

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SERUM  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN  
DİRENCİ VE İNFLAMATUAR GÖSTERGELERLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Nazife Şule YAŞAR BİLGE**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2012**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SERUM  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ VE  
İNFLAMATUAR GÖSTERGELERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Nazife Şule YAŞAR BİLGE**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ**

**ESKİŞEHİR  
2012**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Nazife Şule YAŞAR BİLGE'ye ait "Romatoid artrit hastalarında serum adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve inflamatuvar göstergelerle ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 10.02.2012

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ İç Hastalıkları AD/Romatoloji BD
Üye	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları AD /Endokrinoloji BD
Üye	Doç. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU İç Hastalıkları AD/Romatoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../.....Tarih ve ...../.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan, tez çalışmalarım da bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof.Dr.Cengiz KORKMAZ'a, eğitim sürecimde her zaman beni destekleyen, çalışmalarımın gelişiminde yardım ve katkılarını esirgemeyen sayın Doç.Dr.Timuçin KAŞİFOĞLU'na, istatistiksel analizlerdeki sabırlı yardımları için Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fezan ŞAHİN'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Yaşar Bilge, NŞ. Romatoid artrit hastalarında serum adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve inflamatuvar göstergelerle ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.** Kronik inflamatuvar bir otoimmün hastalık olan Romatoid Artrit (RA) hastalarında, anti inflamatuvar etkileri olduğu savunulan adiponektin ile hastalık aktivitesi, akut faz yanıtı ve insülin direnci arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tanı ölçütlerine uyan 65 RA hastası ile yine ACR tanı ölçütlerine uyan 30 osteoartrit hastası (hastalıklı kontrol) çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda Diabetes Mellitus'u olan ve buna yönelik oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullananlar, obeziteye yönelik ilaç kullanan hastalar ile hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanan RA hastaları çalışmadan dışlandı. RA hastalarında başlangıçta (0. ay) ve tedavinin 3. ayında vücut kitle indeksi (VKİ), akut faz reaktanları, hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28), açlık kan şekeri, insülin ve adiponektin düzeylerine bakıldı. 3. ay değerlendirmemizde adiponektin düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını, ancak adiponektinin hem 0. hem de 3. ay değerlerinin akut faz yanıtıyla ve hastalık etkinliğiyle korele olmadığını saptadık. Beklendiği gibi akut faz yanıtı ve DAS-28 tedavi altında anlamlı düzeylerde azaldı. İnsülin direncinde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak 0. ayda adiponektin ile korelasyon göstermezken 3. ayda ters korelasyon göstermekteydi. Adiponektin düzeylerinde artış ve insülin direncinde azalmanın, RA tedavisinde kullandığımız kortikosteroid ve metotreksata bağlı olarak ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, adiponektin, insülin direnci, DAS-28.

## ABSTRACT

**Yaşar Bilge, NŞ. The association of serum adiponectin levels with insulin resistance and inflammatory parameters in patients with Rheumatoid Arthritis. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Speciality Thesis in Department of Rheumatology, Eskişehir, 2012.** The aim of this study was to investigate the relationship between disease activity, acute phase response, insulin resistance and adiponectin levels, known to have antiinflammatory effects, in Rheumatoid Arthritis (RA) which is a chronic, inflammatory, autoimmune disease. Sixty-five patients with RA and thirty patients with osteoarthritis (OA) who fulfilled the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for each disease were included for this study. Patients who have a previous history of diabetes mellitus or receiving oral anti-diabetic agents, insulin, anti-obesity drugs or disease modifying anti-rheumatismal drugs were excluded. Body mass index, acute phase reactants, DAS-28, fasting blood glucose, insulin levels and adiponectin levels were measured at the beginning (0. month) and 3th month of the therapy in RA patients. Adiponectin levels at the third month of the therapy were significantly increased compared with baseline levels. However there was no correlation between adiponectin levels and disease activity or acute phase reactans in both baseline and third month of the therapy. Acute phase response and DAS-28 were decreased at the end of the 3rd month, as expected. The decrease in insulin resistance was statistically non-significant. There was no correlation between adiponectin levels and insulin resistance at the begining of the therapy but there was an inverse correlation at the end of 3rd month. We believe that the cause of elevation in adiponectin levels and the decrease in insulin resistance are the results of corticosteroid and methothrexate therapy used in treatment of RA.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, adiponectin, insulin resistance, DAS-28

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji	2
2.1.1 Patofizyoloji	9
2.1.3 Klinik Bulgular	11
2.1.4. Tanı	15
2.1.5. Hastalığın Seyri ve Prognoz	18
2.1.6. Tedavi	18
2.2. Yağ Dokusu ve Adipositokinler	21
2.2.1. Adiponektin	22
2.2.2. Adiponektinin Etkileri	23
2.2.3. Adiponektin ve Klinik İlişkiler	24
2.2.4. Adiponektinin Regülasyonu	27
2.2.5. Adiponektin ve İnsülin Direnci	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu	30
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuar Değerlendirmeleri	31
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Verilerinin Değerlendirilmesi	33



	Sayfa
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	36
4.3.Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	40
4.4. Cinsiyet, Sedimantasyon, CRP, HOMA ve VKİ ile Adiponektin İlişkisinin Değerlendirilmesi	43
4.5. Korelasyon Analizleri	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	58

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACPA	Anti-sitrüline peptit antikorları
ACR	Amerikan Romatoloji Birliği
AdipoR	Adiponektin Reseptörü
apM1	Gen transkript-1
AMP	Adenozin monofosfat
AMPK	AMP-aktive protein kinaz
cAMP	siklikAMP
C/EBP- $\alpha$	CCAAT/enhancer-bağlayıcı protein- $\alpha$
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif Protein
DAS-28	Hastalık aktivite skoru 28
DEP	Depresyon
DM	Diabetes mellitus
DMARD	Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Ebstein Barr virüsü
EH	Endotel hücresi
ELİSA	Enzim-bağlı İmmunosorbent Yöntemi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği
Fox O1	Forkhead box O1
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HMW	Yüksek Molekül Ağırlıklı
HOMA-IR	Homeostasis model assesement insulin resistance index
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	İntracellular adhesion molecule-1
IL	İnterlökin
İRS-1	İnsülin reseptör substrat-1
KAH	Koroner arter hastalığı

KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LMW	Düşük-moleküler ağırlıklı trimer
MAL MEZ	Malign mezotelyoma
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	Metakarpofalengeal eklemler
MKH	Mitral kapak hastalığı
MMP-1	Matriks metalloproteinaz
MMW	Orta-moleküler ağırlıklı heksamer
MNG	Multinodüler guatr
MTF	Metatarsofalengeal eklemler
NFKB	Nükleer Faktör Kappa B
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OA	Osteoartrit
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PIF	Proksimal interfalengeal eklemler
PPAR- $\gamma$	Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör $\gamma$
PKA	Protein kinaz A
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SOYGİ	Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar
SREBP-1c	Sterol-regulatuvar-element-bağlayıcı protein-1c
TG	Trigliserit
TGF	Transforming growth faktör
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör alfa
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1.RA patogenezinde rol oynayan faktörler	3
2.2. ACPA (+) RA gelişimi	9
2.3. RA'da sitokinlerin bozulan dengesi	10
4.1.RA hastalarında saptanan komorbid durumlar	34
4.2.Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESH değerleri ile kontrol grubunun ESHn değerlerinin kıyaslanması	37
4.3.Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değerleri ile kontrol grubunun CRP değerlerinin kıyaslanması	37
4.4.Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA değerleri ile kontrol grubunun HOMA değerlerinin kıyaslanması	40
4.5.RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	42
4.6.RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası sedimantasyon düzeylerinin kıyaslanması	42
4.7.RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeylerinin kıyaslanması	43

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1.RA ile ilişkili genetik ve çevresel faktörler	5
2.2.RA’da ekstraartiküler tutulum yerleri ve klinik bulguları	14
2.3.1987 ACR tanı ölçütleri	15
2.4.1987 ACR tanı ölçütlerinin sınırlamaları	16
2.5.2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri	17
2.6.Adiponektinin etkileri	24
4.1.Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri	33
4.2.RA hastalarının klinik özellikleri	34
4.3.Osteoartrit hastalarının tutulum yerlerine göre dağılımı	35
4.4.Hasta ve kontrol grubu VKİ’lerinin karşılaştırılması	35
4.5.Hasta ve kontrol grubu hastalık sürelerinin karşılaştırılması	36
4.6.Hasta ve kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası akut faz yanıtlarının karşılaştırılması	36
4.7.Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	38
4.8.Hasta ve kontrol grubu adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması	39
4.9.Hasta ve kontrol grubu insülin dirençlerinin karşılaştırılması	39
4.10.Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması	41
4.11.Hasta grubunda cinsiyet farkına göre adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	44
4.12.Kontrol grubunda cinsiyet farkına göre adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	44
4.13.Hasta ve kontrol grubunda kadınlar arası adiponektin değerlerinin karşılaştırılması	44
4.14.Hasta grubunda ESH değeri $<30$ mm/sa ve $\geq 30$ mm/sa olanlarda adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	45
4.15.Hasta grubunda ESH değeri $<30$ mm/sa olanlarla kontrol grubunun adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	45

	Sayfa
4.16.Hasta grubunda sedimentasyon değeri $\geq 30$ mm/sa olanlarla kontrol grubunun adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	45
4.17.Hasta grubunda CRP değeri $< 2$ mg/dl ve $\geq 2$ mg/dl olanlarda adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	46
4.18.Hasta grubunda CRP değeri $< 2$ mg/dl olanlarla kontrol grubunun adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	46
4.19.Hasta grubunda HOMA değeri $\leq 2.7$ ve $> 2.7$ olanların adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	47
4.20.Hasta grubunda VKİ değeri $\leq 30$ ve $> 30$ olanların adiponektin düzeylerinin kıyaslanması	47
4.21.Tedavi öncesi korelasyon analizleri	48
4.22.Tedavi sonrası korelasyon analizleri	49

## 1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), simetrik eklem tutulumu yapan kronik, ilerleyici, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan immün yanıt sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Patogeneizde T hücreleri, B hücreleri, çeşitli sitokinler, kemokinler, matris metallo proteinazları ve adezyon molekülleri rol oynar.

Adipositokin; adiposit kökenli biyolojik olarak aktif moleküllere verilen isimdir (1). Adipositokinlerin diğer dokuların yapısal bütünlüğünün korunması ve fonksiyonları üzerine etkileri vardır (1). Bu sitokinlerden adiponektin, proinflamatuvar fonksiyonları olan TNF- $\alpha$  ve C1q ile ortak homolojiye sahip bir protein olup, 247 aminoasitten meydana gelmiş ve insülin duyarlaştırıcı, anti aterojenik, anti anjiojenik, antiinflamatuvar ve anti tümör fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (2,3).

Biz bu çalışmada, adiponektinin antiinflamatuvar özelliklere sahip bir yağ sitokini olmasından dolayı, sistemik bir inflamatuvar süreçle seyreden RA hastalarında, insülin direnci ve akut faz cevabıyla bir ilişkisinin olup olmadığını araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), tüm dünya erişkin nüfusunun %0.5-1'ini etkileyen, eklem tutulumu yanında eklem dışı bulguları da olabilen inflamatuvar bir hastalıktır (4). En sık dördüncü ve beşinci dekatlarda ve kadınlarda görülür. Yaş ilerledikçe kadın/erkek oranı azalır (5).

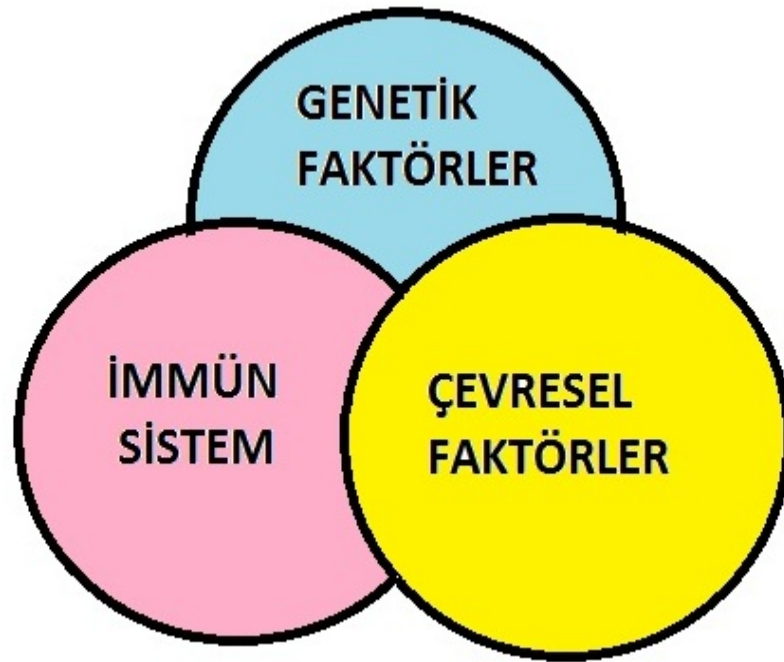
RA tanımı ilk kez 1859'da Garrod tarafından yapılmış olmasına rağmen sınıflama kriterleri sadece 50 yıl öncesinde geliştirilmiştir (6,7). Hastalığın bireylere sosyal ve ekonomik olarak önemli bir etkisi vardır. Artmış tedavi seçeneklerine rağmen uzun dönem prognozu iyi değildir ve ortalama yaşam beklentisi 3-18 yıl azalmıştır. RA'lı kadınlarda mortalite hızı aynı yaştaki kontrol gruplarına göre 2-3 kat artmıştır. Tedavi ve sebep olduğu işgücü kaybı nedeniyle maliyeti yüksek bir hastalıktır (8).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

RA gelişmiş ülkelerde erişkinlerin % 0.5-1'ini etkileyen bir hastalıktır ve her yıl 5-50/100 000 yeni hasta tanı alır (6). Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirse de en sık 40-70 yaş grubunda görülür ve insidansı yaşla artış gösterir. Tüm dünyada görülse de Afrika kırsalında yaşayanlarda ve Karayipli siyahlarda daha az görülür ancak sosyoekonomik durum ile RA prevalansı arasında ortaya konmuş kesin bir ilişki yoktur (9). Bazı Amerikan yerlilerinde ise %5'ten daha sık görülür ve iyi tanımlanmamış genetik faktörlerle ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (10).

Diğer pek çok kronik inflamatuvar hastalık gibi RA'nın etyolojisinde tam olarak bilinmemektedir ve neden özellikle sinoviyayı hedef seçtiği hala aydınlatılamamıştır (4). Çevresel ve genetik faktörlerin hastalığa yatkınlığı arttırdığı ve immun yanıtı tetiklediği bilinmekle birlikte bunun nasıl ve ne zaman meydana geldiği halen ortaya koyulamamıştır (11).





Şekil 2.1. RA patogeneğinde rol oynayan faktörler (12).

### Genetik Faktörler

RA'lı bir hastanın birinci dereceden yakınlarında RA görülme riski genel popülasyona göre 1.5 kat artmıştır (10). Monozigotik ikizlerden biri hasta olduğunda diğerinde risk %12-%15 olarak belirtilirken dizigotik ikizlerde aynı oran %3.5 olarak saptanmıştır. Bu sonuçta hastalığın ortaya çıkışında genler kadar çevresel faktörlerin de rolü olduğu hipotezini destekler (10). 13 monozigotik ikiz çiftte RA ile sigara arasındaki ilişki araştırılmış ve 13 çiftin 12'sinde hastalık sigara içen ikiz eşinde görüldü. Bu, hastalığın etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğinin en önemli kanıtlarından biridir (13). RA için en iyi bilinen genetik risk faktörü antijen sunan hücreler üzerindeki Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) veya bilinen diğer adıyla insan Lökosit Antijenleri (HLA) ile geçiştir (4). Belli bazı HLA D/DR allellerinin RA riskini arttırdığına dair kanıtlar vardır (7). HLA Sınıf II moleküllerinden HLA-DR4, RA'lı hastaların %70'inde bulunurken bu oran kontrol gruplarında %30'a kadar düşmektedir. Yani, HLA-DR4 bulunan kişilerde RA görülme riski 4 ile 5 kat artmaktadır (4). HLA-DR4 varlığının pozitif anti-sitrüline protein antikorları (ACPA) yanıtına neden olduğuna dair veriler vardır (14,15). Pek çok etnik grupta HLA-DRB

geninin RA'ya yatkınlığı arttırdığına dair veriler vardır ve HLA-DRB genetik faktörlerin temelindeki etnik heterojeniteyi araştırmak için yapılan çalışmalarda en sık hedeftir (16). HLA DRB1\*0404 ve HLA DRB1\*0401 TH1 hücrelerine antijen sunmakla görevli olan dendritik hücrelerin yüzeyinde yerleşiktir ve hastalıkla kuvvetli ilişkisi saptanmıştır (12). HLA DR-B1 allellerinin 70-74. sekans dizilerinde ortak bir aminoasit bölgesi vardır ve şiddetli hastalıkla ilişkilidir. Bu iki HLA antijenlerinden birine sahip olan hastalarda romatoid faktör (RF) ve ACPA daha sık görülür (12). İnflamasyon eklemde MHC sınıf-II antijen sunan hücrelerin ve T hücrelerinin varlığının gösterilmesi MHC sınıf-II bağımlı T hücrelerinin ve B hücrelerinin bu olayda en önemli rolü oynadıklarını hipotezini destekler (17). Bazı çalışmalarda doğum kilosunun ve annenin MHC gen yapısının bile bebeklerin ileride RA geliştirme riskine etkisi olabileceği yönünde fikirler öne sürülmektedir (7).

PTPN22 geni T hücreleri, B hücreleri ve pek çok hematopoietik hücredeki hücre içi tirozin fosfataz enzimini kodlar. Bu gendeki tek gen polimorfizminin Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve RA gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde veriler vardır (16). Ayrıca PADI4 ve FCRL3 genlerinde de meydana gelen tek gen polimorfizimleri RA'ya yatkınlığı arttırdığı yönünde çalışmalar vardır (16). PTPN22 geninin daha çok beyaz ırk, PADI4'ün ise daha çok Asya'lı RA hasta grubunda hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır (18). Tablo 2.1'de RA ile ilişkisi olduğu düşünülen genetik ve çevresel faktörler özetlenmiştir (7). Ancak, genetik faktörlerin rolünü açıklamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (4).

Tablo2.1. RA ile ilişkili genetik ve çevresel faktörler.

	<b>ACPA-pozitif Hastalık</b>	<b>ACPA-negatif Hastalık</b>	<b>Yorum ve referanslar</b>
<b>Genetik risk faktörleri</b>			
HLA- <i>DRB1</i> allelleri	Evet	Hayır	Güçlü kanıt; Romatoid faktör pozitif hastalıkla da ilişkili
<i>PTPN22</i>	Evet	Hayır	Güçlü kanıt; Romatoid faktör pozitif hastalıkla da ilişkili
<i>TRAF1-C5</i> lokus	Evet	Hayır	Güçlü kanıt
<i>OLIG3-AIP3</i> lokus	Evet	-	Güçlü kanıt
<i>STAT4</i>	Evet	-	Güçlü kanıt
Non- <i>DRB1</i> MHC genleri	Evet	Hayır	Kanıt gerekli
<i>IRF5</i>	Hayır	Evet	Kanıt gerekli
<i>CLEC4A</i>	Hayır	Evet	Kanıt gerekli
HLA <i>DRB1*03</i>	Hayır	Evet	Kanıt gerekli
<i>PADI4</i>	-	-	Asya popülasyonu için güçlü kanıt fakat Avrupa popülasyonu için değil.
<b>Genetik koruyucu faktörler</b>			
DERAA amino asid sekansı içeren HLA- <i>DRB1</i> molekülleri	-	-	Kanıt gerekli
Kalıtılmayan maternal HLA- <i>DR</i>	-	-	Kanıt gerekli
Konak faktörleri			
Kadın cinsiyet	-	-	Güçlü kanıt
Perinatal faktörler	-	-	Tartışmalı
Obezite	-	-	Kanıt gerekli
<b>Çevresel risk faktörleri</b>			
Sigara kullanımı	Evet	Hayır	Güçlü kanıt; Romatoid faktörle de ilişkili
Mineral yağlar	Evet	Hayır	Kanıt gerekli
<b>Çevresel koruyucu faktörler</b>			
Alkol	Evet	Evet	Kanıt gerekli

## İnfeksiyöz Ajanlar

İnfeksiyöz ajanların genetik olarak yatkın bireylerde RA'yı tetiklediğinden uzun süredir şüphelenilmektedir ve pek çok virüs bundan sorumlu tutulmaktadır. Virüsler non-spesifik olarak edinsel immunitiyi uyarabilir ve otoimmunitenin gelişiminde adjuvan rolü oynayabilir (8). Pek çok çalışmada Epstein Barr virüs (EBV) ve RA arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. EBV, B lenfositler için poliklonal bir aktivatördür ve romatoid faktör (RF) üretimini artırır (10). RA'lı hastalar normal popülasyondan daha yüksek virüsle enfekte B hücreleri ve EBV antikör titresine sahiptirler. Parvovirüs B19'unda enfekte fibroblast benzeri sinovisitlerin invazyon özelliği kazanarak RA'ya sebep olabileceği düşünülmüştür (10). RA'yı taklit eden poliartrit tablosu rubella, insan T-hücreli lösemi virüsü (HTLV-1), hepatit B ve C virüs enfeksiyonları sonrasında da ortaya çıkabilir (8). RA etyolojisinde olası infeksiyöz nedenlerden mikoplazmanın; direkt sinovyal enfeksiyon ve süperantijenler yolu ile, retrovirüslerin; direkt sinovyal enfeksiyon ile, enterik bakterilerin; moleküler taklitçilik (QKRAA), mikobakterilerin; moleküler taklitçilik (proteoglikanlar, QKRAA) ve immünostimülatör DNA yolu ile etkili oldukları ileri sürülmektedir (4).

## Cinsiyet

Kadınlarda RA görülme riski erkeklere göre 2-3 kat artmıştır. Östrojen ve progesteron gibi hormonal faktörler cinsiyetler arası bu farklılığı açıklamaya yardımcı olabilir. Östrojen B hücrelerinin apoptozunu azaltarak otoreaktif klonların çoğalmasına izin verir ve eklem hasarına yol açabilir. Hayvan deneylerinde östrojen uygulanması doza ve zamanlamaya bağlı olarak T-helper 1 ilişkili immunitiyi baskılayabileceği veya tetikleyebileceği gösterilmiştir (10).

Bu hormonal etkilerin bir örneği gebeliğin son trimesterinde sıklıkla hastalığın remisyona girmesidir. RA'lı gebelerin %75'inde gebelik süresince spontan remiyon sağlanırken doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde alevlenmeler tipiktir. Plasentadan salınan transforming growth faktör (TGF) beta, interlökin-10 (IL-10) veya alfa-fetoprotein bu etkiye neden olabilir. Ayrıca gebe kadınların immun

sisteminde karakteristik RA profiline neden olan T-helper 1 hücrelerini baskılayan T-helper 2 hücreleri baskındır (10).

### **Çevresel Faktörler**

Pek çok epidemiyolojik çalışmada, özellikle ikizlerde yapılmış olan çalışmalarda RA gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte yer aldığı saptanmıştır (11,19).

### **Sigara**

Sigara, RA için bilinen en güçlü çevresel risk faktörüdür (20). Bu ilişki bundan yüzyıl önce tanımlanmıştır ama ACPA'nın kullanıma girmesiyle daha açık bir şekilde ortaya konulmuştur (21). RA riski, sigara kullanım süresi ve miktarı ile doğru orantılıdır (22). Hatta sigaranın bırakılmasından 20 yıl sonra bile kullanmayanlara göre artmış risk devam eder (20).

### **Alkol**

Alkol tüketimi RA riskini azaltabilir (20). Danimarka'da yapılan bir çalışmada alkol alan ve almayan bireyler kıyaslandığında, alkol alanlarda ACPA-pozitif RA gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (23).

### **Diyet**

Artmış kırmızı et ve protein tüketiminin inflamatuvar artropatilerle ilişkisi olduğu veya mevcut RA'lı hastalarda inflamasyonu hafifletebileceğine dair yayınlar olsa da, hastalığı önleyici veya hastalığa sebep olabilecek bir gıda veya diyet yoktur (11,20).

### **Sosyoekonomik Düzey**

Eğitim ve meslek ile belirlenen sosyoekonomik düzey ile RA riski arasında ters ilişki vardır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada en uzun eğitim süresine sahip bireyler ile en kısa eğitim süresine sahip bireyler karşılaştırıldığında eğitim süresi kısa olanlarda iki kat artmış RA riski saptandı (24).

### **Diğer çevresel nedenler**

Silika tozu ve mineral yağla temasın RA gelişme riskini arttırdığına dair az sayıda çalışma vardır (25).

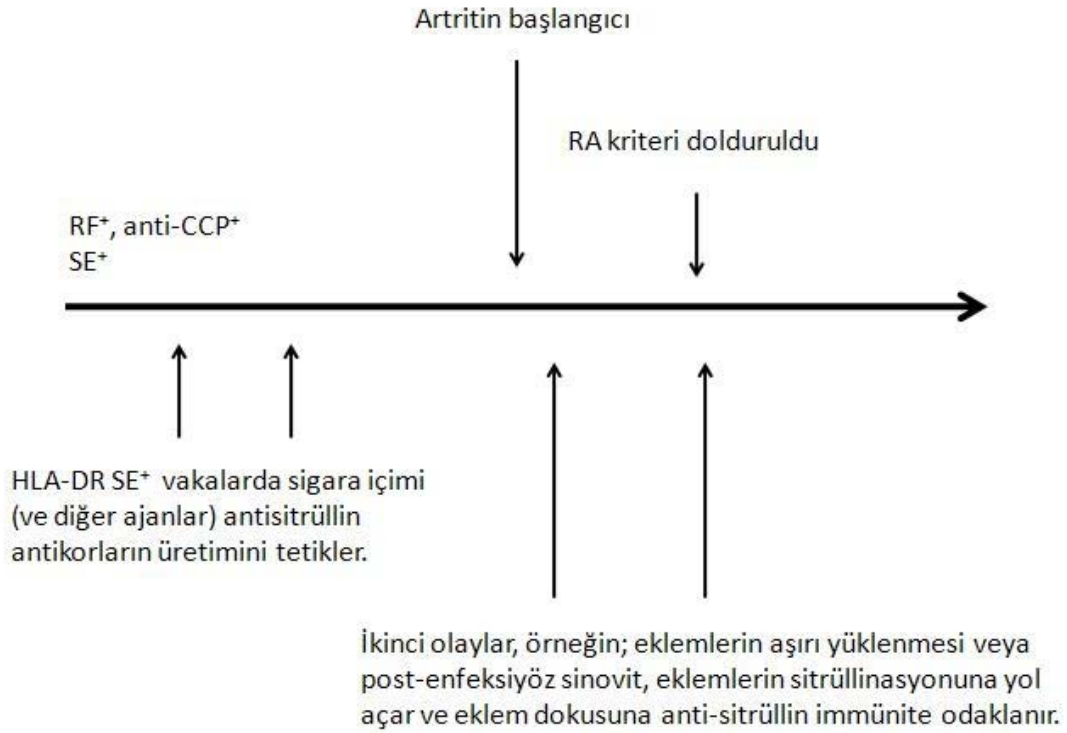
### **Otoimmünite**

RA'da immün reaksiyonlar üzerine yapılan neredeyse tüm çalışmalar otoantikolar üzerinedir. Hastalığın seyrinde T-hücre reaktivasyonuna dair veriler oldukça sınırlıdır (25). B hücre maturasyonunu destekleyen yapıların otoantikolar üretimini de uyardıkları saptanmıştır (26). Otoantijen sunumunun hücre düzeyinde temeli net olmamakla birlikte B hücre hedefli tedavilerin başarısı ve otoantikolar titrelerinde düşüş sağlaması B hücrelerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir (27).

RF, ilk tanımlandığı tarihten günümüze kadar RA ile ilişkisi ortaya konan en önemli otoantikordur (25). İlk kez 1922 yılında Berlin Virchow Kliniği, Bakterioloji Enstitüsünde Karl Meyer tarafından tanımlanmıştır ve immün kompleks oluşumunu da içeren pek çok immün reaksiyonun sonucunda ortaya çıkar (28). Ancak geleneksel tanıma göre Ig G moleküllerinin Fc $\gamma$  zincirlerini hedef alan otoantikolardır.

Sitrüline proteinlere karşı oluşan antikolar RA-otoimmünite konusunda en önemli buluştur. RA'lı hastaların % 50-70'inde, sağlıklı bireylerin ise % 2'sinden azında görülür (29-32) . Diğer inflamatuvar hastalıklarda ise çok daha seyrek. Bu antikoları ilginç kılan iki özellik vardır; neredeyse tüm ACPA pozitif RA'lı hastalarda antikolar sinovitin başlangıcından en az 6 ay önce pozitifleşir (12,33,34) ve sitrüline otoantijenlerin neden olduğu immünite artritogeniktir (35). Bunun da ötesinde ACPA-pozitif hastalık seronegatif hastalıktan ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmelidir çünkü farklı terapötik ve prognostik özelliklere sahiptir (7). Gittikçe artan sayıda kanıt hastalığın farklı şiddette seyreden en az 2 farklı alt grubu olduğunu göstermektedir. Eskiden RF pozitifliğine göre yapılan bu ayırım artık daha duyarlı olduğu bilinen ACPA'nın varlığına göre yapılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında ise RF ve ACPA birlikte pozitif olur. Bu hastalarda eroziv eklem hasarı, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeler ve eklem dışı tutulum daha sık görülür (7).

Kemirgenlerde artrit'e yol açtığı bilinen anti-kollajen II (CII) antikoru pek çok çalışmanın odak noktasıdır. Glukoz-6-fosfataz izomeraz'a (GPI) karşı oluşan antikorların da farelerde artrit gelişimini tetiklediği bilinmektedir (25).

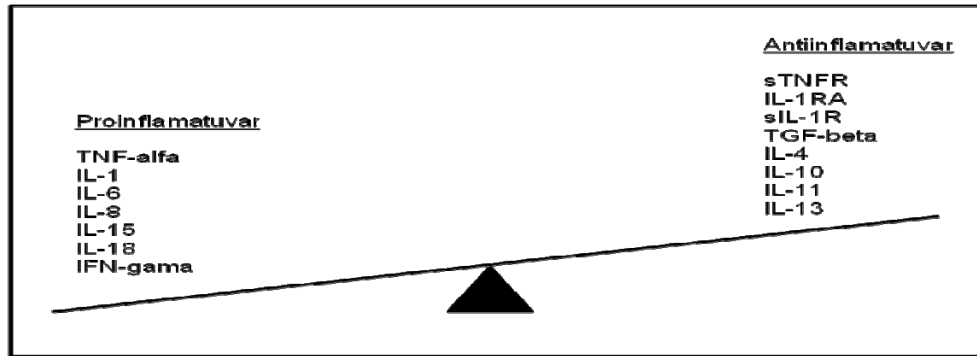


Şekil 2.2. ACPA (+) RA gelişimi.

### 2.1.2. Patofizyoloji

Hastalığın etyolojisine dair verilerin kısıtlılığının aksine, sitokin salınımı ve etkileşimi üzerinden patogeneze dair pek çok veri vardır (11). RA'da çeşitli yollardan uyarılan inflamatuvar kaskat persistan sinovyal inflamasyona, eklem kıkırdağında ve kıkırdağın altında yer alan kemikte hasara yol açar (6). RA'da sinovyal lezyon makrofaj, dendritik hücreler, B hücreleri, cluster of differentiation (CD) CD4/CD8 T hücreleri, mast hücrelerinden oluşan aktive lökosit kümesini içeren interstisiyel doku ve onun üzerinde makrofaj/fibroblasttan zengin bir tabakadan oluşur (27). İnflamatuvar aktivite sitokin ve diğer inflamatuvar mediatörler arasındaki dengenin bozulması ile proliferatif sinovit tablosu gelişir ve proteolitik enzim salınımı olur, tüm bu olayların sonucunda yıkıcı bir özellik kazanır (7,12).

İnflamatuvar kaskatların önemli bir sonucu sinovyal inflamasyon ve eklem hasarına yol açan artmış tümör nekroz faktörü (TNF) üretimidir. Artmış TNF üretimi IL-1 ve IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına yol açar (6,7). Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki bu dengesizlik aktif hastalığa ve bunun işareti olan artmış sinovyal sıvı üretimine neden olur (12) (Şekil 2.2). Nükleer Faktör Kappa B (NF $\kappa$ B); monositlerdeki IL-1  $\beta$  ile romatoid sinoviyositlerdeki intracelluler adhesion molecule-1 (ICAM-1), TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi RA için büyük önem taşıyan birçok genin ifadesinde anahtar rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. NF $\kappa$ B reseptör aktivatöründe osteoklast aktivasyonu ve kemik yıkımı ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (36). TH1 hücrelerinin aktivasyonu ve bozulan T hücre regülasyonu ile birlikte B hücre proliferasyonu RF gibi otoantikorların üretimine neden olur (12).



Şekil 2.3 RA'da sitokinlerin bozulan dengesi.

Hastalığın ilk safhasında sinovium değişikliğe uğrar ve doku ödemi ile fibrin depozitleri klinik olarak eklem şişliği ve ağrının ortaya çıkmasına neden olur. Daha sonra Tip A (makrofaj benzeri) ve tip B (fibroblast benzeri) sinovisitlerin bir araya gelmesi ile sinoviyal hiperplazi gelişir. Aynı zamanda subintimal bölgede lenfositler, makrofajlar ve plazma hücrelerinden oluşan belirgin bir mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (9). Sinoviyal vasküler endotel, hastalığın erken döneminden itibaren transformasyona uğrayarak yüksek endotelyal venüller oluşur (37). Bu yüksek endotelyal venüller, sekonder lenfoid dokularda veya inflame non-lenfoid dokularda bulunan, özelleşmiş post kapiller venüllerdir ve lökositlerin dolaşımdan dokulara geçişini kolaylaştırır.



Lokal invaziv sinoviyal doku hasarı, “pannus” formasyonu, RA’nın karakteristik bir bulgusudur ve eklem erozyonundan sorumludur. Histolojik olarak sinoviyumun diğer bölgelerinden farklıdır. Başlangıçta kartilajın penetrasyonu sırasında pannus dokusu mononükleer hücreler ve fibroblastlardan oluşan sinovyal hücrelerde belirgin matriks metalloproteinaz ekspresyonu vardır (38-40). Daha geç dönemlerde selüler pannus, fibröz pannus ile yer değiştirir, damarlanma azalır ve kırıldak dokunun üzeri kollajen ile örtülür. Pannus hücrelerinin fibroblast benzeri tip B sinovisitlerden oluştuğu düşünülmeyle birlikte transformasyona uğramış hücre fenotip özellikleri gösterirler (9).

### **2.1.3. Klinik Bulgular**

RA öncelikle el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra da tüm sinovyal eklemleri simetrik tutabilen kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Asıl tutulum yeri sinovya olmakla birlikte çoğu hastada sistemik belirtiler de görülür. Çoğu hastada sinsi başlangıç gösterir ve halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Klinik bulguların şiddeti kişiden kişiye değişebilir. Hastalığın ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi inflamasyon bulguları hakimken ileri dönemlerde hastalığın kontrol altına alınamadığı kişilerde, deformiteler ve eklem instabilitesi fonksiyon kaybına yol açar (41).

#### **Eklem bulguları:**

Eklem ağrısı hastaların çoğunda ana sorundur ve sabah tutukluğu ile birlikte olması ağrının inflamatuvar özellikte olduğunu gösterir. Eklem tutulumunu gösteren fizik muayene bulguları şişlik, hassasiyet ve işlev kaybıdır. Eklem şişliği sıvı varlığından veya sinovyal proliferasyondan kaynaklanabilir. Zaman içinde inflamasyonun neden olduğu hasara bağlı deformite gelişir (41).

Genellikle ilk olarak tutulan eklemler metakarpofalengeal (MKF) eklemler, proksimal interfalengeal (PİF) eklemler, metatarsofalengeal (MTF) eklemler ve el bilekleridir. Daha sonra dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalça eklemleri tutulabilir. Nadiren temporomandibuler, sternoklaviküler, krikovertebral eklemler tutulabilir. Servikal 1-2 eklemi dışında omurga tutulumu olmaz (41,42).

### **Eklem dışı bulgular:**

Tüm RA'lı hastaların %50'sinde eklem dışı bulgular görülebilir (10). Anemi, kilo kaybı ve nadiren görülen düşük dereceli ateş gibi eklem dışı bulgular pro-inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu sonuçlardır. Vaskülit ise kompleman aktivasyonu ve immun kompleks birikiminden meydana gelir (12).

En sık görülen eklem dışı tutulum bulgusu kuru göz ve kuru ağızla karakterize Sjögren Sendromu'dur; hastaların yaklaşık %35'inde görülür (10).

**Cilt:** Romatoid nodüller çoğu zaman şiddetli hastalığa eşlik eder. Genellikle basıya maruz kalan dirsek, aşil tendonu, parmak, baş ve tuberositas iskiadika üzerinde görülür. Akciğer, kalp, larenks, sklera ve hatta santral sinir sisteminde de viseral nodüller görülebilir. Sert, ağrısız ve genellikle altındaki periosta yapışıklıdır. Genellikle RF pozitif hastalarda görülürken tüm RA'lı hastaların %25'inde saptanmıştır (10,41).

**Akciğer:** Otopsi yapılan RA hastalarının %50'sinde plevral kalınlaşma görülür ama çoğu hasta asemptomatiktir (41). Plevral sıvı RA'lı hastalarda sık gelişmez ve olguların %75'inde tek taraflıdır. Esas olarak 35 yaş üstü, erkek ve subkutan nodülleri olan hastalarda beklenir. Efüzyon transuda veya eksuda vasfında olabilir. Plevral sıvı analizinde hafif-orta düzeyde artmış lökosit, düşük glukoz, yüksek laktat dehidrogenaz ve yüksek protein konsantrasyonu saptanır. Hastaların %30'unda parankim tutulumu görülür (42). Parankim tutulumu nodüler veya diffüz interstisiyel akciğer hastalığı şeklinde olabilir. İnterstisiyel akciğer hastalığı uzun süreli, seropozitif hastalığı olan ve sigara içen kişilerde daha sıktır (43).

**Kalp:** En sık görülen kardiyak bulgu perikardittir ve plevral hastalıklara benzer şekilde genellikle asemptomatiktir. Ülkemizde RA hastaları arasında perikardit sıklığı %5.5 gibi düşük bir oranda bildirilmiş ve bunun da gelişmekte olan ülkelerde RA'nın daha hafif bir seyir izlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (44). Ancak genel popülasyonla karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda fatal veya non-fatal kardiyovasküler olay sıklığı artmıştır (4).

**Hematolojik:** Anemi çoğu RA'lı hastada görülür, genellikle kronik hastalık anemisi şeklindedir. RA ile birlikte splenomegali ve lökopeni olması Felty sendromu olarak adlandırılır. Anemi, trombositopeni ve lenfadenopatide eşlik edebilir (4).

Tablo 2.2'de RA seyrinde görülebilecek ekstraartiküler bulgular özetlenmektedir.

Tablo 2.2. RA’da ekstraartiküler tutulum yerleri ve klinik bulguları (10).

Tutulum yeri	Klinik bulgu
Cilt	Romatoid nodül
Hematolojik	Normositer normokrom anemi, trombositoz, trombositopeni, lenfadenopati
Felty Sendromu	Splenomegali, nötropeni, trombositopeni
Karaciğer	Geçici transaminaz yüksekliği
Akciğer	Plevral kalınlaşma, efüzyon, pulmoner nodül, diffüz interstisiyel akciğer hastalığı, Bronşitis obliterans
Kardiyak	Perikardit, koroner arter hastalığı, valvülit
Göz	Keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit, üveit, ülseratif keratit
Sinir sistemi	Tuzak nöropatisi, servikal vertebra subluksasyonu sonucu servikal myelopati
Kas	Atrofi, inflamatuvar miyozit
Böbrek	Membranöz glomerulonefrit, reaktif amiloidoz
Vasküler	Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit

### 2.1.4. Tanı

RA tanısında yakın zamana kadar 1980'lerde Amerikan Romatoloji Derneği'nce (ACR) tanımlanan kriterler kullanılmaktaydı (Tablo 2.3) (45). Sınıflama kriterlerinin amacı klinik çalışmalara uygun hastaları saptamaktı. Ancak bu kriterler geçerliliğini kaybetmeye yüz tutmuştur (7). Bu nedenle 2010 yılında ACR ve Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği' nin (EULAR) yaptıkları ortak çalışmanın sonunda yeni RA sınıflama kriterlerini yayınladılar (46).

Tablo 2.3. 1987 ACR tanı ölçütleri.

Kriter	Tanımlama
<b>1. Sabah Tutukluğu</b>	Eklem ve çevresinde en az bir saat süren sabah sertliği
<b>2. Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit</b>	Doktor tarafından gözlenen en az üç eklem bölgesinde (14 muhtelif alan içinde; sağ ve sol PİF, MKF, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF eklemleri) yumuşak doku şişliği veya sıvı
<b>3. El eklemlerinde artrit</b>	El bilekleri, MKF veya PİF eklemlerinden en az birinde şişlik
<b>4. Simetrik artrit</b>	Vücudun iki yanında (bilateral) aynı eklem bölgelerinin aynı anda tutulması. (PİF, MKF, MTF eklemlerin tutulumu simetri olmaksızın kabul edilebilir)
<b>5. Romatoid nodüller</b>	Doktor tarafından belirlenen kemik veya ekstansör yüzeyler veya jukstaartiküler bölgelerde subkutan nodüller
<b>6. Serum romatoid faktör pozitifliği</b>	Herhangi bir metodla gösterilen anormal miktarda serum romatoid faktörü. Normal kişilerin %5'inden azında pozitif olabilir.
<b>7. Radyolojik değişiklikler</b>	Posteroanterior el ve el bilek grafilerinde RA için tipik değişiklik olarak kabul edilen erozyon veya eşit olmayan dekalsifikasyon bulguları (tutulan eklemde veya yakın bölgelerinde)

Bu kriterlere göre bir hastanın RA olduğunu söyleyebilmek için yedi kriterden en az dördü bulunmalıdır. İlk dört kriter en az altı haftadır mevcut olmalıdır. Ancak bu kriterlerin bazı sınırlamaları mevcuttur (Tablo 2.2); hastalık tanısı için kabul görmektedir ancak aşikar RA'lı hastaları ayırt ederken, erken tedaviden fayda görebilecek hastaları tanımlamaması dezavantajdır (46).

Tablo 2.4. 1987 ACR tanı ölçütlerinin sınırlamaları.

<b>Kriter</b>	<b>Sınırlama</b>
El eklemlerini içeren üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit, simetrik tutulum ve sabah tutukluğu	Diğer bulgular olmaksızın tanı için yeterince spesifik ve sensitif değil
Romatoid nodüller	Daha iyi ve erken hastalık kontrolü görülme sıklığını azaltır
Serum RF pozitifliği	Daha iyi tanısal gücü olan farklı serum markerları saptandı
Radyolojik değişiklikler	İdeal tanı ve tedavi erozyon oluşmadan başlamalıdır

Modern tedavilerin amacı hastaların 1987 kriterlerinde tanımlanan kronik, eroziv hastalık evresine ulaşmasını önlemektir. Bu nedenle, ACR ve EULAR, RA sınıflaması için yeni bir yaklaşım geliştirdiler. Bu yeni kriterlerin amacı hastalığın erken evrelerindeki bireyleri ve kronikleşme ve eroziv hasarın ortaya çıkma riskine sahip hastaları tanımlamak, hastalık modifiye edici tedavi temelini oluşturmak ve ileri evredeki hastaları gözden kaçırmayacak kurallar ortaya koymaktı. 2010 yılında ACR-EULAR işbirliği ile hazırlanan yeni RA sınıflama kriterleri yayınlandı (46). (Tablo2.3)

Tablo 2.5. 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri.

1. Tutulan eklem sayısı	Puan
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 orta-büyük eklem</li> <li>• 2-10 orta-büyük eklem</li> <li>• 1-3 küçük eklem(±büyük eklem)</li> <li>• 4-10 küçük eklem(±büyük eklem)</li> <li>• &gt;10 eklem(en az 1 küçük eklem)</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>5</p>
2. Seroloji	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RF(-), ACPA (-)</li> <li>• Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) ACPA</li> <li>• Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) ACPA</li> </ul>	<p>0</p> <p>2</p> <p>3</p>
3. Akut faz reaktanları	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal CRP ve normal ESR</li> <li>• Yüksek CRP veya yüksek ESR</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p>
4. Semptomların süresi	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 hafta</li> <li>• &gt;6 hafta</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p>

Bu kriterlere göre 6 ve üzeri puan alan hastalar RA tanısı alır. Yeni ACR/EULAR sınıflama kriterleri kısa süreli semptomu olan ve erken DMARD tedavisinden fayda görecektir hastaları tanımlamayı sağlar.

### **2.1.5. Hastalığın Seyri ve Prognoz**

Epidemiyolojik çalışmalar RA'nın klinik bulgularının ve sebep olduğu fonksiyon kaybının azaldığını göstermektedir. Gene aynı çalışmalar aslında hastalığın değişmediğini, etkin ve erken tedavinin azalmış morbiditeyle sonuçlandığını göstermektedir.

Etkin tedavi seçeneklerinin artmasıyla progresif hastalık riskine sahip hastaları tanımak önem kazanmıştır. Yüksek RF ve ACPA titreleri, romatoid nodül varlığı, yüksek tüm sağlık ölçütü puanı, sürekli yüksek ESR değerleri ve HLA Sınıf II molekülleri üzerinde QKRAA epitopunun varlığı kötü prognoz göstergeleridir (4).

### **2.1.6. Tedavi**

RA tedavisinin amacı ağrı ve inflamasyonu azaltmak, eklem hasarının önlenmesi, fonksiyonlarının korunması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (6,27). Tedavi stratejisinin belirlenmesinde 3 ana fikir ortaya atılmıştır. Birincisi; inflamasyonun erken ve kalıcı olarak baskılanmalı, ikincisi; hastalığın patogenezinde rol alan spesifik moleküler mekanizmalar hedeflenmeli ve üçüncüsü; RA bireylerde farklı seyreden, dinamik bir hastalıktır (7). İyi bir tedavi ile amiloidoz gelişimi, serözit, sklerit, episklerit ve subkutan nodül gelişimi gibi eklem dışı tutulumlar azalır ve hastalığın seyrinde ciddi değişiklikler sağlanabilir (46). Tedavide her ne kadar çok ilerleme olduysa da, 1980'lerde metotreksatın (MTX) kullanıma girmesi en önemli köşetaşıdır ve hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların (DMARD) kombine kullanılabileceği yönünde de büyük bir adım atılmasını sağlamıştır (27). Ancak 1990'larda biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle bu alanda yeni ve çok önemli bir ivmelenme olmuştur; artık amaç erken tedavi ve hastalığın mümkün olan en düşük aktivitede tutulması ve remisyonunun sağlanması olmuştur (27). Bu amaçlarla tedavide kullanılan ilaçlar; steroid olmayan yangı giderici ilaçlar (SOYGİ), hastalık aktivitesini modifiye edici ilaçlar (DMARD), kortikosteroid ve biyolojik ajanlardır.



### **Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar (SOYGİ):**

Bu ilaçlar semptomların giderilmesine yardımcı olmasına rağmen hastalık progresyonu üzerinde etkileri yoktur (12). SOYGİ'ler prostoglandin sentezinde yeralan siklooksijenaz (COX) enzimi üzerindeki etki mekanizmalarına göre 2 gruba ayrılırlar; COX-1 ve COX-2. COX-1 inhibitörlerinin gastrik yan etkileri baskınken COX-2 inhibitörlerinin hipertansiyon, inme ve miyokard infarktüsü daha sık görülen yan etkilerdir. Bu nedenlerden dolayı SOYGİ'lerin kullanımı sırasında dikkatli olunmalı ve peptik ülseri, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır (12).

### **Kortikosteroidler:**

Kortikosteroidlerin RA tedavisinde kullanıma girmesi 60 yıldan eskiye dayanır. Kısa sürede sinoviti azaltırken uzun dönemde ise eklem hasarını azaltır. Ancak enfeksiyonlara zemin hazırlayıcı ve osteoporoza neden olucu etkilerinden dolayı kar zarar oranı iyi değerlendirilmelidir (6). Genellikle iki amaçla kullanılırlar; birincisi hızlı etki ederek daha yavaş etkili DMARD'ların etkinliği ortaya çıkana kadar zaman kazanmak için, ikincisi de tek eklem tutulumunda intraartiküler olarak lokal tedavi için (6).

### **Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD):**

RA tedavisinde kullanılan en önemli DMARD metotreksattır. Metotreksatın yanı sıra sülfasalazin, hidrosiklorokin ve leflunamid, daha nadir kullanılan siklosporin, azatiyopürin ve ilk DMARD'lardan olup artık kullanılmayan altın, D-penisilamin ve minosiklinde bu grupta yer alır (6,12). Tek başlarına yada kombinasyon halinde kullanılan bu ilaçlar RA tedavisinin temelini oluştururlar. Etkileri yavaş başlangıçlıdır. Eklem şişliğini ve ağrıyı azaltır, akut faz yanıtında düşüşe sebep olur, progresif eklem hasarını ve radyolojik progresyonu önleyerek fonksiyonel geri kazanımı sağlarlar (6).

Bulantı-kusma gibi minör yan etkilerinin yanında lökopeni, nötropeni, hepatotoksite gibi ciddi yan etkilere neden olabileceklerinden dikkatli takip edilmelidirler (12).

**Biyolojik ajanlar:**

Tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri: TNF inhibitörleri son 10 yılda kullanıma girmiştir. Şu an 5 TNF inhibitörü kullanıma girmiştir; monoklonal antikor olan infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab ve çözünebilir füzyon reseptör proteini olan etanersept. Etkinlikleri benzer olan bu ajanların yan etkileride benzerdir; latent tüberkülozun ve diğer granüloamatöz enfeksiyonların reaktivasyonu, yumuşak doku ve eklem enfeksiyonu, artmış lenfoma, solid malignite ve cilt kanseri riski, konjestif kalp yetmezliği ve multiple skleroz alevlenmesi nadirde olsa saptanmış toksik etkileridir (27).

Rituksimab: CD 20 hedefli monoklonal antikordur. Etki mekanizması net olmamakla birlikte azalmış otoantijen sunumu, sitokin ekspresyonu ve otoantikor üretimi ile etki ettiği düşünülmektedir (4).

**Destek tedavisi:**

Hasta eğitimi çok önemlidir. Egzersiz, ayak bakımı, eklem koruması ve psikiyatrik destek mutlak gereklidir.

Ayrıca kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz gibi komorbid durumlar gözden kaçırılmamalıdır. Sekonder Sjögren sendromu, akciğer tutulumu, vaskülit gibi sistemik komplikasyonlar geliştiğinde sitotoksik ajanların kullanımı gerekebilir. Eklem replasman cerrahisi ihtiyacı olabilir ve ortopedi ile ortak değerlendirme gerekebilir.

## 2.2. Yağ Dokusu ve Adipositokinler

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerden oluşur. Ayrıca fibroblast, lökosit, makrofaj gibi yapısal hücrelerde içerebilir. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) olarak sınıflandırılır. Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince sitoplazmik bölüm bulunur. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir (47). Beyaz yağ dokusu en büyük enerji deposudur ve aşırı beslenme durumunda enerjiyi trigliseritler şeklinde depolaması nedeniyle obezite ile ilişkili sağlık problemleri ile arasında bağlantı bulunmaktadır (3).

Yağ dokusu trigliserit deposu olarak görev yapar ve değişen enerji ihtiyacına göre serbest yağ asidi ve gliserol salınımını sağlar (48). Ancak sadece lipid deposu değil enerji homeostazının regülasyonunda da rol oynayan önemli bir endokrin organdır ve serbest yağ asidi, adiposin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1), resistin, TNF- $\alpha$  ve adiponektin gibi pek çok biyolojik olarak aktif adipositokinlerin salınımından sorumludur (1,2). Adipositokin; adiposit kökenli biyolojik olarak aktif moleküllere verilen isimdir (1). Adipositokinlerin diğer dokuların yapısal bütünlüğünün korunması ve fonksiyonları üzerine etkileri vardır (1). Adiponektin ve leptin gibi adipositokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlarlar (49). Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve enerji depolanması inhibe edilirken enerji açığı geliştiği durumlarda, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonu düşmektedir (50).

### 2.2.1. Adiponektin

Adiponektin son yıllarda çok dikkat çeken bir adipositokindir. Aynı zamanda gelatin bağlayıcı protein-28, Acrp30, AdipoQ veya apM1 olarak da adlandırılmaktadır (1,3). Adiponektini kodlayan cDNA ilk olarak 1995'te tanımlanmıştır (3). İnsan adiponektini 244 aminoasitten oluşan 30-kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Kromozom 3q36 üzerinde yer alan gen transkript-1 (apM1) gen bölgesinden kodlanır. Soluble defence collagen ailesinin üyesi olan kollajen benzeri bir proteindir (1,51). Üç boyutlu yapısı kollajen VIII, X ve C1q ile yapısal benzerlik gösterir ve doğuştan bağışıklıkta rolü vardır (52,53). Üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır; düşük-moleküler ağırlıklı trimer (LMW) (90 kDa), orta-moleküler ağırlıklı heksamer (MMW)(180 kDa) ve yüksek-moleküler ağırlıklı 12-18mer adiponektin (HMW) (>300 kDa). Biyolojik olarak en aktif formu HMW adiponektindir (54).

İnsanda serum adiponektin düzeyi 5-30 µg/mL aralığındadır (52). Yani, total plazma proteinin % 0.01'ini oluşturmaktadır (1,51). Plazma konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile negatif koreledir (3). Adiponektin kahverengi ve ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusundan, özelliklede matur adipositlerden salgılanır (3,51). İnsan vücudunda bilinen 3 ana yağ dokusu deposu vardır; subkutan, visseral ve perivasküler (51). Salınımı visseral yağ dokusuna göre derialtı yağ dokusundan daha fazladır. Ancak ilginç olarak plazma adiponektin düzeyleri visseral yağ kütlesi ile daha yakın ilişkidir (55). Epikardiyal yağ dokusu, karaciğer, kardiyomiyosit, iskelet kası, kolon, tükrük bezi, plasenta ve hipofiz bezinden de düşük miktarlarda salınır ancak buralardan salınan adiponektini total plazma adiponektinine katkısı çok düşüktür (51). Fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olsa bile özellikle endotelial hücreler ve makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu saptanmıştır (53).

### 2.2.2. Adiponektinin Etkileri

Adiponektin fizyolojik etkilerini ağırlıklı olarak AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri üzerinden yapar. Bu reseptörler, pek çok transmembran domain içerirler AMP-aktive protein kinaz (AMPK)'ı da içeren bir dizi hücre içi sinyal ileti kaskadının aktivasyonuna sebep olurlar. AdipoR1 daha çok iskelet kasında, AdipoR2 ise daha çok karaciğerde eksprese edilir. Endotel hücreleri ve kardiyomyositlerde her 2 reseptör tipide bulunur (51). Bu reseptörlerin ekspresyonu hormonlardan etkilenir; örneğin artış insülin seviyeleri azalmış ekspresyona sebep olur (54).

Adiponektin önemli bir inflamatuvar modülatör olarak görülmektedir. Farklı hücrelerde TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 ve endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu regüle eder. Doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve TNF $\alpha$  tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder (56,57). Makrofajdan TNF $\alpha$  ve benzeri sitokin üretimini baskılar (57). Fonksiyonel benzerlikleri hakkında tartışmalar olsa da yapısal olarak TNF $\alpha$  ile de benzerdir (58). Aterosklerotik endotelden inflamatuvar stimulus sonucu üretilen E-selektin, ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) benzeri adezyon moleküllerinin düzeyini azaltır ve monositin endotelial bölgeye göçünü engeller (1,59). Tablo 2.6'da adiponektinin etkileri özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Adiponektinin etkileri.

Metabolik	Sistemik	Vasküler
↑ AMP aktive protein kinaz üzerinden insülin sinyalizasyonu	↓ CRP	↓ Endotel hücre (EH) Adezyon molekül ekspresyonu
↑ Yağ asit oksidasyonu	↓ IL 6	↓ EH apoptozis
↓ Intramiyosellüler lipid içeriği	↓ TNF- $\alpha$	↓ Neointimal formasyon
↓ Karaciğer yağ içeriği	↓ Fibrinojen	↓ VSMC'nin proliferasyon ve migrasyonu
↓ Hepatik glukoz üretimi	↓ PAI-1	↑ EH nitrik oksit üretimi
↓ Serum trigliserit ve ↑ HDL-C	↓ ICAM, VCAM ve P-selektin	↓ EH nitrik oksit destrüksiyonu
↓ Apo B	↓ Lp(a)	↓ Makrofajların köpüksü hücreye dönüşümü
↓ Lp(a)		↑ Doku PA

### 2.2.3. Adiponektin ve Klinik İlişkiler

**İnflamasyon:** İnflamasyon üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Plazma adiponektin düzeyleri ile C-reaktif protein (C-RP) gibi inflamatuvar göstergelerle arasında zıt ilişki olduğuna dair pek çok klinik çalışma vardır. Farklı hücre türlerinde sinyal ileti yollarını uyararak inflamatuvar yanıtı zayıflatır (60). Klinik çalışmalar adiponektin düzeyi ile inflamasyon belirteçlerinin serum düzeyleri arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir (61). Klinik bir çalışmada akut miyokard enfarktüsünden hemen sonra dolaşan adiponektin düzeylerinde belirgin azalma, C-RP düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu da hipoadiponekteminin akut miyokard enfarktüsünde artmış inflamatuvar yanıtın bir parçası olduğunu düşündürür (62). Dolayısıyla kardiyovasküler hastalık, obesite ve insülin direnci üzerine olumlu etkisi de anti-inflamatuvar özelliğinden kaynaklanıyor olabilir. Adiponektinin nasıl anti-inflamatuvar

etki gösterdiği tam olarak bilinmese de sistemik inflamasyon varlığında adipoz dokudan üretiminin azaldığı açıktır (63).

**Ateroskleroz:** Ateroskleroz kronik, sistemik inflamasyon ile karakterizedir. Proinflamatuvar uyarı ile endotel hücrelerinin aktivasyonu ve hasarlı endotele monositlerin göçü ateroskleroz oluşumunun ilk adımıdır (60). Monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri vasıtasıyla vasküler hasarın olduğu bölgeye inflamatuvar hücre göçünü azaltır (64). Adiponektin insan aort endotel hücrelerinde TNF- $\alpha$ 'nın uyardığı VCAM-1, E-selektin, hücre-içi adezyon molekülü-1, IL-8 ekspresyonunu ve endotel hücrelerine monositlerin bağlanmasını azaltır. Ayrıca endotel hücrelerinde TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu inhibe eder (65). Adiponektinin NF- $\kappa$ B yolağındaki inhibitör etkisi siklikAMP/protein kinaz A (cAMP/PKA) sinyalizasyonunu artırması ile ortaya çıkar. cAMP/PKA sinyal sisteminin aktivasyonu adiponektinin endotel hücre koruyucu etkisinin en önemli mekanizmasıdır (60).

Adiponektin makrofajların köpük hücrelerine dönmesini engeller ve insan makrofaj hücrelerinde intraselüler kolesterol ester içeriğini azaltarak aterosklerotik lezyon progresyonunun ana adımını inhibe eder (66).

Kısaca; adiponektin makrofaj ve vasküler endotel hücreleri üzerinde farklı aşamalarda anti-inflamatuar etki sağlayarak aterogenezisi yavaşlatır (60,65,66).

**Koroner arter hastalığı:** Koroner arter hastalığı bulunan kişilerde kontrollere göre adiponektinin plazma konsantrasyonları kontrollere göre düşük olarak bulunmuştur (52). Retrospektif vaka-kontrol çalışmalarında, adiponektin düzeyi yüksek hastalar ile düşük adiponektin düzeyine sahip kontrol grubu kıyaslandığında adiponektin düzeyi yüksek olanlarda 6 yıllık MI riskinin azalmış olduğunu gösterilmiştir (67).

Adiponektinin endotelial ve vasküler düz kas üzerine direk etkisi olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (68). Düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu inhibe eder (69).

**Hipertansiyon:** Ateroskleroz risk faktörlerinden biri olan hipertansiyonda serum adiponektin düzeyleri azalmaktadır. Hipoadiponektemili kişilerde endotele bağımlı vasoreaktivite görülmektedir (3). Hipertansiyona obezite, sedanter yaşam,

sigara içilmesi, diyabet ve kardiyovasküler hastalık aile öyküsü eşlik ettiğinde serum adiponektin düzeylerinin daha da azaldığı görülmektedir (53). Esansiyel hipertansiyonlu bireylerde ortalama kan basıncı ile adiponektin düzeyleri arasında zıt ilişki vardır. Ayrıca, çalışmalarda hipoadiponekteminin hipertansiyon için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (60).

**Obesite ve metabolik sendrom:** Metabolik sendrom santral obesite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren bir dizi metabolik bozukluk kümesidir (70). Adiponektinin insülin duyarlılığı ve vücut metabolizması üzerinde rolü vardır ve kan düzeyi diabetik ve obez bireylerde düşüktür (63). Viseral obeziteli insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile korele kısmi düşüş kaydedilmiştir. Adiponektin ve visseral yağlanma arasındaki negatif ilişki her iki cinsiyette de oldukça belirgindir ancak nedenleri tam olarak bilinmemektedir (3,60,71). Ancak viseral yağ ile kültüre edildiğinde subkutanöz adipositlerden adiponektin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Viseral adipöz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktörler salınıyor olabilir (72). Plazma adiponektin konsantrasyonları tip 2 diyabetlilerde eşit vücut kitle indeksine sahip kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (71). Tip 2 diabet geliştirilen maymun modellerinde de plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (73). Makroanjiopatisi olan diabetik bireylerde olmayanlara göre adiponektin düzeyi düşüktür (71). Bu veriler adiponektinin diabet gelişiminde önemli rolü olduğunu, düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve diabet gelişimi ile sonuçlanabileceğini göstermektedir (69).

**Kas-İskelet Sistemi:** Başlangıçta adipositokinlerin sadece adipöz dokudan salındıkları düşünülse de artık eklemde yer alan hücrelerde dahil olmak üzere pek çok hücre tarafından salındığı saptanmıştır. Eklem fizyolojisinde adipositokinlerin rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak sinovyal fibroblast, kondrosit ve lenfositlerden proinflamatuvar sitokinlerin ve metalloproteinaz salınımını indükleyerek proinflamatuvar etki gösterdiğine inanılmaktadır (74).



#### 2.2.4. Adiponektinin Regülasyonu

Adiponektin geninin ekspresyonu ve dolayısıyla üretimi pek çok mekanizmadan etkilenir.

**Cinsiyet:** Kadınlar erkeklere göre daha yüksek plazma adiponektin düzeylerine sahiptir. Seks hormonları adiponektin düzeylerini regüle ediyor olabilir. Ancak, östrojen ve progesteron gibi hormonların plazma adiponektin seviyeleri üzerindeki regülasyonu halen tartışmalıdır (75).

**Beslenme:** Soya proteini, balık yağı ve linoleik asit gibi bazı diyet faktörlerinin plazma adiponektin seviyelerini arttırdığı savunulmaktadır. Karbonhidrattan zengin diyetin ise plazma adiponektin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (76). Plazma adiponektin düzeyleri HDL kolesterol düzeyleri ile pozitif, trigliserit düzeyleri ile negatif korelasyon gösterir (60).

**İnflamasyon:** Kronik inflamasyonda hipoadiponektemi görülür. IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler adipositlerde adiponektin ekspresyonunu baskılar (60).

**Vücut ağırlığı:** Vücut kitle indeksi ile adiponektin arasında ters ilişki vardır ve kilo kaybı dolaşan adiponektin düzeylerinde belirgin artışla sonuçlanır (54,60).

**Gen ekspresyonunu etkileyen faktörler:** İnsülin duyarlılığını arttıran tiazolidinedionlar gibi ajanlar plazma adiponektin düzeylerini arttırmaları (60). Bu ilaçlar peroksizom proliferatör aktivatör reseptör  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )'yı aktive ederek adiponektin gen ekspresyonunu ve adipoz dokudan salınımını artırır. Ayrıca, forkhead box O1 (Fox O1), sterol-regulatuvar-element-bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) ve CCAAT/enhancer-bağlayıcı protein- $\alpha$  (C/EBP- $\alpha$ ) da gen ekspresyonunu uyarır. Aksine, reaktif oksijen radikalleri (ROS), TNF- $\alpha$  ve IL-6 adiponektin gen ekspresyonunu azaltır. Oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinler azalmış plazma adiponektin düzeyi ve insülin direnci ile ilişkilidir (77). İlginç olarak adipositlerden adiponektin salınımının diabet ve obesite gibi birçok durumda artan, potent bir vasokonstrüktör olan endotelin-1 tarafından arttırıldığı saptanmıştır. Buda adiponektin ekspresyonunda ve salınımında damarsal kaynaklı farklı faktörlerin de rol oynadığını düşündürür (78).

### 2.2.5 Adiponektin ve İnsülin Direnci

Obezite ile ilişkili kronik inflamasyonun insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir (79).

Yağdan zengin diyetle bağlı insülin direnci ve obezite diabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için major risk faktörüdür (2).

Adiponektin ve sistemik insülin duyarlılığı arasındaki ilişki fareler ve insanlarla yapılan pek çok in vivo ve in vitro deneyde gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda adiponektinin  $\beta$ -oksidasyon ve enerji katabolizmasında rol alan genlerin ekspresyonunu artırarak periferik dokuda insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) düzeylerini artırarak, bununla birlikte glukoneogenezde rol alan maddelerin düzeylerini azaltarak insülin sensitivitesini arttırdığı ortaya konulmuştur (80). Metabolik sendrom ve tip 2 diabete bağımlı obezite modeli olarak kullanılan farelerde, insülin direnci üzerine adiponektinin etkisi incelenmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi ile yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direnci ve hipertrigliseridemi düzeltilebilmiştir. Bu nedenle adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı bir adipositokin olabileceği düşünülmektedir (80). Bu da, yüksek yağlı diyetle indüklenmiş, obeziteye bağlı adiponektin seviyelerindeki düşüşün obeziteye bağlı insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tip 1 ve tip 2 diabetik farelerde dolaşan adiponektin düzeylerindeki akut bir artışın hepatik glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunun ve endojen glukoz üretiminin inhibisyonu ile bazal glukoz seviyesinde geçici bir düşüşü başlatması sebebiyle adiponektinin insülin duyarlılığını sağlayabileceği savunulmaktadır (81).

Adiponektin eksikliği olan fareler standart diyetle beslendiklerinde neredeyse normal insülin duyarlılığı göstermekle birlikte yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyetle beslendikleri zaman ciddi insülin direnci geliştirmişlerdir (82).

Adiponektinin insülin direnci üzerine faydalı etkileri iskelet kası, karaciğer ve adipositlerde AMP-aktive protein kinaz'ı aktive edebilme özelliğinden kaynaklanır (60). Adiponektin transgenik farelerde artmış insülin duyarlılığı ve karaciğerde artmış AMP aktivasyonu görülmektedir (82). İnsanlarda adiponektinin çizgili kaslarda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir

(83). Böylece, kolesterol sentezi, lipogenez, lipid oksidasyonu, glukoz transportu ve oksidasyonu üzerine etki eder. Adiponektin, iskelet kasında glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu arttırırken, karaciğer dokusunda glukoneogenezi azaltarak insülin duyarlılığını arttırır (54).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Bu çalışmada amacımız adiponektinin, antiinflamatuvar özelliklere sahip bir yağ sitokini olmasından dolayı sistemik bir inflamatuvar süreçle seyreden RA hastalarında, akut faz cevabı ve insülin direnci ile bir ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmamız Haziran 2009 - Ağustos 2011 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Romatoloji Bilim Dalı'na yapılmıştır. Çalışma için ESOĞÜTF etik kurulundan 30 Haziran 2009 gün ve 66 sayılı karar ile izin alınmış olup katılan hastalara açıklama yapılarak aydınlatılmış yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya 65 RA'lı ve kontrol grubu olarak da 30 OA'lı toplam 90 hasta dahil edilmiştir. RA hastaları tanısı konulmuş ancak SOYGI dışında son 6 aydır DMARD kullanmayan veya yeni tanı konulmuş hiçbir tedavi almayan hastalar idi.

Hasta ve kontrol grubunda Diabetes Mellitus'u olan ve buna yönelik oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullananlar ile obeziteye yönelik ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubu; başvuru anında ve tedavi sonrası 3. ay olmak üzere 2 kez değerlendirildi. Başvuru anında ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapılarak tüm hastalar ilk yakınmanın ne zaman başladığı, tanı zamanı, hassas ve şiş eklem varlığı, başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı ve kullandığı ilaçlar yönünden sorgulanarak kaydedildi. Erozyon olup olmadığını saptamak için karşılaştırmalı antero-posterior el grafisi çekildi. Eklem dışı tutulum olup olmadığını saptamak için sistem sorgulaması yapılarak, gerekirse hastanın semptomlarına yönelik olarak ileri tetkik yapıldı. Tüm hastalardan başvuru anında, tedavinin 3. ayında, kontrol grubunda ise tanı anında laboratuvar parametreleri, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve adiponektin düzeyleri ölçüldü. VKİ değerlerine göre tüm olgular; VKİ<18,5 zayıf, 18,5- 24,9 normal, 25- 29,9 kilolu ve >30 şişman olarak sınıflandırıldı. Hasta grubunda hastalık aktivitesini belirlemek amacı ile başvuru anında ve tedavinin 3. ayında DAS-28 skoru hesaplandı.

Tüm RA hastalarına metotreksat 10 mg/hft ve prednisolon 7,5 mg/gün başlandı. Hastanın kliniğine göre ilaç dozları değiştirildi ancak NSAİİ dışında ilaç eklenmedi.

Kontrol grubu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniklerine başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığa yönelik olarak ilaç tedavisi almayan osteoartritli hastalardan oluşturuldu. Hastalardan ayrıntılı öykü alındı, fizik muayene yapıldı ve karşılaştırmalı anterio-posterior diz grafisi veya karşılaştırmalı 2 yönlü el grafisi çekildi.

### 3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

DAS-28 (Hastalık aktivite skoru 28); hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan DAS'ın 28 eklemi içeren modifiye şeklidir. Bu indekste şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve görsel analog skala ile değerlendirilen tüm sağlık ölçütü (0 ile 100 arasında bir değer alır) kullanılır ve aşağıdaki formül ya da özel elektronik hesap makineleri ile hesaplanır (84).

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

Osteoartritli hastaların karşılaştırmalı diz grafileri Kellgren-Lawrence kriterlerine göre değerlendirildi (85). (Evre 0=normal, evre1= şüpheli eklem aralığı daralması, olası osteofit, evre 2= olası eklem aralığı daralması, kesin osteofit, evre 3=kesin eklem aralığı daralması, orta derecede multipl osteofit, skleroz başlangıcı, evre 4= eklem aralığında ileri derecede daralma, osteofitler, skleroz, kistler). Değerlendirme sonrası evre 2 ve üzeri olanlar osteoartritin radyografik değişimi olarak kabul edildi ve radyografik diz osteoartriti olarak nitelendirildi (86). El osteoartinin tanısı karşılaştırmalı el grafisinde marjinal osteofit, asimetric eklem aralığı daralması, subkondral skleroz ve kist oluşumlarının görülmesi ile koyuldu (87).

Laboratuvar parametresi olarak, açlık kan şekeri, lipid profili tayini, akut faz yanıtı olarak da CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) tayini yapıldı. Çalışma

kanları tüm olgulardan en az 8-12 saatlik açlık sonrası sabah saat 9-10 arasında alındı ve rutin testler hemen çalışıldı.

CRP, serum örneği ayrıldıktan sonra Siemens BNII cihazı ile Siemens CardioPhase hsCRP kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

ESH, Therma cihazı kullanılarak otomatik olarak çalışılmıştır.

Biyokimyasal parametreler için kanlar pıhtılaşma aktivatörlü serum separatör içeren steril tüplere alındı, kan örneklerinin pıhtılaşması için 30 dk bekletildi, pıhtılaşma sonrasında bütün örnekler 2000 g devirde 10 dk santrifüj edildi. Roche D-P moduler analizörü ile aynı sistemin kitleri kullanılarak çalışıldı. İnsülin, Immulite 2000 cihazı ile aynı firmanın kiti kullanılarak kemiluminesent immunometrik yöntem ile çalışıldı.

Adiponektin için ise sitratlı tüpe alınan kanlar -4 C’de 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edilip plazmaları ayrıldı ve plazmalar -80 C de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü tüm plazmalar oda sıcaklığına getirilerek eBioscience firması Human Adiponectin Platinum ELISA kiti ile çalışıldı.

İnsülin direnci; ‘homeostasis model assesement insulin resistance index (HOMA-IR)’ matematiksel yöntemi olan [açlık insülin ( $\mu$ IU/mL) x açlık glukozu (mg/dL) / 405] formülü ile belirlendi (88).

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışma PASW Statistics 18.0’da değerlendirilmiştir. Bütün değişkenler için Shapiro Wilk normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler için 0. ve 3 ay karşılaştırılması için Bağımlı örneklerde t testi ve hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için bağımsız örneklerde t testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için 0. ve 3 ay sonuçlarının karşılaştırılması için Wilcoxon T testi, hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için Mann Whitney U testi ve iki değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan (%25 - %75) yüzdelik dilimleri verilmiştir. Kategorik değişkenler için n sayıları ve yüzde değerleri verilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Verilerinin Değerlendirilmesi

Hasta grubunda çalışmaya alınan olguların 49'u (%75.4) kadın, 16'sı (%24.6) ise erkekti. Kontrol grubunun ise 28'i (%93.3) kadın iken 2'si (%6.7) erkekti. Hasta grubunda yaş ortalaması  $52.15 \pm 14.13$  iken kontrol grubunda yaş ortalaması  $59.87 \pm 10.04$  idi. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması hasta grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ( $p=0.008$ ) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri.

Grup		Hasta	Kontrol
Cinsiyet	Kadın	49 (%75.4)	28 (%93.3)
	Erkek	16 (%24.6)	2 (%6.7)
Yaş		$52.15 \pm 14.13^*$	$59.87 \pm 10.04^*$

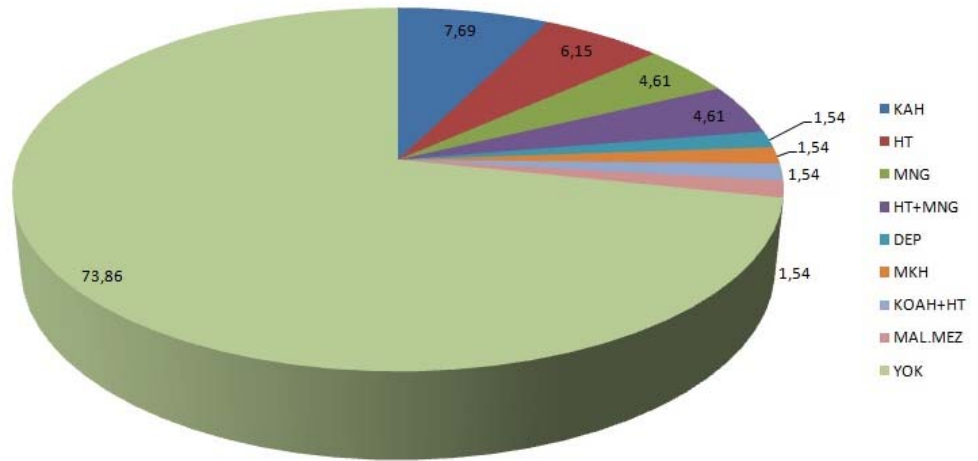
\* $p:0.008$

RA hastalarının 42'sinde (%64.6) RF pozitifken 23'ünde (%35.4) RF negatifti. Hastaların 38'inin (%58.5) 2 yönlü el grafisinde erozyon saptanırken 27'sinde erozyon gözlenmedi. Eklem dışı tutulum sadece 4 (%6.2) hastada görüldü ve akciğer tutulumu şeklindeydi. Hastaların 18'inde (%27.7) komorbid durum mevcuttu. Tablo 4.2'de RA hastalarının klinik özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 4.2. RA hastalarının klinik özellikleri.

	VAR		YOK	
	n	%	n	%
<b>RF</b>	42	64.6	23	35.4
<b>Erozyon</b>	38	58.5	27	41.5
<b>Eklemdışı tutulum</b>	4	6.2	61	93.8
<b>Komorbid durum</b>	18	27.7	47	72.3

RA hastalarının 18'inde eşlik eden kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 5'inde (%7.69), koroner arter hastalığı (KAH) 4'ünde (%6.15) hipertansiyon (HT), 3'ünde (%4.61) multinoduler guatr (MNG), 3'ünde de (%4.61) hipertansiyon ve multinoduler guatr (HT+MNG) birlikteliği vardı. Depresyon (DEP) (1 hastada; %1.54), mitral kapak hastalığı (MKH) (1 hastada; %1.54), KOAH ve hipertansiyon (KOAH+HT) (1 hastada; %1.54) ile malign mezotelyoma (MAL.MEZ) (1 hastada; %1.54) RA hastalarında görülen diğer komorbid durumlardır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. RA hastalarında saptanan komorbid durumlar.



Kontrol grubunda yeralan osteoartrit hastalarının 8'inde (%26.7) el osteoartriti, 16'sında (%53.3) diz osteoartriti varken 6 hastada (%20) generalize osteoartrit saptanmıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Osteoartrit hastalarının tutulum yerlerine göre dağılımı.

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>EL</b>	8	26.7
<b>DİZ</b>	16	53.3
<b>GENERALİZE</b>	6	20

Kontrol grubu VKİ ile hasta grubunun göre tedavi öncesi (0.ay) ve tedavi sonrası (3.ay) VKİ değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu değerleri her ikisinde de daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.004$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubu VKİ'lerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta grubu</b> <b>Ortalama±ss</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>Ortalama±ss</b>	<b>Olasılık değerleri</b> <b>p</b>
<b>0. ay VKİ</b>	28.82±5.67	31.93±4.14	<b>0.004</b>
<b>3. ay VKİ</b>	27.80±5.23	31.93±4.15	<b>&lt;0.001</b>

Hasta ve kontrol gruplarının hastalık süreleri kıyaslandığında kontrol grubunda hastalık süresi daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubu hastalık sürelerinin karşılaştırılması.

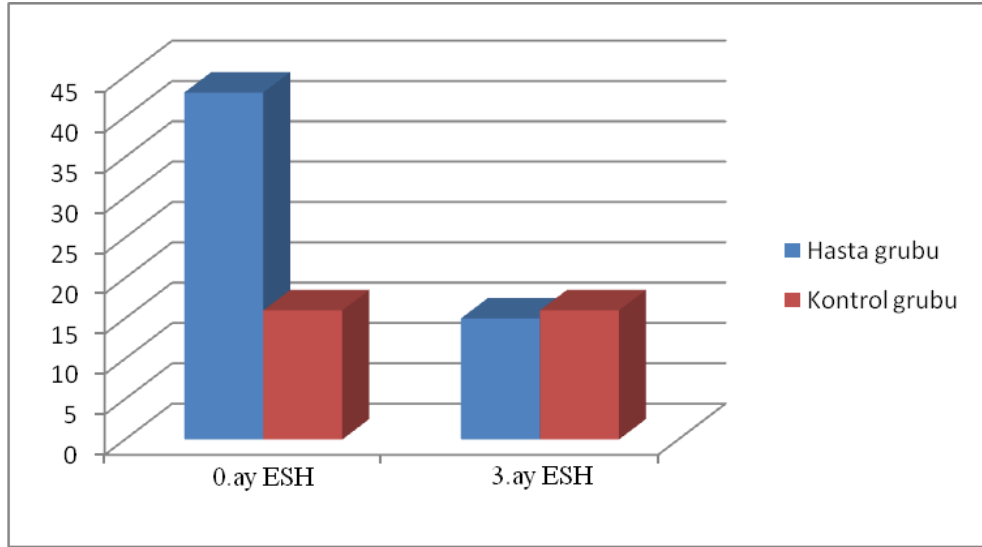
	<b>Hasta grubu</b> <b>Medyan(%25_%75)</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>Medyan(%25_%75)</b>	<b>Olasılık</b> <b>değerleri</b> <b>p</b>
<b>Hastalık süresi</b>	12(4-48)	42(21-63)	<b>0.001</b>

#### 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

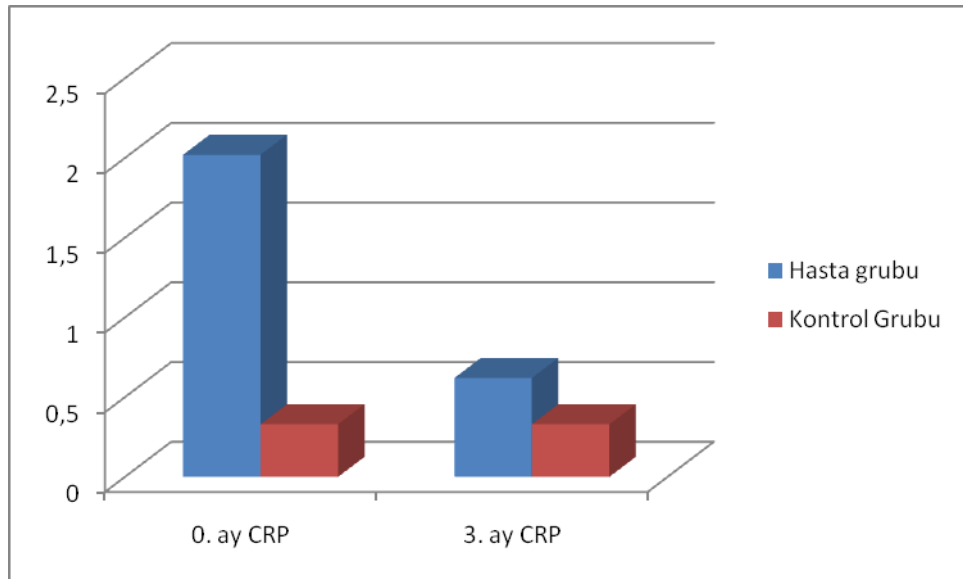
Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi (0.ay) akut faz yanıtı değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda sedimantasyon ve CRP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $< 0.001$ ). Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi sonrası (3.ay) akut faz yanıtı değerleri karşılaştırıldığında sedimantasyon her iki grupta da normal sınırlarda idi ( $p = 0.686$ ). CRP değerleri kıyaslandığında ise her iki grupta da normal sınırlarda olmasına rağmen hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ( $p = 0.006$ ) (Tablo 4.6, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası akut faz yanıtlarının karşılaştırılması.

	<b>Hasta grubu</b> <b>Medyan(%25_%75)</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>Medyan(%25_%75)</b>	<b>Olasılık</b> <b>değerleri</b> <b>p</b>
<b>0.ay ESH</b>	43(29-59.5)	16(11.5-23)	<b>&lt;0.001</b>
<b>3.ay ESH</b>	15(10-28)	16(11.5-23)	0.686
<b>0.ay CRP</b>	2.02(0.88-3.69)	0.33(0.33-0.66)	<b>&lt;0.001</b>
<b>3.ay CRP</b>	0.62(0.33-1.26)	0.33(0.33-0.66)	<b>0.006</b>



Şekil 4.2. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESH değerleri ile kontrol grubunun ESH değerlerinin kıyaslanması.



Şekil 4.3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değerleri ile kontrol grubunun CRP değerlerinin kıyaslanması.

Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında total kolesterol, LDL değerleri kontrol grubunda daha yüksek, HDL değeri ise daha düşük saptandı, trigliserit değerleri arasında ise fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $0.003$ ,  $<0.001$ ,  $0.164$ ) (Tablo4.7).

Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit değerleri arasında ise fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.508, 0.263, 0.689, 0.410$ ) (Tablo4.7).

Tablo 4.7. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta grubu</b> <b>Ortalama±ss</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>Ortalama±ss</b>	<b>Olasılık</b> <b>değerleri</b> <b>p</b>
<b>0.ay total kolesterol</b>	189.25±39.1	218.37±33.90	<b>0.001</b>
<b>0.ay LDL</b>	121.09±34	143.57±30.59	<b>0.003</b>
<b>3.ay total kolesterol</b>	205.1±39.95	218.36±33.9	0.508
<b>3.ay LDL</b>	126.49±35.64	143.57±30.59	0.263
	<b>Medyan(%25_ %75)</b>	<b>Medyan(%25_ %75)</b>	
<b>0.ay trigliserit</b>	107(81.5-150.5)	117(92.25-178)	0.164
<b>0.ay HDL</b>	56(39-53.05)	45.4(6-63)	<b>&lt;0.001</b>
<b>3.ay trigliserit</b>	120(87-156)	117(92.25-178)	0.410
<b>3.ay HDL</b>	56(46.5-64)	45.4(6-63)	0.689

Adiponektin düzeyleri arasındaki karşılaştırmalardan da hem hasta grubunun tedavi öncesi adiponektin düzeyi, hem de hastaların tedavi sonrası adiponektin düzeyleri ile osteoartritli hastaların adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla  $p=0.540, 0.097$ ) (Tablo 4.8).

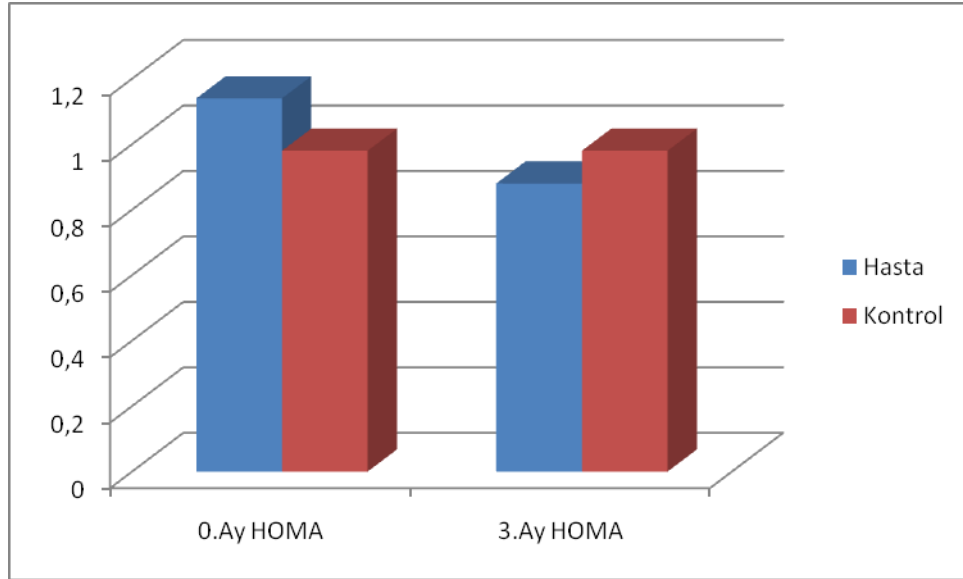
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubu adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta grubu</b> <b>Medyan(%25_%75)</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>Medyan(%25_%75)</b>	<b>Olasılık</b> <b>değerleri</b> <b>p</b>
<b>0. ay</b> <b>adiponektin</b>	6729(4447-11479)	6185.5(4839.25-8395.5)	0.540
<b>3. ay</b> <b>adiponektin</b>	7758(5012-14418)	6185.5(4839.25-8395.5)	0.097

İki grup arasında insülin dirençleri kıyaslandığında hasta grubunun tedavi öncesi değerlerinin ile kontrol grubuna göre HOMA değerlerinin daha yüksek olduğu saptanırken tedavi sonrası bu farkın ortadan kalktığı görüldü (sırasıyla  $p < 0.001$  ve 0.911) (Tablo 4.9 ve Şekil4.4).

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubu insülin dirençlerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta grubu</b> <b>Ortalama±ss</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>Ortalama±ss</b>	<b>Olasılık</b> <b>değerleri</b> <b>p</b>
<b>0. ay HOMA</b>	1.14(0.58-2.7)	0.98(0.47-2.18)	<b>&lt;0.001</b>
<b>3. ay HOMA</b>	0.88(0.56-2.05)	0.98(0.47-2.18)	0.911



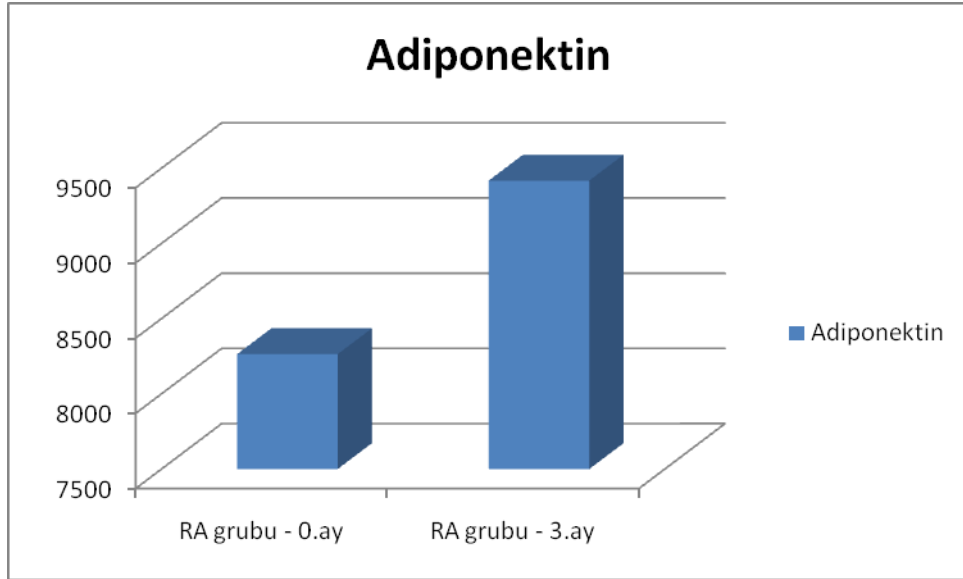
Şekil 4.4. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA değerleri ile kontrol grubunun HOMA değerlerinin kıyaslanması.

#### 4.3.Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

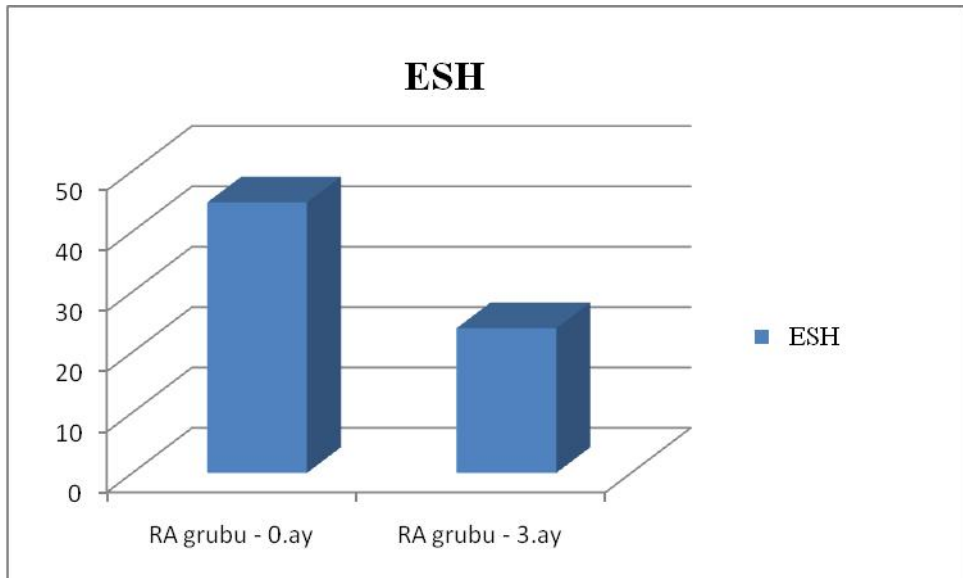
Hasta grubunun trigliserit, LDL ve HOMA değerleri tedavi öncesi ve sonrasında farklılık göstermezken total kolesterol, HDL ve adiponektin düzeylerinde artış, sedimantasyon, CRP, DAS-28 ve VKİ azalma göstermiştir (Tablo 4.10) (Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7)

Tablo 4.10. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.

	<b>RA grubu - 0.ay</b>	<b>RA grubu - 3.ay</b>	<b>Olasılık değerleri</b>
	<b>Ortalama±ss</b>	<b>Ortalama±ss</b>	<b>p</b>
<b>ESH</b>	44.81±23.57	23.98±21.4	<b>&lt;0.001</b>
<b>Adiponektin</b>	8263.18±5123.33	9417.52±5572.28	<b>0.032</b>
<b>Total kolesterol</b>	189.25±39.1	205.11±39.95	<b>0.001</b>
<b>Trigliserit</b>	122.31±58.56	126.14±55.04	0.530
	<b>Medyan(%25_%75)</b>	<b>Medyan(%25_%75)</b>	
<b>VKİ</b>	28(25.05-33.25)	27.6(23.95-31.15)	<b>&lt;0.001</b>
<b>HOMA</b>	1.14(0.58-2.70)	0.88(0.56-2.05)	0.688
<b>CRP</b>	2.02(0.88-3.69)	0.62(0.33-1.26)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DAS-28</b>	5.27(4.73-5.96)	2.8(2.17-3.56)	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL</b>	43(39-53.05)	56(46.5-64)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LDL</b>	119(97.5-144.5)	128(10.5-147)	0.056

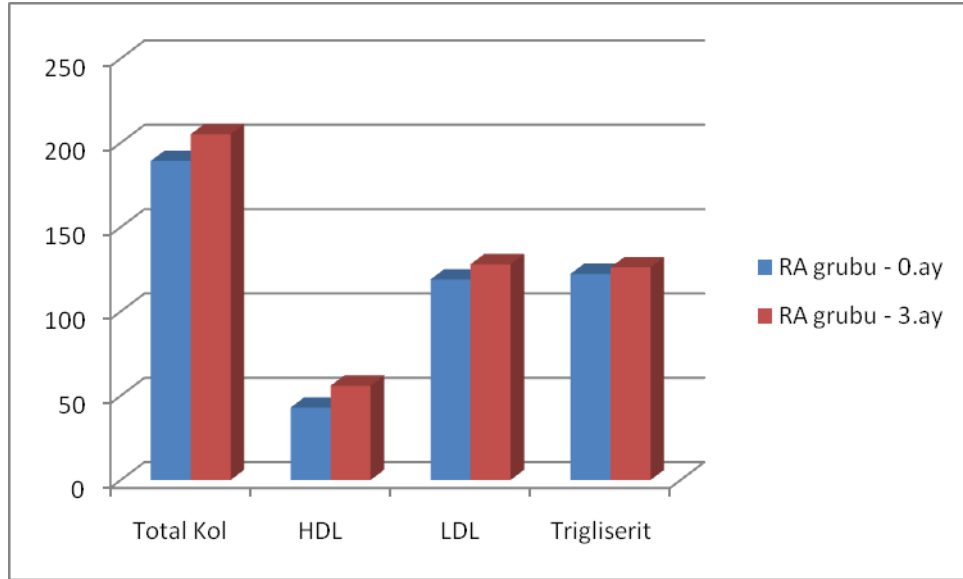


Şekil 4.5. RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.



Şekil 4.6. RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESH düzeylerinin kıyaslanması.





Şekil 4.7. RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeylerinin kıyaslanması.

#### 4.4.Cinsiyet, ESH, CRP, HOMA ve VKİ ile Adiponektin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunda kadın-erkek arasında adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında fark olmadığı saptandı (Tablo 4.11 ve 4.12). Ayrıca hasta grubundaki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınların adiponektin düzeyleri arasında da fark saptanmadı (Tablo 4.13). Ancak, hasta ve kontrol grubunda erkekler arası adiponektin değerleri birim sayısı az olduğundan dolayı karşılaştırılmadı.

Tablo 4.11. Hasta grubunda cinsiyet farkına göre adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	Cinsiyet		p
	Kadın(n=49)	Erkek(n=16)	
0.ay	6729(4447-11238)	7876(4415.75-14672.259)	0.513
3.ay	7758(5012-14551)	8237(3572.25-13652.75)	0.664

Tablo 4.12. Kontrol grubunda cinsiyet farkına göre adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	Cinsiyet		p
	Kadın(n=28)	Erkek(n=2)	
	6292(5670-8620.5)	4002(3640-)	0,092

Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubunda kadınlar arası adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.

Adiponektin	Hasta kadın (n=49)	Kontrol kadın (n=28)	p
0.ay	6729(4447-11238)	6292(5670-8620.5)	0.928
3.ay	7758(5012-14551)	6292(5670-8620.5)	0.142

Hasta grubunda ESH <30 mm/sa ve  $\geq$ 30 mm/sa olanların adiponektin değerleri birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem de sonrasında fark olmadığı saptandı (Tablo 4.14, 4.15, 4.16).

Tablo 4.14. Hasta grubunda ESH <30 mm/sa ve  $\geq$ 30 mm/sa olanlarda adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	ESH		p
	<30 mm/sa	$\geq$ 30 mm/sa	
<b>0.ay</b>	6827(4291.5-10384.5)	6331.5(4511.75-11556)	0.692
<b>3.ay</b>	8022(5480.25-4582.25)	7459(2790-9860)	0.222

Tablo 4.15. Hasta grubunda ESH <30 mm/sa olanlarla kontrol grubunun adiponektin düzeylerinin kıyaslanması

Adiponektin	Hasta	Kontrol	p
<b>0.ay</b>	6827(4291.5-10384.5)	6360,0(4760.5-9128)	0.959
<b>3.ay</b>	8022(5480.25-14582.25)	6360.0(4760.5-9128)	0.077

Tablo 4.16. Hasta grubunda ESH  $\geq$ 30 mm/sa olanlarla kontrol grubunun adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	Hasta	Kontrol	p
<b>0.ay</b>	6331.5(4511.75-11556)	5727(4325.5-7081)	0.349
<b>3.ay</b>	7459(2790-9860)	5727(4325.5-7081)	0.866

RA grubunda CRP değeri <2 mg/dl ve  $\geq$ 2 mg/dl olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası adiponektin düzeyleri kıyaslandığında fark olmadığı görüldü (p=0.582, 0.393) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hasta grubunda CRP değeri  $<2$  mg/dl ve  $\geq 2$  mg/dl olanlarda adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	CRP		p
	$<2$ mg/dl	$\geq 2$ mg/dl	
<b>0.ay</b>	6944.5(4705.25-11255)	6379(4364.5-11545)	0.582
<b>3.ay</b>	7819(5461.5-14433)	6597(3202-13214.75)	0.393

Hasta grubunda CRP değeri  $\geq 2$  mg/dl olanlarla kontrol grubunun adiponektin düzeyleri kontrol grubunda CRP değeri yüksek hasta olmaması nedeniyle karşılaştırılmadı. Hasta grubunda CRP değeri  $<2$  mg/dl olanlarla kontrol grubunun tedavi öncesi adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında fark saptanmazken tedavi sonrası değerler kıyaslandığında hasta grubunun adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0.308$ ,  $0.046$ ) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta grubunda CRP değeri  $<2$  mg/dl olanlarla kontrol grubunun adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	Hasta	Kontrol	p
<b>0.ay</b>	6944.5(4705.25-11255)	6185.5(4839.25-8395.5)	0.308
<b>3.ay</b>	7819(5461.5-14433)	6185.5(4839.25-8395.5)	<b>0.046</b>

Hasta grubunda HOMA değeri  $\leq 2.7$  ve  $>2.7$  olanların adiponektin değerleri karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem de sonrasında fark olmadığı saptandı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hasta grubunda HOMA değeri  $\leq 2.7$  ve  $>2.7$  olanların adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	HOMA		p
	$\leq 2.7$	$> 2.7$	
<b>0.ay</b>	7379(4751.5-11545)	6428.5(3986-11654.5)	0.156
<b>3.ay</b>	8919(6188-14598.5)	6437(4207.5-10133.75)	0.283

Hasta grubunda VKİ değeri  $\leq 30$  ve  $>30$  olanların adiponektin değerleri karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem de sonrasında fark olmadığı saptandı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hasta grubunda VKİ değeri  $\leq 30$  ve  $>30$  olanların adiponektin düzeylerinin kıyaslanması.

Adiponektin	VKİ		p
	$\leq 30$	$> 30$	
<b>0.ay</b>	8161.5(4654.5-11578)	6128(4273-7379)	0.183
<b>3.ay</b>	8919(6467.5—14551)	6680(3745-14300)	0.062

#### 4.5.Korelasyon analizleri

Adiponektinin tedavi öncesi değerleri ve yaş, cins, hastalık yaşı, RF, erozyon varlığı, eklem dışı tutulum ile tedavi öncesi HOMA, ESH, CRP, DAS-28, VKİ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit arasında korelasyon analizi yapıldığında eklem dışı tutulum ve trigliserit düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Diğer parametreler ile adiponektin arası korelasyon saptanmadı (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Tedavi öncesi korelasyon analizleri.

	adiponektin düzeyi
Yaş	r=0.146, p=0.246
Cins	r=0.082, p=0.517
Hastalık yaşı	r=0.027, p=0.829
RF	r=0.39, p=0.755
Erozyon varlığı	r=0.032, p=0.803
Extraart tutulum	r=-0.297, <b>p=0.016</b>
VKİ	r=-0.110, p= 0.385
HOMA	r =-0.113, p=0.371
ESH	r =0.051, p=0.688
CRP	r =-0.143, p=0.257
DAS-28	r =0.015, p=0.906
Kolesterol	r=-0.084, p=0.508
HDL	r=0.118, p=0.351
LDL	r=-0.066, p=0.602
TG	r=-0.254, <b>p=0.041</b>

Adiponektinin tedavi sonrası değerleri ve yaş, cins, hastalık yaşı, RF, erozyon varlığı, eklem dışı tutulum ile tedavi sonrası HOMA, ESH, CRP, DAS-28, VKİ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit arasında korelasyon analizi yapıldığında HOMA ve trigliserit düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Diğer parametreler ile adiponektin arası korelasyon saptanmadı (Tablo4.22).

Tablo 4.22. Tedavi sonrası korelasyon analizleri.

	adiponektin düzeyi
Yaş	$r=-0.094$ , $p=0.446$
Cins	$r=-2.054$ , $p=0.668$
Hastalık yaşı	$r=0.035$ , $p=0.781$
RF	$r =0.067$ , $p=0.597$
Erozyon varlığı	$r =0.043$ , $p=0.732$
Extraart tutulum	$r =-0.036$ , $p=0.777$
VKİ	$r =-0.145$ , $p=0.249$
HOMA	$r =-0.302$ , <b><math>p=0.014</math></b>
ESH	$r =-0.163$ , $p=0.195$
CRP	$r =-0.139$ , $p=0.268$
DAS-28	$r =-0.142$ , $p=0.260$
Kolesterol	$r =-0.110$ , $p=0.383$
HDL	$r =0.070$ , $p=0.577$
LDL	$r =-0.130$ , $p=0.303$
TG	$r =-0.329$ , <b><math>p=0.008</math></b>

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, herhangi bir hastalığı modifiye eden ilaç (DMARD) kullanmamış RA hastalarında adiponektin düzeylerinin tedavi ile nasıl değişim gösterdiğini değerlendirmektir. Yayınlanan son çalışmalarda adiponektinin pro ve antiinflamatuvar etkileri hakkında birbiri ile çelişen sonuçlar vardır. Daha önce bölümümüzde yapılmış olan bir başka çalışmada RA hastalarında adiponektin düzeylerinin ve akut faz proteinlerinin tedavi sürecinde gösterdikleri değişimler araştırılmış ve tedavi ile adiponektin düzeylerinin arttığı, akut faz göstergelerinin ise gerilediği gösterilmişti (89). Ancak, adiponektinin inflamatuvar süreçlerdeki rolü ve insülin direnci ile ilişkisine dair pek çok çalışma bulunmasına rağmen bu çalışmada insülin direncinde meydana gelen değişiklikler değerlendirilmemişti ve araştırmanın en önemli sınırlaması olmuştu. Biz de RA'nın kronik, inflamatuvar bir hastalık olmasından yola çıkarak hastalığın seyri sırasında adiponektin seviyelerindeki değişikliği ve bu değişikliğin inflamatuvar parametreler ve beraberinde insülin direnci ile ilişkisini göstermek istedik.

Çalışmamızın sonucunda, RA hastalarında, 3 aylık düşük doz steroid ile birlikte metotreksat kullanımının adiponektin düzeylerinde anlamlı artışlara yol açtığını; adiponektin düzeylerinin hasta kontrol grubu olarak seçilen OA hastalarından daha yüksek olduğunu, ancak bunun hem 0. ay hem de 3. ay için istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı saptandı. Bu sonuçlar Cansu ve ark. (89) tarafından yapılan çalışmayla benzerlik göstermekteydi. Aynı şekilde Senolt ve ark. (90) tarafından yapılan bir çalışmada da OA hastalarının serum adiponektin düzeylerinin RA hastalarına benzer ancak sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada RA ve OA hastalarının sinovyal sıvı adiponektin düzeyleri de karşılaştırılmış ve RA hastalarının sinovyal adiponektin düzeylerinin OA hastalarından daha yüksek olduğu saptanmış ve sinovyal adiponektinin dolaşımdan değil eklemdeki lokal inflamasyondan kaynaklandığı hipotezi savunulmuş ancak bu artışın anti-inflamatuvar etki mi ya da eklem hasarını arttırıcı bir etki mi olduğu ortaya koyulamamış (90). Maalesef, sinovyal adiponektin düzeylerini çalışmadığımızdan bu konuda elimizde veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda tedavinin 3. ayında RA hastalarında adiponektin düzeylerinde görülen artışa karşın akut faz proteinlerinde ve hastalık etkinliğini gösteren DAS-28



puanlarında anlamlı düzeylerde düşme olduğu; bu düşmenin adiponektin düzeyleri ile korele olmadığı saptandı. Bu sonuçlar da, verilen tedavinin inflamasyonu yeterince baskıladığını göstermektedir. Adiponektin, aktive makrofajlardan TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini inhibe ederken, IL-10 ve IL-1Ra gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır (91). Yani, inflamasyonu baskılayıcı özelliği vardır. Serum adiponektin düzeyleri hasarlı eklem sayısı, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeyi, prednisolon ile birlikte bilinmeyen pek çok faktörden etkilenir (92). RA'lı hastalarda artmış adiponektin düzeyleri katabolizma ve anabolizma arasındaki dengesizliğin kompanzasyonu sonucu olabilir (93). RA seyrinde görülen katabolik sürece yanıt olarak da hiperadiponektinemi görülebilir (92). RA'da görülen kronik inflamasyon aşırı enerji tüketimi, artmış glukoneogenez, yağ mobilizasyonu ve negatif azot dengesini içeren vücut enerji değişikliklerini tetikler. Bu homeostatik değişikliklerin inflamatuvar belirteçlerin artmış üretimi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalar, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında RA hastalarının serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (90,93). Bizim çalışmamızda da, RA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası dönemde adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksekti. Gene RA hastalarında tedavi başlangıcından 3 ay sonra inflamatuvar göstergelerin düştüğünü, DAS-28 ile gösterilen hastalık aktivitesinin azaldığını bununla birlikte adiponektinin düzeylerinde anlamlı artış olduğunu saptadık. Ancak, Ehling (94) ve Tang (95) tarafından yapılan 2 ayrı çalışmada da adiponektinin in vitro şartlarda sinovyal fibroblastlardan IL-6 ve pro-matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) gibi RA'da destrüktif artrit gelişimine sebep olan anahtar mediatörlerin salınımını arttırdığı vurgulanmıştır. Bu zamana kadar inflamatuvar otoimmün hastalıklarda adiponektin düzeyindeki değişmelerden bahsedilirken patogeneizde de rolü olabileceği savunulmaktadır. Kısaca RA'da adiponektinin rolü tartışmalıdır.

İlaçların adiponektin düzeyi üzerine etkileri bilindiğinden bazı ilaçları kullanan hastaları çalışmaya almadık ve RA hastalarına metotreksat ve düşük doz prednisolondan oluşan standart tedavi uyguladık. Yoshino ve ark. (96) tarafından yapılan çalışmada prednisolon kullanımı ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştı ve kortikosteroidlerin TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etme yoluyla adiponektin düzeylerinde artışa yol

açabileceği görüşü öne sürüldü (96,97). Ancak bunun tersini söyleyen çalışmalar da vardır. Yapılmış olan in vivo ve in vitro çalışmalarda kortikosteroidlerin adiponektin düzeylerinde düşüşe yol açabileceği iddia edilmektedir (98,99). Bir çalışmada, endojen kortizol artışı ile seyreden Cushing hastalığında da kontrol grubuna göre adiponektin değerlerinin düşük olduğunun saptanması kortikosteroidlerin adiponektin düzeyleri üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu görüşünü destekler niteliktedir (99). RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada ise yüksek doz glukokortikoid tedavilerinin azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (100). Biz de çalışmamızda RA hastalarına düşük doz steroid tedavisi verdik ve 3. ayın sonuna kadar devam ettik. Tedavinin 3. ayı sona erdiğinde adiponektin değerlerinin başlangıca göre daha yüksek olduğunu gördük. Laurberg ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada ise metotreksat tedavisi alan RA hastalarında plazma adiponektin düzeylerinde %13 oranında artış olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürdeki bu verileri destekler şekilde metotreksat ve düşük doz steroid kombinasyonu ile adiponektin düzeylerinde artış saptandı. İnflamatuar parametreler ve hastalık aktivitesini gösteren DAS-28'de ise beklendiği üzere tedavi ile gerileme saptandı. Buradan bir kez daha adiponektin düzeyinin inflamasyon ile ters ilişkide olduğu sonucu çıkarılabilir.

Laurberg ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada hastalık aktivitesi ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri yüksek RA hastalarında kontrol grubuna göre düşük adiponektin düzeyleri saptandı. Biz de hastalık aktivitesinin göstergeleri olarak kullandığımız CRP ve ESH ile adiponektin düzeylerini kıyasladık. CRP düzeyi 2mg/dl'nin altında olan hastalarla üzerinde olan hastaları kıyasladığımızda adiponektin düzeyinin CRP'si düşük olan hastalarda daha yüksek olduğunu gördük ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer sonucu ESH 30mm/sa'in altında ve üzerinde olan hastaları kıyasladığımızda da elde ettik. Tedavi sonrası dönemde de inflamasyon parametrelerinde anlamlı bir düşüşle birlikte adiponektin düzeylerinde artış kaydettik ki bu da literatürde savunulan adiponektinin hastalık aktivitesi ve sistemik inflamasyonla ters ilişkisini desteklemektedir. SLE, ülseratif kolit ve tip 1 DM gibi sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklarda da adiponektin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (101-103). Bu da yüksek adiponektin düzeylerinin

inflamasyon için karşıt düzenleyici bir rol oynayarak hasta için koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir.

Adiponektin ile inflamasyon arasında tartışılan bu karmaşık ilişki dolaşımda adiponektinin LMW heksamer ve HMW multimer formlarında bulunması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Son zamanlarda LMW adiponektinin anti-inflamatuar, HMW adiponektinin ise pro-inflamatuar etkileri olduğuna dair veriler elde edilmiştir (104). Ancak, adiponektin ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaş ve adiponektin arası ilişki varlığına ya da varolan ilişkinin pozitif veya negatif yönde olduğuna dair farklı sonuçlar elde edilmiştir (105-108). OA hastalarının yaş ortalaması RA hastalarına göre daha yüksekti. Vilarrasa ve ark yaptıkları çalışmanın sonucunda yaşla beraber adiponektin düzeylerinde düşüş olduğunu belirtmişlerdir ve bu da OA hastalarında adiponektin düzeylerinde düşüklüğe sebep olabilecek faktörlerden biridir. Ancak korelasyon analizleri yapıldığında adiponektin düzeyleri ile yaş arasında korelasyon saptamadık. Ancak burada yaş ile RA hastalarında adiponektin düzeyi arasındaki ilişki hakkında yorum yapmak zor çünkü hastalar sadece 3 ay izlendiler, hastaların uzun süre takip edildiği bir çalışma bu konuda daha iyi yorum yapmamızı sağlayabilir.

Yapılan çalışmalarda (90) kadın erkek cinsiyetleri arasında adiponektin düzeylerinde farklılıkların olması nedeniyle hem RA grubunda hem de OA kontrol grubunda kadın ve erkek hastalar arasında adiponektin düzeyleri karşılaştırıldı. Ancak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında adiponektin düzeylerinin kadın-erkek arasında fark göstermediği saptandı. Bu durum tedavi öncesi ve sonrasında benzerdi. Ancak bu sonuç gerek RA, gerekse OA grubunda erkek hasta sayısının kadın hasta sayısından az olmasından kaynaklanmış olabilir. Kadın-erkek hasta sayılarının eşit ve daha fazla olduğu çalışma grupları oluşturulduğunda aradaki fark daha iyi değerlendirilebilir diye düşünmekteyiz.

OA hastalarının VKİ, hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası dönemde RA hastalarından yüksekti ve obeslerde adiponektin düzeylerinin zayıf bireylere göre daha düşük olduğu bilinmektedir (97). Dolayısıyla OA hastalarının adiponektin düzeylerinin düşük olması tahmin edilebilir bir sonuçtur. Biz de çalışmamızda OA hastalarının adiponektin düzeylerinin RA hastaları ile tedavi öncesi ve sonrası

dönemde benzer düzeylerde olduğunu saptadık. Belki de bu benzerliğin nedeni OA hastalarının VKİ'lerinin yüksek olması ve bu nedenle de adiponektin düzeylerinin düşük olmasıdır. Yani hasta grubunda inflamasyon, kontrol grubunda ise obezite nedeniyle adiponektin düzeyleri düşük saptanmış ve istatistiksel olarak 2 grubun değerleri benzer çıkmış olabilir. Ayrıca RA hastalarının 3. ayda VKİ'lerinde azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu da saptadık. Hastaların 3. ayda VKİ'de azalma ile birlikte adiponektin düzeylerinde artış olması obeslerde adiponektin düzeylerinin düşük olduğu literatür verileriyle örtüşmektedir.

İnsülin direnci (İD), bozulmuş glukoz ve insülin metabolizmasının bir sonucu olup aşırı kilo, abdominal yağ birikimi, dislipidemi ve HT ile ilişkilidir. Tip 2 DM hastalarında %80 oranında İD görülür ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilir. Adiponektin yağ dokusundan salınan, insülin duyarlılığını arttıran bir hormondur (101). Obezite ve diyabet üzerine yapılmış olan pek çok çalışma göstermiştir ki; Tip 2 DM, obezite, dislipidemi, insülin direnci, hiperinsülinemi, KAH gibi düşük dereceli sistemik inflamasyonla seyreden durumlar ile adiponektin arasında negatif bir korelasyon vardır (71,80,109,110). Bu araştırmaların sonuçlarında inflamasyon ile seyreden durumlardaki adiponektin düzeylerinin düşük olmasını; adiponektinin antiinflamatuvar özellikte bir sitokin olduğu görüşünü desteklemektedir. Romatoid artritli hastalarda insülin direnci, buna bağlı obezite ve koroner arter hastalıkları sık görülmektedir. RA hastalarında MI riski normal popülasyona kıyasla 2 kat artmıştır (111). Steroid kullanımı, inflamasyon ve bunların sonucu olarak görülen insülin direnci RA'da artmış mortaliden sorumlu tutulmaktadır (111). Steroid kullanımı ile insülin direnci gelişimine dair yayınlar mevcuttur (100). Ancak bahsi geçen çalışmada kullanılan steroid dozu bizim çalışmamızda kullanılanlardan oldukça yüksektir. Aynı yazarlar tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada ise bu duruma şöyle açıklık getirilmiştir; aktif hastalık sırasında kullanılan kısa süreli-düşük doz steroid tedavisinin RA hastalarında insülin direncine olumlu etkisi vardır (111). Çalışmamızda İD göstergesi olarak kullandığımız HOMA indeksi tedavi başlangıcında hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ( $p<0.001$ ) ancak bu fark tedavinin 3. ayında ortadan kalkmıştı ( $p=0.911$ ). Ayrıca HOMA indeksi ile adiponektin düzeyleri arasında tedavinin 3. ayında negatif korelasyon saptadık. Bu

sonuçlardan yola çıkarak adiponektin düzeylerindeki artışın insülin direncinde azalmaya yol açmış olabileceğini ya da DMARD (bizim çalışmamızda MTX) ve prednisolon tedavisinin hem insülin direncini azalttığı hem de adiponektin düzeyini arttırdığı söylenebilir. Literatürde de metotreksat, düşük doz steroid ve anti-TNF $\alpha$  tedavilerinin RA hastalarında insülin direnci üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair veriler vardır (111-113). Dolayısıyla RA hastalarında tedavi ile sağlanan adiponektin düzeyindeki artışın insülin direncinde azalmayı sağladığı sonucuna da varılabilir.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi RA hastalarında KAH ve MI riski artmıştır. Yüksek plazma adiponektin düzeylerinin ise düşük MI riski ile ilişkili olduğuna dair klinik ve deneysel veriler vardır (114,115). Çalışmamızın 3. ayında RA grubunda HDL düzeylerinin de adiponektine benzer şekilde artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. HDL'nin KAH'nda koruyucu rolü olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla adiponektinin HDL'yi arttırarak ta ileride görülebilecek KAH'dan korunmayı sağladığı sonucu çıkarılabilir.

Sonuç olarak, literatürden ve kendi çalışmamızdan elde edilen verilerin ışığında adiponektinin insülin duyarlılığını ve HDL düzeyini arttırıcı, anti-inflamatuar özellikleri olan, umut vaat eden bir tedavi hedefi olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı, hasta sayısının daha fazla, takip süresinin daha uzun olduğu klinik ve hatta deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

RA hastalarında adiponektin düzeyi ile inflamatuvar parametreler ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışmaya 65'i RA ve kontrol grubu olarak da 30 OA hastası olmak üzere toplam 95 hasta alındı.

1. Hasta grubunda çalışmaya alınan olguların 49'u (%75.4) kadın, 16'sı (%24.6) ise erkekti. Kontrol grubunun ise 28'i (%93.3) kadın iken 2'si (%6.7) erkekti.

2. RA hasta grubunun yaş ortalaması  $52.15 \pm 14.13$ , OA hasta grubunun yaş ortalaması ise  $59.87 \pm 10.04$  idi. OA grubu RA grubuna göre daha yaşlı idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.008$ ).

3. OA grubunun VKİ ile RA grubunun göre tedavi öncesi (0.ay) ve tedavi sonrası (3.ay) VKİ'leri karşılaştırıldığında, kontrol grubu değerleri her ikisinde de daha yüksekti (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.004$ ).

4. Tedavi öncesi akut faz yanıtı değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda sedimantasyon ve CRP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $<0.001$ ). Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi sonrası akut faz yanıtı değerleri karşılaştırıldığında sedimantasyon her iki grupta da normal sınırlarda idi ( $p=0.686$ ). CRP değerleri kıyaslandığında ise her iki grupta da normal sınırlarda olmasına rağmen hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ( $p=0.006$ ).

5. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında total kolesterol, LDL değerleri kontrol grubunda daha yüksek, HDL değeri ise daha düşük saptandı, trigliserit değerleri arasında ise fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $0.003$ ,  $<0.001$ ,  $0.164$ ). Tedavi sonrasında ise kontrol grubu ve hasta grubunun biyokimyasal parametreleri arasında fark yoktu.

6. RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası adiponektin düzeyleri ile osteoartritli hastaların adiponektin düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla  $p=0.540$ ,  $0.097$ ). Ancak RA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında 3. ay adiponektin düzeylerinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.032$ ).

7. İki grubun insülin direnci göstergesi olarak kullanılan HOMA değerleri kıyaslandığında hasta grubunun tedavi öncesi değerlerinin kontrol grubuna göre daha

yüksek olduğu saptanırken tedavi sonrası bu farkın ortadan kalktığı görüldü (sırasıyla  $p < 0.001$  ve  $0.911$ ).

8. RA hastalarında prednisolon ve MTX'in kombine tedavisi inflamasyonu azaltarak adiponektin düzeyini artırır ve insülin direncini azaltır.

9. Hasta ve kontrol grubunda kadın-erkek arasında adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında fark olmadığı saptandı (RA grubu için  $p = 0.513$  ve OA grubu için  $p = 0.664$ ). Ayrıca hasta grubundaki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınların adiponektin düzeyleri arasında da fark saptanmadı ( $p = 0.092$ ).

10. Hasta grubunda sedimentasyon değeri  $< 30$  ve  $\geq 30$  mm/sa olanların adiponektin değerleri karşılaştırıldığında 0.ayda ve 3. ayda fark olmadığı saptandı (sırasıyla  $p = 0.692$  ve  $0.222$ ).

11. RA grubunda CRP değeri  $< 2$  mg/dl ve  $\geq 2$  mg/dl olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası adiponektin düzeyleri kıyaslandığında fark olmadığı görüldü ( $p = 0.582, 0.393$ ).

12. Hasta grubunda HOMA değeri  $\leq 2.7$  ve  $> 2.7$  olanların adiponektin değerleri karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem de sonrasında fark olmadığı saptandı ( $p = 0.156, 0.283$ ).

13. Hasta grubunda VKİ değeri  $\leq 30$  ve  $> 30$  olanların adiponektin değerleri karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem de sonrasında fark olmadığı saptandı ( $p = 0.183, 0.062$ ).

14. Tedavi öncesi adiponektin düzeyi ile eklem dışı tutulum ve trigliserit düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Diğer parametreler ile adiponektin arası korelasyon saptanmadı.

15. Tedavi sonrası adiponektin düzeyi ile HOMA ve trigliserit düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:293-300
2. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin ve adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26(3): 439-451
3. Hekimoğlu A. Metabolik Sendromda adiponektin. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 4: 61-68
4. Firestein GS, Budd RC, Harris, Jr ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th Edition. Vol II. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 2009:1035-1087
5. Lipsky P. Rheumatoid Arthritis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald E, Fauci A, Jameson J, Kasper D, Hauser S, Longo D; 16th ed., McGraw-Hill,2005:1968-1977
6. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108
7. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2009; 373:659-72
8. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Research and Therapy* 2006; 8: 204
9. Lee MD. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11
10. Waldburger JM, Firestein GS. Epidemiology, pathology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: *Primer on the rheumatic disease*, Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH: 13th ed., Springer Science+Business Media, 2008:122-133
11. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of Disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;8:425-433



12. Sturrock RD. Update on pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International Congress Series* 2006;1295: 1-8
13. Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1296-303
14. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, Li W, Kern M, Batliwalla F, Lum RF, Massarotti E, Weisman M, Bombardier C, Remmers EF, Kastner DL, Seldin MF, Criswell LA, Gregersen PK. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(12): 3813-8
15. Ding B, Padyukov L, Lundström E, Seielstad M, Plenge RM, Oksenberg JR, Gregersen PK, Alfredsson L, Klareskog L. Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1): 30-8
16. Yamada R, Yamamoto K. Mechanism of Disease: genetics of rheumatoid arthritis-ethnic differences in disease-associated genes. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;11:644-651
17. Klareskog L, Forsum U, Scheynius A, Kabelitz D, Wigzell H. Evidence in support of a self-perpetuating HLA-DR-dependent delayed-type cell reaction in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3632-36
18. Gregersen PK. Susceptibility genes for rheumatoid arthritis, a rapidly expanding harvest. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010; 68(3):179-82
19. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterising the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43:30-37
20. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21(3): 279-283

21. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-1835
22. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835-841
23. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R133
24. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1069-1074
25. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Immunology* 2006, 18:650-655
26. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, Spencer J, Pitzalis C. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med* 2009;6:e1
27. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 1898-1906
28. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:246-253
29. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognising a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000,43:155-163

30. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005, 7: 949-958
31. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1744-1749
32. Kastborn A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA Project). *Ann Rheum Dis* 2004, 63:1085-1089
33. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2741-2749
34. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vanderbroucke JP, Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 380-386
35. Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, van Venrooij WJ, Klareskog L, Zendman AJ, Harris HE. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity. *Arthritis Res Ther* 2005, 7: R458-R467
36. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravallese EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 45(9):1068-76
37. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; 16: 449-57

38. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 427-78
39. McCachren SS, Haynes BF, Niedel JE. Localisation of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry. *J Clin Immunol* 1990; 10: 19-27
40. Gravallesse EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH. In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1076-84
41. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit kliniği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(5)
42. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):361-4
43. İliçin G, Biberoglu S, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Plevra hastalıkları. *Metintaş M. İkinci baskı 2003. Cilt 1:866-891*
44. Imeryüz N, Yazici H, Koçak H, Erk M, Ozder A, Karcier SM, Ozkan M, Ongen G, Yurdakul S, Ozdoğan H. Pericardial and pulmonary involvement in rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 239-43
45. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324
46. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

- Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81
47. Bulucu Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32: 211-217
  48. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity:rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-389
  49. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ, Wilkinson CW, Frayo RS, Cummings DE, Schwartz MW. Physiological regulation of hypothalamic interleukin-1 beta expression by leptin and glucocorticoids: implications for energy homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: 1107-1113
  50. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, Jacobs DR Jr. Serum adiponectin in young adults-interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14: 492-498
  51. Vaiopoulos GA, Marinou K, Christodoulides C, Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol.* 2011 Sep 8. [Epub ahead of print]
  52. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6
  53. Özkan Y, Koca SS, Gencer V, Özalp G, Dönder E. Hipertansif olgularda azalmış serum adiponektin düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25: 519-524
  54. Sowers JR. Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin. *Clinical Cornerstone* 2008;9:32-40
  55. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86(5):1930-5.

56. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 3815-3819
57. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50
58. Lee S-W, Kim J-H, Park M-C, Park Y-B, Lee S-K. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008; 37:260-268
59. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301
60. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380(1-2):24-30.
61. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674
62. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwarra I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y, Ogawa H. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 2003;89(6):667
63. Berg HA, Scherer EP. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-949

64. Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, Lam KS, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:361-74.
65. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, Funahashi T, Takata M, Temaru R, Sato A, Yamazaki K, Nakamura N, Kobayashi M. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res*. 2005;97(12):1245-52.
66. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-63
67. Pischon T, Girman CH, Hotamisligil SH, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-1737
68. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2563-2568
69. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33
70. Antonio de Luis D, Aller R, Izaola O, Conde R, Sagrado MG. The ratio of adiponectin to HOMA as an index of metabolic syndrome in obese women. *Ann Nutr Metab* 2011; 58:301-306
71. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Muraguchi M, Ohmoto Y, Makaura T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1595-1599
72. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human

- visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102-1107
73. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001;50:1126-1133
  74. Klein-Wieringa IR, van der Linden MP, Knevel R, Kwekkeboom JC, van Beelen E, Huizinga TW, van der Helm-van Mil A, Kloppenburg M, Toes RE, Ioan-Facsinay A. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2567-74
  75. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003;52:268-76
  76. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):780-6
  77. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J*. 2009;425:41-52.
  78. Clarke KJ, Zhong Q, Schwartz DD, Coleman ES, Kempainen RJ, Judd RL. Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312:945-949
  79. Wellen KF, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1785-8
  80. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived



hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7:941-946

81. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947-53
82. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, Nawrocki AR, Rajala MW, Parlow AF, Cheeseboro L, Ding YY, Russell RG, Lindemann D, Hartley A, Baker GR, Obici S, Deshaies Y, Ludgate M, Rossetti L, Scherer PE. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2004;145(1):367-383
83. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;52:1884-1888
84. Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS-28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:637-41
85. Kellgren JH, Lawrence JS. The epidemiology of chronic rheumatism: atlas of standard radiographic, Vol.2. Oxford: Blackwell Scientific, 1963.
86. Claessens AA, Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee? *Ann Rheum Dis*. 1990;49(10):771-4.
87. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350:503-509.
88. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):24-9.

89. Cansu B, Cansu DU, Kaşifoğlu T, Gülbas Z, Korkmaz C. Disease-modifying antirheumatic drugs increase serum adiponectin levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):14-7.
90. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006; 35(5-6):247-52.
91. Alkady EAM, Ahmed HM, Tag L, Abdou MA. Serum and synovial adiponectin, resistin, and visfatin levels in rheumatoid arthritis patients. *Z Rheumatol*. 2011 Sep;70(7):602-8.
92. Ebina k, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K, Matsuda M, Maeda K, Nakamura T, Ochi T, Shimomura I, Yoshikawa H, Hashimoto J. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol*. 2009, 28:445-451.
93. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1198-201.
94. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, Paul G, Distler J, Gay S, Schölmerich J, Neumann E, Müller-Ladner U. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol*. 2006;176(7):4468-78.
95. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. *J Immunol*. 2007 ;179(8):5483-92.
96. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kanoko K, Kusunoki Y, Endo H, Hasunuma T, Kawai S. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2011, 50:269-275.
97. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jørgensen A, Tarp U, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Hornung N, Poulsen JH, Flyvbjerg A,

- Stengaard-Pedersen K. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol.* 2009;36(9):1885-91.
98. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(3):1084-9.
99. Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(3):339-44.
100. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(5):867-74.
101. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, Makino H. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.
102. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):100-5.
103. Leth H, Andersen KK, Frystyk J, Tarnow L, Rossing P, Parving HH, Flyvbjerg A. Elevated levels of high-molecular-weight adiponectin in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3186-91.
104. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Wrede C, Buechler C. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol.* 2006;79(4):803-8.
105. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Broch M, Estepa A, Megia A, Soler J, Simón I, Richart C, Gómez JM. Distribution and determinants of adiponectin,

- resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):329-35.
106. Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, Chae JS, Kim JY, Park S, Ahn CM, Jang Y, Lee JH. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta*. 2008;389(1-2):45-50.
  107. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):91-8.
  108. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS, Egan JM, Elahi D. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2383-8.
  109. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83
  110. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2764-9
  111. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765-75.
  112. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res*. 2002;4(6): 12.
  113. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:153-9.

114. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-7
115. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):326-30.

