatörlere karşı hedefe yönelik tedavi geliştirilmesi gerektiği vurgulanmış (103).

Çalışmamıza benzer şekilde RA hastalarında yapılan çalışmalar incelendiğinde ise karşımıza Zhai R. ve arkadaşları tarafından IL-23R gen polimorfizmi ve RA ilişkisi ile ilgili 2012 yılında yayınlanan bir meta analiz çıkmaktadır. Bu meta analize rs10489629 ve rs7517847 gen bölgelerinde mutasyon araştıran toplam 13 çalışmayı içeren 3 derleme dahil edilmiş. Rs10489629 ile ilgili 6 çalışmada 5.786 hasta ve 7.326 kontrol grubu içeren çalışmalar incelenmiş. Rs10489629 C alleli T alleli ile karşılaştırıldığında Romatoid Artrit için artmış risk taşıdığı görülmüş. Mutant (CC), heterozigot (CT) ve wild (TT) mutasyonlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Rs7517847 ile ilgili 7 çalışmadan bir tanesi heterojinite nedeniyle çalışma dışı bırakılmış. Diğer 6 çalışmaya toplam 5.089 vaka, 6.711 kontrol grubu alınmış. İstatistiksel analiz sonunda daha önce yapılan benzer çalışmaların aksine rs7517847 G allelinde RA için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış risk içerdiği gözlenmiş (104). Çalışmamızda ise rs10489629 gen bölgesindeki wild (AA) mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Aynı şekilde rs7517847 gen bölgesinde de wild (TT) mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Her iki gen polimorfizmi allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde ise rs10489629 gen minör allel (A allel) ve rs7517847 gen minör ( T allel) sıklığında artış tesbit edildi. (p değerleri sırası ile  $< 0,001$  ve 0,048).

RA hasta grubunda yapılan bir başka çalışmayı ise Hamdy G. ve arkadaşları 2013 yılında yayınlamışlar. Çalışma kapsamında IL-23R gen polimorfizmi için

rs11209026, rs2201841 ve rs10889677 gen bölgeleri incelemeye alınmış. 120 RA hastası ve 120 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiş. Çalışma sonucunda rs11209026 AA (mutant) genotipinin RA hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunduğu tespit edilmiş. Çalışmada incelenen rs220841 ve rs10889677 gen bölgelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiş (105). Bizim çalışmamızda ise rs11209026 gen bölgesinde anlamlı fark tesbit edilmedi. Rs2201841 wild (TT) mutasyonlar RA grubunda yüksek çıkarken, kontrol grubunda heterozigot (TC) mutasyonlar daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Rs10889677 mutant (AA) mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

IL-23R gen polimorfizmini incelemenin 2 bölge ile yeterli gelmeyeceğinden hareketle Song G. ve arkadaşları, Mart 2012' de IL-23R gen polimorfizmi için 6 gen bölgesinin inceleyen bir meta analiz yayınlamışlar. Bu meta analiz çalışmamızdaki gibi RA ve kontrol grubu içeren çalışmalardan seçilmiş. Derlemeye toplam 13 çalışmadan 10.016 RA hastası ve 11.967 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu alınmış. Çalışmaya alınan gen bölgeleri ise rs1343251, rs10489629, rs7517847, rs11209026, rs1004819 ve rs 2201841 olarak belirlenmiş. Çalışma sonucunda rs1343251 A alleli ve RA arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişki olduğu belirtilmiş. Benzer şekilde rs10489629 polimorfizminin A allelinde de istatistiksel olarak anlamlı şekilde RA ile ilişki saptanmış. Rs7517847, rs11209026, rs1004819 ve rs 2201841 gen bölgeleri için anlamlı farklılık saptanmamış. Çalışma sonucunda rs1343251, rs10489629 polimorfizminin Avrupa kökenli bireylerde RA gelişiminde etkili olabileceği belirtilmiş (106). Bizim baktığımız gen bölgeleri içinde rs1343251 polimorfik bölgesi yoktu. Çalışmamızda ise rs10489629 gen bölgesinde wild (AA) mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) ve meta analizle uyumlu olarak rs10489629 polimorfizminin A allelinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde RA ile ilişki tesbit edildi ( $p<0,001$ ). Çalışmamız neticesinde rs1004819 gen bölgesinin mutant (AA) mutasyonlarının hastalık için risk faktörü oluşturduğu görüldü ( $p=0,001$ ) ve rs1004819 gen minör allel (A allel) sıklığında artış saptandı ( $p=0,004$ ). Rs7517847 ve rs 2201841 gen bölgelerinde wild tip mutasyonlar RA grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( her ikisi içinde  $p<0,001$ ).

Meta analizle uyumlu olarak rs11209026 gen bölgesi için anlamlı fark tesbit edilmedi.

Otoimmün hastalıklar da olduğu gibi AML gibi hematolojik malignitelerde de gen polimorfizmi araştırılmıştır. Qian X. ve arkadaşları tarafından 2012 yılında AML hastalarda IL-23R gen polimorfizmine bakılmış. Çalışmaya alınan 545 AML hastasının mutasyon analizleri 1.146 kontrol hastası ile karşılaştırılmış. Çalışmada incelenen rs1884444 ve rs6682925 mutasyonlarının AML tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuş (107). Bizim çalışmamızda ise rs1884444 ve rs6682925 gen bölgeleri çalışılmamış olup yerine rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032, rs7530511, rs11209026, rs10489629 ve rs7517847 gen bölgelerinde mutasyon analizleri yapıldı.

AML ve otoimmün hastalıklar dışında koroner arter hastalığında IL-23R gen polimorfizmi araştıran çalışmalar mevcuttur. Zhang M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 462 KAH olan vaka grubu 486 sağlıklı birey içeren kontrol grubu ile IL-23R gen mutasyonları açısından karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda rs6682925 TC polimorfizminin KAH için risk faktörü olabileceği gösterilmiş (108). Benzer şekilde solid tümörlerde de IL-23R gen polimorfizminin etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Zhou S. ve arkadaşları bizim çalışmamızda da incelediğimiz rs10889677 gen bölgesinin CC genotipinin AA genotipine göre solid tümörlü hastalarda daha yüksek oranda bulunduğunu belirtmişlerdir (109). Bu ve benzer çalışmalar da göstermektedir ki inflamatuvar sitokinlerin salınmasında majör rol alan IL-23 ve etki yolu ile alakalı gen polimorfizminin araştırılması risk ve koruyucu faktörlerin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir.

IL-23R gen polimorfizminin belirlendiği ilk çalışmalar IL-23'ün ilk kez barsak epitelinden salgılanmasının keşfi ile ülseratif kolit ve Crohn hastalığına yoğunlaşmıştır. Çalışmamızdaki dokuz bölgeyi araştıran çalışmalardan ziyade birer veya ikişer gen bölgesini araştıran çalışmalar daha çoğunluktadır. 2015 yılında IL-23R gen polimorfizmi rs7517847 bölgesi ile ilgili bir derleme yayınlanmıştır. Bu derlemede Zhang L. ve arkadaşları Crohn hastalarını içeren 133 çalışmayı incelemiş dışlanma kriterleri uygulanması sonrası toplam 13 çalışmayı meta analize dahil etmişler. Meta analize toplam 3279 Crohn hastası ve 4136 kontrol grubu alınmış. Çalışma sonucunda rs7517847 homozigot mutasyonlarının Crohn hastalığı için

artmış risk içerdiği tespit edilmiş (110). Bizim çalışmamızda rs7517847 wild (TT) mutasyonu RA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Otoimmün mekanizmalarla gelişmesi nedeniyle AS de inflamatuvar barsak hastalıkları gibi IL-23R gen polimorfizmi araştırmalarının hedefi olmuştur. IL-23'ün ilk kez barsak epitelinden salgılandığının tespiti daha sonra inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkisi; AS ve IL-23R gen polimorfizmi çalışmalarını arttırmıştır. AS ve IL-23R gen polimorfizmi ile ilgili çalışmaları inceleyen bir meta analiz 2015 yılında Xu B. ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu meta analizde incelenen 4 çalışmada toplam vaka sayısı 2,465 olmuş. 4 çalışmada rs7517847 ve rs2201841 gen bölgelerini inceleyen çalışmalardan seçilmiş. Analiz sonuçlarına göre rs7517847 genotip GG ve G allelinin AS'e karşı koruyucu olduğu tespit edilmiş. Buna karşılık rs2201841 gen bölgesinin Ankilozan Spondilit ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir (111). RA hastalarında bizim yaptığımız çalışmada ise rs7517847 gen bölgesinde RA hastalık grubunda heterozigot (TG) mutasyonlar anlamlı oranda düşük bulunurken, wild (TT) tip mutasyonlar yüksek oranda tesbit edildi. Rs2201841 gen bölgesinde sağlıklı grupta heterozigot mutasyonlar (TC) daha sık izlenirken, wild (TT) ve mutant (CC) mutasyonlar RA grubunda daha sık gözlemlendi.

IL-23R gen polimorfizmi için AS' li hastalarda yapılan bir başka çalışmada Safrany H. ve arkadaşları tarafından çalışmamızla aynı gen bölgeleri değerlendirilmiş. Çalışmaya 206 AS hastası, 156 Sjögren Sendromu (SS) tanılı hasta ve 235 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Çalışma sonucunda AS vaka grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında rs11805303 T allelinde, rs1004819 A allelinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış. Rs10889677 wild (AA) genotipinde ve rs2201841 wild (CC) genotipinde her iki kolda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiş. Rs11209026 heterozigot (GA) genotipinde AS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmış. SS hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında ise herhangi bir gen bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş (112). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde rs11805303 T allelinde, rs1004819 A allelinde RA' da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Yine benzer şekilde rs2201841 wild genotipinde RA' da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Rs10889677 mutant



(AA) genotipinde RA' da kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik varken, rs11209026 gen bölgesinde anlamlı fark tesbit edilmemiştir.

Behçet hastalığı (BH) da RA ve AS gibi birçok organı etkileyen kronik, sistemik, etiolojisinde otoimmunitenin yer aldığı bir vaskülitir. AS de olduğu gibi etiolojide IL-23R gen mutasyonlarının etkili olabileceği düşünülmüş olup Yalçın B. ve arkadaşları tarafından Türk Behçet hastalarında gen polimorfizmi çalışması yapılmış. Bu çalışmaya 123 BH alınırken 168 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu alınmış. Çalışmada IL-23R gen polimorfizmi için 5 bölgeye bakılmış ( rs1120926, rs7517847, rs11805303, rs1004819, rs17375018). Çalışma sonucunda rs17375018 heterozigot (GA) ve mutant (AA) mutasyon tipleri kontrol grubuna göre düşük bulunurken G alleli istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca rs1120926 G alleli erkek BH' da erkek kontrol hastalarına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Rs17375018 gen bölgesinin mutasyonlarının BH için risk oluşturabileceği belirtilmiş (113). Bizim çalışmamızda ise rs17375018 gen bölgesi mutasyonu araştırılmamıştır.

Behçet Hastalığı, AML, KAH, AS yanı sıra Gut hastalığında IL-23R gen polimorfizmi saptanmıştır. Liu S. ve arkadaşları 400 gut hastası ile 582 kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada rs7517847 gen polimorfizminin her iki genotipinin de gut hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu saptamışlar (114).

Adı geçen yapılmış tüm araştırmalarda olduğu gibi RA' da da IL-23/Th17 yolağının hastalık patogenezinde etkin rolü olduğu düşünülmektedir. Mevcut çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da IL-23R genindeki farklı polimorfizmlerin hem hastalık riskini artırıcı hem koruyucu rollerinin olduğunu gördük. Bu aynı gendeki değişik mutasyonların IL-23/Th17 yolağında patogeneze sorumlu farklı immunolojik yanıtlara yol açması ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda CCP pozitif ve negatif RA hastalarının IL-23R gen polimorfizmine bakıldı. Dokuz gen bölgesinden sadece rs7530511 bölgesindeki heterozigot mutasyonlar CCP pozitif hastalarda daha yüksek bulunurken, wild tip mutasyonlarda CCP negatif hasta grubunda daha yüksek bulundu. Diğer gen bölgelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Son yıllarda immun sistem ile ilgili birçok olayda etkin rol aldığı ortaya konulan D vitamini düzeylerinin fizyolojik ve hasta gruplarındaki etiyolojik etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma yayınlanmıştır. Özellikle osteoporotik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyleri kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur. Nasser M. ve arkadaşları 2014 yılında osteoporotik hasta grubunda vitamin D ve osteokalsin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma yayınlamışlar. Bu çalışmaya 100 osteoporoz hastası 100 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alınmış. Çalışma sonucunda osteoporoz hasta grubunda vitamin D ve osteokalsin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuş. PTH düzeyleri ise anlamlı oranda osteoporoz grubunda yüksek bulunmuş (115). Bizim çalışmamızda osteoporoz hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre vitamin D ve osteokalsin düzeyleri daha yüksek saptanırken, PTH düzeyleri birbirine çok yakın düzeyde tesbit edildi. D vitamini ve PTH açısından anlamlı fark bulunmazken, osteokalsin osteoporoz hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Osteoporoz hasta grubunda kontrol grubuna göre D vitamini düzeyinin yüksek çıkmasının muhtemel nedeninin hastaların aldığı vitamin D tedavisi ile ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Kronik inflamatuvar ve multisistemik bir hastalık olan RA' da da kemik metabolizma markerlarının osteoporoz oluşumunda ve hastalık progresyonunda etkili olduğu ön görülmüştür. Agnieszka M. ve arkadaşları 2013 yılında RA hastalarında seçilmiş kemik metabolizma markerlarının düzeylerini araştıran bir çalışma yayınlamışlar. Bu çalışmaya 36 kadın RA hastası ve 45 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alınmış. Her iki hasta grubunda CRP, sedimantasyon, hemogram, osteokalsin, IL-1 düzeyleri bakılmış. Ayrıca hastalarda kemik dansitometri ölçümü de yapılmış. Çalışma sonucunda RA hasta grubunda osteokalsin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuş. Kemik metabolizma markerlarının anlamlı düşük bulunmasının RA hastalarındaki osteopeniyi açıklayabileceği düşünülmüş (116). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RA hasta grubunda kontrol grubuna göre osteokalsin düzeyleri anlamlı oranda düşük saptandı ( $p=0,001$ ).

Kemik metabolizması ve diğer sistemler üzerine etkilerinin yanı sıra RA hastalarında vitamin D düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğinin gösteren çalışmalar mevcuttur. Konu ile ilgili Firas S. ve arkadaşları 2015 yılında bir çalışma yayınlamışlar. Bu çalışmada RA hasta grubunda DAS-28 skorlaması

kullanılarak aktif hastalık döneminde olduğu tespit edilen RA hastalarının vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırılması yapılmış. Çalışmaya 102 RA hastası dahil edilmiş. Çalışma sonucunda aktif hastalığı olanlarda vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuş ( $p<0,05$ ). DAS-28 ve vitamin D seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmış ( $p=0,014$ ). Çalışma sonucunda D vitamini düzeyinin RA hastalarında aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiş (117). Bizim çalışmamızda ise RA hasta grubu ile kontrol grubunda vitamin D düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalık aktivasyonu ile ilişkili alt karşılaştırma ise çalışmamızda yapılmadı.

Otoimmün hastalıklar ve vitamin D düzeylerinin araştırıldığı bir başka derleme ise 2015 yılında İspanya da yayınlanmış. Çalışmaya kronik inflamatuvar hastalıklardan RA, psöriatik Artrit (PsA) ve AS hastaları ve kontrol grubu dahil edilmiş. 2234 hasta (775 RA, 738 AS ve 721 PsA) ve 677 kronik inflamatuvar hastalığı olmayan kontrol grubu alınmış. İstatistiksel analizler ile değerlendirildiğinde tüm hasta gruplarında vitamin D düzeyleri düşük saptanmış ancak sadece RA hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış ( $p=0,012$ ). RA hastaları CCP pozitifliğine göre değerlendirildiğinde CCP pozitif hastalarda vitamin D düşüklüğünün daha anlamlı olduğu tespit edilmiş. AS ve PsA hastalarında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış. RA hastalarının vitamin D eksikliği için risk altında olduğu belirtilmiş (118). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde RA hasta grubunda vitamin D düzeyi düşük bulunmuş olup, ancak RA hasta grubu ile kontrol grubu arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Etnik faktörlerin popülasyon dağılımına katkısı vardır. Genetik çeşitlilik ve genotip dağılımlarının farklı etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (119). Bu verilerimizdeki farklılığı açıklayabilir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları bizim toplumumuzdaki RA hastalarına ait veriler olarak değerlendirilmelidir. IL23-R gen polimorfizmlerinin RA patogenezindeki muhtemel etkilerini görmek, değerlendirmek için daha büyük popülasyonlu ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

RA, osteoporoz ve sağlıklı gönüllülerden oluşan vaka-kontrol gruplarımızda yapılan istatistiksel analizlerin sonucuna göre;

- Rs11805303, rs10889677, rs1004819 ve rs7530511 gen bölgelerinin mutant tipte mutasyonlarının RA için risk oluşturduğu,
- Rs2201841, rs11209032, rs11209026, rs10489629 ve rs7517847 gen bölgelerinin wild tipte mutasyonlarının RA için risk oluşturduğu,
- Rs1004819, rs2201841 ve rs11209026 gen bölgelerinin heterozigot mutasyonlarının RA' e karşı koruyucu olduğu,
- CCP pozitif olan hasta grubunda negatif olan hasta grubuna göre rs7530511 heterozigot mutasyon oranının daha yüksek olduğu,
- Rs1185303 wild tip genotip taşıyanlarda diğer genotiplere oranla ESH, CRP ve DAS28 skorlarının daha yüksek olduğu,
- Rs11805303 ve rs10889677 gen bölgelerinin mutant tipte mutasyonlarının OP için risk oluşturduğu,
- Rs2201841 ve rs11209032 gen bölgelerinin wild tipte mutasyonlarının OP için risk oluşturduğu,
- RA vaka grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek ( $p = 0,010$ ) bulunurken osteokalsin düzeyinin daha düşük ( $p = 0,001$ ) olduğu,
- Osteoporoz vaka grubu ile RA vaka grubu karşılaştırıldığında ise hem osteokalsin ( $p < 0,001$ ) hem de vitamin D ( $p = 0,001$ ) düzeyi osteoporoz grubunda yüksek saptanırken PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı,
- DEXA sonuçları açısından L3 Z Skor, L4 Z Skor ve Femur Z Skor da RA-kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı, diğer skor bölgelerinin hepsinde osteoporoz lehine anlamlı farklılık olduğu tespit edildi.

## KAYNAKLAR

1. Poulosom H, Charles PJ. Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 4-10
2. Steiner G. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Mosby, Edinburgh, 2005. s. 833-42.
3. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006;27:17-23.
4. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
5. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80:273-90.
6. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 1998;supply1: 18-24
7. Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(8):995-1000
8. Hamuryudan V: Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. *İç Hastalıkları* 2012; 419-3:2497-2505.
9. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5) :707-22
10. Firestein G.S (çeviren) Seçkin B., Başaran P. Romatoid Artritin Etyoloji ve Patogenezi. *Kelley Romatoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2006; 65: 996-1042
11. O'Dell J.R.: Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal *Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders*; 2011;341-7:2003-2014.
12. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N,Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey:Havsas Study. *Rheumatol Int* 2012; 32(4):895-908.

13. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130-6
14. Dilşen N. Romatoid Artrit in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzenin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları 2007;581-7:2709-2724.
15. Astry B, Harberts E, Moudgit KD. A cytokinecentric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(12):927-40.
16. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (5 Suppl 31): S20-7.
17. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):429-42.
18. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):30-7.
19. Balsa A, Cabezón A, Orozco G, Cobo T, Miranda- Carus E, López-Nevot MA, et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2): R62.
20. McClure A, Lunt M, Eyere S, Ke X, Thomson W, Hinks A, et al. Investigating the viability of genetic screening/testing for RA susceptibility using combinations of five confirmed risk loci. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(11):1369-74.
21. Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factor for work disability associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(3):321-8.
22. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2):369-77.
23. Wilder RL, Crofford LJ. Do infectious agents cause rheumatoid arthritis? *Clin Orthop Relat Res* 1991 Apr;(265):36-41.

24. Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* 2011; 63(8):459-66.
25. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52(11): 3433-8.
26. Imboden JW. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:417-34.
27. Suzuki EA, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 34(4):395-402.
28. Gregersen PK. Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity. *Nat Genet* 2005;37(12): 1300-2.
29. Hoovestol RA, Mikuls TR. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(5):431-9.
30. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):38-46.
31. Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, Devivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):54-60.
32. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365(23):2205-19.
33. Cooles FAH, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(3):233-40.
34. Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, Smeets TJ, McInnes JB, Tak PP. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DCLAMP-dendritic cells with distinct cytokine profiles. *Am J Pathol* 2008;172(4):940-50.

35. Cantaert T, Brouard S, Thurling RM, Pallier A, Salinas GF, Braud C, et al. Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1944-56.
36. Nistala K, Adams S, Cambrook H, Ursu S, Olivito B, de Jager W, et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(33):14751-6.
37. Behrens F, Himsel A, Rehart S, Stanczyk J, Beutel B, Zimmermann SY, et al. Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1151-6
38. Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, Boyle DL, Kalled SL, Carson DA, et al. Fibroblast like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2005;174(2):864-70.
39. Okamoto H, Kobayashi A. Tyrosine kinases in rheumatoid arthritis. *J Inflamm (Lond)* 2011;8:21.
40. Mócsai A, Ruland J, Tybulewicz VL. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol* 2010;10(6) :387-402.
41. Pamuk ON, Tsokos GC. Spleen tyrosine kinase inhibition in the treatment of autoimmune, allergic and autoinflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2010;12(6):222.
42. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano Ramirez G, Morales-Torres JL, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With a Syk Kinase Inhibitor: A Twelve-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *ArthritisRheum* 2008;58(11):3309-18.
43. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(4):513-26.
44. Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. p. 206-231.



45. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MU. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *J Rheumatol* 1999;26(6):1239-41.
46. Venables PJW, Maini RN, O'Dell JR, Romain PL. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 2012
47. Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(5):1052-7.
48. Edworthy SM. Morning stiffness: sharpening an old saw? *J Rheumatol* 1999; 26(5):1015-7.
49. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):191-209; quiz 210-2.
50. Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 2012
51. Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(12):2329-33.
52. Del Rincón I, Haas RW, Pogossian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(3):425-32.
53. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 45(2):129-35.
54. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):722-7.
55. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2776-83.
56. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):59-64.

57. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(1):62-7.
58. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):54-8.
59. O'Dell J.R.: Rheumatoid Arthritis in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; 2011;341-7:2003-2014.
60. Matthias Schneider, PhD, Martina Blumenroth, and Rebecca Fischer-Betz, MD The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* 2011; 9 (2):56-6
61. Durrant LA, Archer CW, Benjamin M, Ralphs JR. Organisation of the chondrocyte cytoskeleton and its response to changing mechanical conditions in organ culture. *J Anat* 1999; 194(Pt 3):343-53.
62. Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS, Steiner G. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Rheumatology (Oxford)* 1999;38(2):155-9.
63. Bang H, Egerer K, Gaudiard A, Lütke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(8):2503-11.
64. Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2): 337-44.
64. Üstün E. Eklem Yangınları (artritler), Üstün E. (ed). İskelet Sistemi Radyolojisi, İzmir güven Kitabevi Ltd. Sti. İzmir, 2003; 97-147
66. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32(12):2485-7.

67. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60(7):641-649.
68. Østergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen-Zbinden B, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48(8):2128-31.
69. Hammer HB, Haavardsholm EA. Advances in imaging. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(3):299-305.
70. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62(9): 2569–2581
71. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2616-24
72. Curkovic B, Babic-Nagic D, Durrigl T, Ivanisevic G. The prognosis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 1996;43(1):10-5
73. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F et al. An introduction to the EULAR–OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: i3–i7. doi: 10. 1136/ard. 2004. 031773
74. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, 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(1):26-34.
75. Smolen JS, LandewéR, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-75.
76. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 Suppl 31:S178-85.

77. O'Dell J. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334(20):1287-91.
78. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1164-70.
79. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *AnnRheum Dis* 2011;70(2): 266-71.
80. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11(3):192-202
81. Tüzün, F. (1999). Osteoporozun Tanımı, Sınıflanması ve Epidemiyolojisi. *Osteoporoz Sempozyumu*; 9-15.
82. Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, Maier AB, chronology of age-related disease definitions: Osteoporosis and sarcopenia. *Ageing Res Rev* 2012;11(2):320-4.
83. Rosen HN, Drezner MK. overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Uptodate* 2011
84. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and long-term absolute risk of subthoracic and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5258-65.
85. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2(6):285-9.
86. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23:949-55.

87. Durnell-Scguiling K, Robinia K, Nye R. Osteoporosis update. *J Midwifery Womens Health* 2011; 56(6):615-27.
88. Leidig-Bruckner G, Raue F, Frank-Raue K. Secondary osteoporosis-relevant clinical characteristics in diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(7):326-32
89. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 1:S 5-17
90. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am* 2010; 48(3):483-95.
91. Geusens P, Harvey NC, Cooper C. Osteoporosis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, da Silva JA, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Liote F, eds. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1st ed. London: BMJ Group; 2012. p.768-92
92. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1019-30.
93. Cadarette, S.M., Jaglal, S.B., Kreiger, N., McIsaac, W.J., Darlington, G.A., Tu, J.V. (2000). Development and validation of osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *Canadian Medical Association Journal*. 162(9):1289-94.
94. Yavuzer, G., Savaş, S., Gök, H., Dinçer, G., Yalçın, P. (2001). Osteoporozlu Hastalarda Ağrı Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Romatizma*; 16-1.
95. Lombardi, I., Oliveira, L.M., Natour, J.(2004). Evaluation of physical capacity and quality of life in osteoporotic women. *Osteoporosis International*, 15(1):80-85.
96. Lombardi, I., Oliveira, L.M., Mayer, A.F., Jardim, J.R., Natour, J. (2005). Evaluation of Pulmonary Function and Quality of Life in Women with Osteoporosis. *Osteoporosis International*; 16,1247-1253.
97. Anil G, Guglielmi G, Peh WC. Radiology of osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 2010;48(3):497-518.
98. Graham P, Adler RA, Bonner FJ, Kasturi G. The prevention and treatment of osteoporosis. In: Frontera WR, ed. *Delisa's Physical Medicine and Rehabilitation*:

Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins; 2010. p.979-1014.

99. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F, Tosi I, Capon F, Trembath RC, Peris K, Nestle FO. The IL23R R381Q genevariant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-inducedTh17 effector response in humans. PLoS ONE 2011;6:e17160.

100. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ humanT-cell functional responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2011;108:9560–9565.

101. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J Exp. Med 2004;199:125–130.

102. Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S et al (2005) Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-p27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 11:16–23.

103. Jonathan P. Sherlock, Peter C. Taylor, and Christopher D. Buckley. The biology of IL-23 and IL-17 and their therapeutic targeting in rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol 2015, 27:71–75.

104. Yu Zhai, Ke Xu, Fen Huang, Hui Peng, Chen-Chen Feng, Kao-Kao Zhu, Rui-Xue Leng et al. Association of interleukin 23 receptor gene polymorphisms (rs10489629, rs7517847) with rheumatoid arthritis in European population: a meta-analysis. Mol Biol Rep (2012) 39:8987–8994.

105. Gehan Hamdy, Hanan Darweesh, Enas A. Khattab, Samar Fawzy, Esmat Fawzy, Marwa Sheta. Et al. Evidence of association of interleukin-23 receptor gene polymorphisms with Egyptian rheumatoid arthritis patients. Human Immunology (2015).

106. Gwan Gyu Song, Sang-Cheol Bae, Sung Jae Choi, Jong Dae Ji, Young Ho Lee. Associations between interleukin-23 receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Mol Biol Rep (2012) 39:10655–10663.

107. Xifeng Qian, Songyu Cao., Guohua Yang, Yun Pan<sup>2</sup>, Chenyu Yin, Xiang Chen Et Al. Potentially Functional Polymorphism In IL-23 Receptor And Risk Of Acute Myeloid Leukemia In A Chinese Population. Plos ONE 8(2):E55473. Doi:10.1371/Journal Pone 0055473.
108. Meiyang Zhang, Zhen-Rong Cai, Bili Zhang, Ximeng Cai, Wei Li, Zhifu Guo, And Lan Ma. Functional Polymorphisms In Interleukin-23 Receptor And Susceptibility To Coronary Artery Disease. Dna And Cell Biology Volume 33, Number 12, 2014.
109. Shanliang Zhou, Yueqin Ruan, Hongchen Yu, Yunzhi Chen, Yongjun Yao, Yanhui Ma. Functional IL-23R rs10889677 Genetic Polymorphism and Risk of Multiple Solid Tumors: a Meta-Analysis. PLOS ONE November 2013 Volume 8 | Issue 11 | e80627.
110. Li Zhang, Yunjie Lu, Yuzheng Ge, Yun Shi, Xing Wu, Qinghua Xu et al. Interleukin-23R rs7517847 T/G Polymorphism Contributes to the Risk of Crohn's Disease in Caucasians: A Meta-Analysis. Journal of Immunology Research Volume 2015, Article ID 279849, 5 pages.
111. Bin Xu, Jian-Xiong Ma, Xin-Long Ma, Hao-Bo Jia, Rui Feng And Li-Yan Xu. Association Between Rs7517847 And Rs2201841 Polymorphisms In IL-23 Receptor Gene And Risk Of Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. Peerj 3:E910; DOI 10.7717/Peerj.910
112. E. Safrany, B. Pazar, V. Csongei, L. Jaromi, N. Polgar, C. Sipeky Et Al. Variants Of The IL23R Gene Are Associated With Ankylosing Spondylitis But Not With Sjögren Syndrome In Hungarian Population Samples. Scandinavian Journal Of Immunology 70, 68–74.
113. B. Yalçın, N. Atakan And S. Dogan. Association Of Interleukin-23 Receptor Gene Polymorphism With Behçet Disease. Clinical And Experimental Dermatology (2014) 39, Pp881–887.
114. Shiguo Liu, Hongmei He, Renchao Yu, Lin Han, Can Wang, Ying Cui, and Changgui Li. The rs7517847 polymorphism in the *IL-23R* gene is associated with gout in a Chinese Han male population. Mod Rheumatol, 2015; 25(3): 449–452.
115. Nasser M Al-Daghri, Sobhy Yakout, Eman Al-Shehri, Hanan A Al-Fawaz, Naji Aljohani, Yousef Al-Saleh. Inflammatory and bone turnover markers in relation to

PTH and vitamin D status among saudi postmenopausal women with and without osteoporosis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(10):3528-3535.

116. Agnieszka Matuszewska, Jacek Szechiński. Evaluation of Selected Bone Metabolism Markers in Rheumatoid Arthritis Patients. *Adv Clin Exp Med* 2013, 22, 2, 193–202 ISSN 1899–5276.

117. Firas Sultan Azzeh and Osama Adnan Kensara. Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Disease. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 2015, Article ID 260725, 6 pages.

118. Ana Urruticoechea-Arana, María A. Martín-Martínez, Santos Castañeda, Carlos A. Sanchez Piedra, Carlos González-Juanatey, Javier Llorca, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:211 DOI 10.1186/s13075-015-0704-4.

119. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG: Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2012;61:143–149.