T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM OMENTİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk Yusuf ŞENER

İÇ HASTALIKLARI A.D.

KOCAELİ

2012

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM OMENTİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Selçuk Yusuf ŞENER

İÇ HASTALIKLARI A.D.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe ÇEFLE

İç Hastalıkları A.D. Başkanı: Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

KOCAELİ

2012

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçimimde, tezimin hazırlanmasında yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam sayın *Prof. Dr. Ayşe Çefle'ye*

İç hastalıkları asistanlığı eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli olan *Prof. Dr. Ahmet Yılmaz, Prof. Dr. Itır Yeğenağa, Prof Dr. Berrin Çetinarslan, Prof Dr. Sadettin Hülagü, Prof. Dr. Ömer Şentürk, , Prof. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu, Prof. Dr. Zeynep Cantürk, , Prof. Dr. Betül Kalender, Prof. Dr. İlhan Tarkun, Prof. Dr. Kazım Uygun ve Doç.Dr. Erkan Dervişoğlu, Doç. Dr. Altay Çelebi , Yrd.Doç.Dr. Pınar Tarkun, , Yrd.Doç. Dr. Elif Birtaş Ateşoğlu'na;*

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca maddi ve manevi her konuda desteklerini esirgemeyen *aileme, değerli eşime, tüm doktor, hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma* ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Selçuk Yusuf ŞENER

Kocaeli, 2012

SİMGELER VE KISALTMALAR

RA : Romatoid artrit

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein

PAI : Plasminojen aktivatör protein

NF-*K*B: Nükleer faktör K-light-chain-enhancer of aktivated B cell

CRP: C-reaktif protein

PCOS: Polikistik over sendromu

DHEA: Dehidroepiandrosteron

AS: Ankilozan spondilit

SLE: Sistemik lupus eritematozus

PMR: Polimyaljia romatika

ACPA: Anti-sitrülinli protein antikorları

CCP: Siklik sitrülinli peptit

TLRs: Toll-like receptors

EBV: Epstein Barr virüsü

HTLV-1: Human T- lenfotropik virüs tip 1

DMARD: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar

TGF-β: Trombosit büyüme faktörü beta

CTLA-4: Ortak T lenfosit antijeni 4

IFN-γ: İnterferon-gama

IL-4: İnterlölin-4

IL-17: İnterlökin-17

C3a-5a: Kompleman faktör 3a-5a

PIF: Proksimal interfalangeal

DIF: Distal interfalangeal

MKF: Metakarpofalengeal

MTF: Metatarsofalengeal

C1-2: Servikal omurga 1-2

RF: Romatoid faktör

IgG: İmmunoglobulin G

MR: Manyetik rezonans

USG: Ultrasonografi

ACR: Amerikan romatoloji derneği

ANA: Anti-nükleer antikorlar

Anti-dsDNA: Çift sarmal DNA antikoru

U1-RNP: Ribonükleoprotein

ANCA: Anti-nötrofil stoplazmik antikor

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

Cox-2: Siklooksijenaz-2

DM: Diyabetes mellitus

VKİ: Vücut kitle indeksi

DAS 28: Hastalık aktivite skoru

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein

KVH: Kardiovasküler hastalık

KAH: Koroner arter hastalığı

PBEF: Pre–B cell colony-enhancing factor

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

hs CRP: Yüksek duyarlı CRP

EULAR: European League Against Rheumatism

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. RA'nın eklem dışı bulguları.....14

Tablo 2. RF pozitif(+) olan diğer hastalıklar ...……..…….……....16

Tablo 3. 1987 ACR RA sınıflandırma kriterleri……..……..…19

Tablo 4. ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterleri……..…..…..20

Tablo 5. RA'da kötü prognoz kriterleri …….……..…… 24

Tablo 6. EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite baremleri ve yanıt değerlendirmeleri ……...25

Tablo 7. RA tedavisinin optimum olabilmesi için öneriler……..…..26

Tablo 8. Adipoz dokudan sentezlenen ve salınan bioaktif moleküller …….……33

Tablo 9. Adipokinlerin temel özellikleri ……..……..……34

Tablo 10. RA ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal verileri…….41

Tablo 11. RA grubundaki serum omentin-1 düzeyinin ve inflamasyon belirteçlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ……..42

Tablo 12. Aktif RA, remisyonda RA ve kontrol grubu demografik ve biyokimyasal verileri ……44

Tablo 13. Aktif RA, remisyonda RA ve kontrol gruplarındaki serum omentin-1 düzeyinin ve diğer aktivite parametrelerinin karşılaştırılması……45

Tablo 14. Omentin-1 düzeyinin demografik veriler ve diğer biyokimyasal veriler ile korelasyonu…….46

Tablo 15. Omentin-1 düzeyinin inflamasyon parametreleri ile korelasyonu…….46

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Beyaz yağ dokusundan salınan sitokinler/adipokinler ve rol aldıkları hastalıklar……33

Şekil 2. RA da adipokinler……..37

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 1. RA ve kontrol grubunda omentin-1 düzeyleri.....43
Grafik 2. Aktif RA, remisyonda RA ve kontrol grubunda omentin-1 düzeyleri.....45
Grafik 3. Omentin-1 düzeyinin CRP ile korelasyonu.....47
Grafik 4. Omentin-1 düzeynin hs-CRP ile korelasyonu.....47
Grafik 5. Omentin-1 düzeyinin eritrosit sedimantasyon hızı ile korelasyonu ……..48
Grafik 6. Omentin-1 düzeyinin DAS-28 skoru ile korelasyonu.....48

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO.

1. GİRİŞ VE AMAÇ……1
2. GENEL BİLGİLER……...3
   - 2.1 Romatoid artrit…..……3
   - 2.2 Etyoloji…….3
   - 2.3 Patogenez…….7
   - 2.4 Klinik özellikler……..11
   - 2.5 Laboratuar bulguları……...16
   - 2.6 Görüntüleme……...17
   - 2.7 Tanı…….19
   - 2.8 Ayırıcı tanı…….. 20
   - 2.9 Prognoz……23
   - 2.10 Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi……24
   - 2.11 Tedavi……26
   - 2.2 Adipokinler, inflamasyon ve RA……...32
   - 2.3 Omentin……...37
3. GEREÇ VE YÖNTEM……39
4. BULGULAR……41
5. TARTIŞMA……49
6. KAYNAKLAR……54

ÖZET

AMAÇ: Romatoid artrit kronik otoimmun inflamatuar bir hastalıktır. Patogenezinde İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi çeşitli pro-inflamatuar sitokinler rol oynamaktadır. Omentin, birincil olarak visseral yağ dokusundan üretilen yeni tanımlanan bir adipokindir. İnsülin duyarlılığını arttırıcı etkisinin yanı sıra, inflamasyonla da ilişkisi olduğu yönünde bulgular artmaktadır. Bu çalışmada, inflamatuar bir hastalık olan RA'da serum omentin-1 düzeyi ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya ACR-EULAR 2010 kriterlerini karşılayan 57 RA hastası ve 25 sağlıklı gönüllü alındı. RA grubunda hastalık aktivitesi hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28) ile belirlendi. DAS-28 skoru kullanılarak RA hastaları aktif RA (26 hasta) ve remisyonda RA (31 hasta) grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Açlık kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), yüksek duyarlı CRP (hs CRP), hemoglobin A1c (HbA1c) rutin laboratuar metodlarıyla aynı gün çalışıldı. Serum omentin-1 düzeyleri Adipo Bioscience, Inc. (Santa Clara, CA, USA) kiti kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

BULGULAR: RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, VKİ, bel çevresi, hemoglobin, trombosit sayısı, LDL kolesterol düzeyi, trigliserit düzeyi gibi parametrelerde istatistiksel olarak fark yoktu. Romatoid artritli hastalarla kontrol grubu arasında ESH açısından anlamlı fark gözlenmezken (p=0.567), serum CRP, hs-CRP düzeyleri RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla p=0.013, p= 0.040). RA ve kontrol grubu arasında serum omentin-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.326). Aktif RA, remsiyonda RA ve kontrol grubu arasında inflamatuar belirteçler olan ESH, CRP, hs-CRP ve hastalık aktivite skoru olan DAS-28 açısından anlamlı fark bulundu. Serum omentin-1 düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.370). Ayrıca, Omentin-1 düzeyleri ile ESH, CRP, hs CRP, DAS-28 skoru, HDL, LDL, Trigliserit, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) arasında korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA: Literatürde serum omentin-1 düzeyinin inflamasyonla ilişkisini destekleyen yayınlar olmakla birlikte, bizim çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre inflamasyonla serum omentin-1 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

ABSTRACT

OBJECTİVE: Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease. A variety of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Omentin, a newly defined adipokine produced by primarily visceral fat. Evidences related to its relationship with inflammation increase, as well as the effect of increasing insulin sensitivity. In this study, our objective is to evaluate omentin-1 levels in serum in RA which is an inflammatory disease, and investigate its relationship with disease activity.

PATİENTS AND METHODS: For the study, 57 RA patients diagnosed according to the ACR-EULAR 2010 criteria and 25 healthy volunteers were included. Disease activity were determined by the disease activity score-28 (DAS-28) in RA group. By using the DAS-28 score, patients is divided into two groups such as Active RA patients (26 patients) and RA in remission (31 patients). Fasting blood glucose, lipid profile, liver and kidney function tests, complete blood count, ESR, CRP, hs CRP, HbA1c are studied on the same day with routine laboratory methods. Omentin-1 was measured using the ELİSA kit Adipo Bioscience, Inc. (Santa Clara, CA, USA).

RESULTS: There is no statistically difference between patients with RA and control groups on such parameters as gender, age, BMI, waist circumference, hemoglobin, platelet count, LDL cholesterol level, triglyceride level. There is no significant difference between patients with rheumatoid arthritis and control group in terms of ESR, but (p = 0567), serum CRP, hs CRP levels are higher in RA patients than in controls (respectively = 0.013, p = 0.040). Omentin-1 levels in serum of RA and control groups are not statistically significant (p = 0.326). Statistically significant difference is found among active RA, remission RA and control groups in terms of sedimentation being inflammatory markers, CRP, hs CRP, and the DAS-28 being disease activity score. Omentin-1 levels in serum are not significantly different between groups (p = 0370). In addition, there is no any correlation among Omentin-1 levels, ESR, CRP, hs CRP, DAS-28 score, HDL, LDL, triglyceride, age, BMI.

DISCUSSION: Although there are some publications in the literature supporting the association between serum omentin-1 level and inflammation, according to the findings of our study, the level of inflammation is not related to omentin-1 levels in serum.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) simetrik sinovit ve ilerleyici eklem hasarı ile karakterize olan kronik otoimmun inflamatuar sistemik bir hastalıktır. Romatoid artritin kesin nedeni bilinmemekle birlikte patogenezinde İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi çeşitli pro-inflamatuar sitokinler rol oynamaktadır (1-3).

Adipoz doku, hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre beyaz ve kahverengi yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Adipoz dokunun enerji depolama gibi bilinen etkilerinin yanında ;son yıllarda adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküller (adipokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir (4). Araştırmalar sonunda adiponektin, resistin, visfatin, apelin, vaspin, hepsidin, TNF-α, kemerin, omentin, monosit kemoatraktan protein (MCP-1), plasminojen aktivatör protein (PAI) gibi çok sayıda adipokin tanımlanmıştır (5,6).

Adipositlerin IL-6, TNF-α, kompleman faktörleri, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri gibi inflame artritlerin patofizyolojisi ile ilgili proinflamatuar faktörleri aktif olarak sekrete ettiğine dair kanıtlar artmaktadır (7-9). Üstelik, adipokinler; doğal immun sistemi ve inflamasyonu aktif olarak düzenleyebilir (10,11).

Omentin; 313 aminoasitten oluşan ve birincil olarak visseral yağ dokusundan üretilen yeni bir adipokindir (12). Laboratuar çalışmalarında omentinin insülinin etkisini dolayısıyla adipositlere glukoz geçişini arttırdığı gösterilmiştir. Omentin ayrıca insülin duyarlılığını da arttırır (12).

Omentinin inflamasyonla ilişkisinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin, Crohn hastalığında omentin m-RNA salınımının azaldığı ve bunun transmural intestinal inflamasyon patogenezinde önemli olabileceği gösterilmiştir (13). RA'lı hastaların sinovyal sıvısında omentin seviyesi azalmıştır (14). İnsan endotel hücrelerinde TNF-α'nın indüklediği nükleer faktör K-light-chain-enhanced of aktivated B cell (NF-*K*B) ve C-reaktif protein (CRP) aktivasyonu omentinin etkisi ile anlamlı olarak düşmüştür, polikistik over sendromlu (PCOS) insülin dirençli ve

obez bayanlarda metformin tedavisi sonrası CRP seviyelerindeki değişiklik serum omentin-1 düzeyindeki değişikliğin bir göstergesidir (15). Juvenil idiopatik artritli hastalarda kontrol grubuna göre serum omentin-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur, ayrıca aktif eklem sayısı ile omentin düzeyi arasında korelasyon mevcuttur (16).

Bu çalışmada, otoimmun inflamatuar bir hastalık olan RA'da serum omentin-1 düzeyi ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT

2.1.1 TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

RA, simetrik eroziv sinovit ile karakterize, ilerleyici deformitelere yol açabilen, kronik inflamatuar sistemik bir hastalıktır. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogenezde genetik, çevresel, bakteriyel, viral ve immunolojik faktörler üzerinde durulmaktadır (17,18). RA'nın temel kliniği el ve ayakların küçük eklemlerinde simetrik poliartrit yapmasıdır. Diğer sinovyal eklemleri de tutabilir. Eklem tutulumunun yanında kilo kaybı, ateş, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlara ve sistemik tutuluma neden olabilir. Hastalığın seyri hafif formdan progresif hastalığa kadar değişkenlik gösterir (19).

Dünya genelinde prevalansı %0.8 (farklı toplumlarda sıklığı %0.3-2.1 arasında bildirilmiş) olarak tahmin edilmektedir. Tüm toplumlarda görülebilmektedir ve kadınlarda (oranı 2/1-4/1 arasında değişiyor) daha sık görülmektedir. Hastalık başlangıç yaşı sıklıkla 35-50 yaş arası olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir (20-22).

2.1.2 ETYOLOJİ

RA'nın nedeni bilinmemektedir, ancak bir çok olası neden tespit edilmiştir. Benzersiz özellikler gösteren popülasyonların RA'ya eğilimi önemli etyolojik ipuçları öne sürmüştür. Örnek olarak eski çağlardaki iskelet bozukluklarının belli bir coğrafi bölgede toplanması çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (23). Çevresel faktörlere ek olarak hormonal, genetik, enfeksiyöz ve diğer değişkenler de katkıda bulunmaktadır.

Cinsiyet faktörü

Cinsiyete özgü faktörlerin RA'ya duyarlılığı nasıl etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Belki de östrojen hormonunun bağışıklık sistemi üzerine uyarıcı etkisi nedeni ile erkeklere oranla kadınlarda 2-3 kat daha sık görülmektedir. Östrojen, baskılayıcı T hücre fonksiyonunu inhibe eder, yardımcı T hücre fonksiyonunu arttırır (24). Buna ilave olarak sinovyal hücrelerde ve hafıza T hücrelerinde östrojen

reseptörü bulunmaktadır ve bir reseptör polimorfizminin hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (25).

Doğum yapmamış olmak RA riskini arttırmaktadır, hamileliğin son üç aylık döneminde genellikle remisyona girer ama postpartum dönemde alevlenir, 1 yıl ve daha uzun süreli anne sütü ile RA riski azalabilir (26).

RA' lı erkeklerde normalden daha düşük testosteron seviyesi vardır. 104 RA' lı erkek ve 99 sağlıklı erkeğin karşılaştırıldığı bir çalışmada; hipogonadal testosteron seviyelerinin hastalarda anlamlı oranda fazla olduğu bulunmuş (%32,%7 sırasıyla) (27). RA'lı erkek hastalarda glukokortikoid tedavisi ile ilgisi olmayan düşük dehidroepiandrosteron (DHEA) ve yüksek östrodiol konsantrasyonları saptanmıştır (28). Hormon düzeyindeki bu değişikliklerin yalnız kronik inflamasyon sonucunda olup olmadığı veya erkeklerdeki anormal testosteron ve östrojen düzeylerinin RA riskini arttırıp arttırmadığı bilinmemektedir.

Erkek cinsiyetin hastalık fenotipini etkilediği görülmektedir. Kadın RA'lı hastalar ile karşılaştırıldığında erkek hastalarda RF pozitifliği daha geç oluşmakta ve daha yüksek ACPA (anti-sitrülinli protein antikorları) titreleri bulunmaktadır. Erkek hastalarda ayrıca sigara içme öyküsü ve ortak epitop kopyalarına sahip olma olasılığı daha fazladır.

Genetik yatkınlık

RA'nın genetik risk faktörleri ile ilgili oldukça veri bulunmaktadır.

a-İKİZ VE KARDEŞ ÇALIŞMALARI: İkiz ve kardeş çalışmaları RA'ya yatkınlıkta genetik faktörlerin etkisini göstermektedir. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre RA gelişiminde daha yüksek bir uyum bulunmaktadır. Tek yumurta ikizlerindeki oran %12-15 arasında iken çift yumurta ikizlerinde %3.5 saptanmıştır (29,30). Ayrıca RA' lı hastaların yakınlarında ankilozan spondilit (AS), skleroderma, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), Hashimoto tiroiditi, sarkoidoz, psöriazis, Wegener granulomatozu, astım ve polimyaljia romatika (PMR) sıklığı artmıştır (31). Diğer veriler şiddetli hastalık durumunda kardeş uyum oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir, dolayısıyla aynı bireyde birçok çevresel ve genetik faktörün RA gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu ve benzeri verilere göre RA gelişme riskinde genetik faktörlerin rolünün % 55-65 arasında olduğu tahmin edilmektedir (32).

b-HLA ve HLA dışı YATKINLIK GENLERİ: RA için risk faktörü olan genler ile diğer otoimmun hastalıklar olan SLE, inflamatuar barsak hastalığı, multiple skleroz ve AS için risk faktörü olan genler arasında önemli ölçüde örtüşme tanımlanmıştır (33). Fc gama reseptör alleli, beta2-adrenerjik reseptör polimorfizmi, sitokrom P450 subtipi 1A2' nin düşük uyarılabilir alleli RA ile ilişkili yeni tanımlanmış genetik belirteçlerdir (34). Genetik yatkınlık ile RA arasındaki en sağlam ilişki; hastalık ile ortak epitop (shared epitope) olarak da bilinen HLA-DR B-zincirinin üçüncü çok değişken bölgesindeki bir epitop arasındaki ilişkidir (35). Bu dizi DR4 ve DR14 ve bazı DR1 B-zincirinde bulunmuştur. RA ile kuvvetli ilişkili DR4 B-dizileri olan DRB 0401, DRB 0404, DRB 0101 ve DRB 1402 dir. Bu bulgular Koreliler, Hintliler, İsrailli Yahudiler ve kuzey Avrupalılar gibi bir çok grupta gösterilmesine rağmen tüm popülasyonlar için geçerli görünmemektedir. Afrikan-Amerikanlarda hastalığın şiddetine ve hastalığa yatkınlığına halen tanımlanmamış bir çok genetik risk faktörünün katkıda bulunduğu görülmektedir.

c-DİĞER GENETİK POLİMORFİZMLER: Mikrosatellitler ve tek nükleotid polimorfizmleri yaygın bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Örneğin TNF-α promotor bölgesinin polimorfizmi RA ile ilişkili bulunmuştur ve diğerleri TNF-α inhibitörlerine tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkilidir. Anti-TNF tedavisine yanıt ile PTPRC gen lokusundaki (CD45) RA risk aleli arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (36,37). Birkaç farklı popülasyonda T hücrelerindeki intraselüler sinyal iletimini kodlayan protein tirozin fosfotaz N22 (PTPN22) genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile RA riskinde artış görülmüştür (38). Birkaç anahtar sitokinin indüklediği sinyal iletimine neden olan transkripsiyon faktörünü kodlayan STAT4'ün RA ve SLE için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir, bu otoimmun hastalıklar için ortak bir yol olduğunu düşündürmüştür (39). T hücre aktivasyonu ve NF-*K*B yolağı ile ilişkili nükleotid polimorfizmi de RA ile bağlantılıdır (40).

Sigara

Sigara içimi, özellikle ortak epitopu olan bireylerde RA gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür (41). Sigaranın etkisi 370 000 kadından oluşan bir retrospektif çalışmada incelenmiş, hiç sigara içmemiş olanlarla karşılaştırılmış ve rölatif risk 1.4 bulunmuştur (42). Çok değişkenli analizlerde sigara içme süresi ile hastalık arasında anlamlı ilişki vardır (43).

Hastalığa yatkınlığı arttırmasının yanı sıra, sigara hastalığın şiddeti için de risk faktörü olabilir. Hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında 25 paket/yıl veya daha fazla sigara içenlerde seropozitivitenin, nodülün veya erozyonların görülme olasılığı daha fazladır (44,45).

Danimarka'dan yayınlanan bir vaka-kontrol çalışmasında; 515 RA hastası ile 533 kontrol grubunda genetik, çevresel faktörler ve inflamasyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (46). Bu çalışmada, sigara içiminin ortak epitop taşıyıcıları arasında ACPA ile ilişkili tüm RA hastalarının %36 sını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, ortak epitop taşıyan bireylerde ACPA pozitif RA riski artmakla birlikte, ACPA negatif RA riski artmamaktadır. Gen ve çevrenin güçlü etkileri gözlenmiştir; ortak epitopu homozigot olan ağır sigara ve kahve içen ve oral kontraseptif kullanan bireylerde ACPA pozitif RA riski artmaktadır, Obezitenin ACPA negatif RA gelişimi ile ilişkilisi bulunmuştur (47).

Enfeksiyon

Genetik ve çevresel risk faktörleri hastalığa yatkınlığı saptamada önemli olmasına rağmen, hastalığın nedenini ortaya koymada yeterli değildir, hastalığı tetikleyen ek faktörlerin olması gerekmektedir.

Enfeksiyonun RA'da tetikleyen bir faktör olabileceğinden şüphelenilmiştir. Proteus mirabilis, mikoplasma türleri, poromonas gingivalis gibi bakterilerden şüphelenilmiş, fakat yoğun çalışmalara rağmen bakteriyel enfeksiyonun RA'ya katkıda bulunduğuna dair kanıt bulunamamıştır (48-53). Virüsler araştırmalar için aktif bir sahadır. İnfeksiyon ajanlarının Toll-like receptors (TLRs) ve inflamasome kompleks gibi birkaç hücresel mekanizma ile inflamasyonu tetikleyeceği belirtilmiştir (54-57).

Porphyromonas gingivalis: Periodontal hastalığın bir dizi çalışmada RA ile ilişkisi gösterilmiş (58-63), ve hastalık aktivitesi ile korelasyonu saptanmıştır (58-63). Periodontitisin patogenezinde ana etken ajan P.gingivalistir. Ortak epitop varlığında P.gingvalis ACPA ve RA ile ilişkilidir.

Epstein Barr virüsü (EBV)**:** EBV romatoid faktörün de salındığı B lenfositlerin bir aktivatörüdür. RA'lı hastalarda EBV'ye, Brusella ovise ve QKRAA sekansı içeren Laktobasillus lactis antijenine karşı artmış bir selüler ve humoral immun yanıt vardır (64). RA hastalarında artmış viral yük olabilir, Bu durum 84 RA hastasının 69 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışma ile desteklendi

(65). RA hastalarında EBV DNA yükü 10 kat artmıştır ve zaman için sabit kalmıştır ve DMARD tedavisi ile değişmemiştir.

Retrovirüsler: Bu virüslerin kronik inflamasyon ve proliferatif sinovit oluşması için gerekli mekanizmaları sağlamasından bu yana retrovirüsler için RA'nın bir nedeni ve hızlandırıcı bir faktörü olma durumu giderek artmaktadır. Bir retrovirüs, T hücreleri ve belki de kendi salgıladığı süperantijenler yoluyla RA gelişimine katkıda bulunabilir. Human T- lenfotropik virüs tip 1(HTLV-1), erişkinde T hücreli lösemi-lenfoma etyolojisidir ve birkaç çalışmada RA ve inflamatuar artropati ile ilişkisi gösterilmiştir (66,67) fakat diğer çaşılmalar bunu desteklememiştir. Hafif bir predispozan faktör olabilir.

2.1.3 PATOGENEZ

Mikrovasküler hasar ve sinovyal hücre sayısındaki artış, romatoid sinovitte ilk lezyon olarak görülmektedir. Başlatan faktör bilinmemektedir. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile sinovyal hücre artışı birlikte görülmektedir. Klinik semptomlar başlamadan önce perivasküler infiltrasyon ağırlıklı olarak myeloid seriden oluşmakta iken semptomatik artritte genellikle T hücreler bulunmaktadır. Hücre sayısı semptomlarla ilişkili görünmemektedir. Süreç devam ederken sinovyum ödematöz hale gelir ve eklem boşluğuna villöz çıkıntılar şeklinde uzanır.

Işık mikroskopisi, sinovyal hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziyi, mikrovasküler hasarı, trombozisi ve neovaskülerizasyonu içeren fokal veya segmental vasküler değişiklikler ile ödem; küçük kan damarları çevresinde toplanmış mononükleer hücre infiltrasyonu gibi karakteristik özellikleri gösterir. Romatoid sinovyumun endotel hücreleri sitokin geçişini kolaylaştıran geniş endotelyal venül görünümüne sahiptir. Romatoid sinovyum endotel hücreleri çeşitli adezyon moleküllerini fazla miktarda salar. Bu patolojik görünüm RA için tipik olmasına rağmen, aynı zamanda çeşitli kronik inflamatuar artritlerlerde de görülebilir. Mononükleer hücre birikimi çeşitli kompozisyon ve büyüklükte olabilir. Baskın hücre infiltrasyonu T lenfosittir. CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücrelerine göre baskındır ve HLA-DR+ makrofajlar ve dentritik hücrelerin yakınında bulunurlar. Romatoid sinovyumdaki T hücrelerinin çoğu, postkapiller venül çevresinde toplanan CD4+ hafıza T hücrelerinden oluşmuştur. CD+8 T hücreleri doku boyunca

dağılmıştır. Her ikisi de erken aktivasyon antijeni olan CD69 salgılar. T hücre birikiminin yanı sıra romatoid sinovit değişen sayıda antikor üreten plasma hücresi ve B hücre infiltrasyonuyla da karakterizedir. İlerlemiş hastalıkta, sinovyumda sekonder lenfoid organların merkezine benzer yapılar gözlenebilir, ama bu gözlemler sadece küçük bir hasta grubunda saptanmıştır. Poliklonal immunoglobulin ve romatoid faktör antikoru sinovyal dokuda üretilir ve immun kompleksin lokal olarak oluşmasına yol açar. Sinovyal doku bileşenlerine karşı oluşan antikorlar da inflamasyona katkıda bulunur. Son çalışmalar sinovyum içinde üretilen ACPA'nın RA sinovitine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Romatoid sinovyumda aktive mast hücrelerinin sayısı da artmıştır. Granül içeriğinin lokal olarak salınması inflamasyona katkıda bulunabilir. Son olarak , RA'daki sinovyal fibroblastların, eklem matriks yapısını bozan kollojenaz ve katepsinler gibi enzimleri üretmesi bu hücrelerin aktivasyonunun bir delilidir. Bu aktif fibroblastlar özellikle kemik ve kıkırdak ara yüzünde ve döşeyici epitelde baskındır. Osteoklastlar da erozyon bölgelerinde yaygındır. Aktive mezenkimal hücreler kemik iliğinde bulunanlara benzer şekilde romatoid sinovyumda da bulunabilir.

Romatoid sinovyum fibroblastlar, makrofajlar ve aktive lenfositler tarafından sekrete edilen bir dizi ürün ile karakterize edilir. Lokal olarak üretilen bu sitokin ve kemokinler, RA'nın bir çok klinik ve patolojik bulgusunu açıklıyor gibi görünüyor. Bu efektör moleküller T lenfositlerden, aktive myeloid hücrelerden ve fibroblast ve endotelyal hücre gibi sinovyum hücrelerinden türetilir. Bu kemokin ve sitokinlerin aktivitesi; RA'nın sistemik bulgularını, kemik ve kıkırdak hasarını, sinovyal proliferasyonu, sinovyal sıvı ve sinovyal doku inflamasyonunu da içeren romatoid sinovitin bir çok özelliklerini açıklıyor görünmektedir. Ek olarak efektör moleküllerin üretimi inflamasyonun yayılmasını sağlarken, TGF-β 002D gibi inflamasyonu yavaşlatıcı sitokinler de salgılanmaktadır ve bunlar T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, B hücre diferansiasyonu, inflamasyon bölgesine hücre göçünü inhibe etmektedir. Bu bulgular; RA gelişiminin, başlangıcı bilinememesine rağmen immunolojik olarak oluşan bir olay olduğunu desteklemektedir. Bir görüşe göre inflamatuar süreç sinovyumdaki CD4+ T hücreleri tarafından yönetilir.

Romatoid sinovyum içinde, CD4+ T hücreleri ağırlıklı olarak proinflamatuar sitokin (interferon-gama) üreten TH1 benzeri efektör hücreye farklılaşır ve anti-

inflamatuar sitokin (IL-4) üreten TH-2 benzeri hücreye farklılaşmada eksiklik olur. IL-4 ün regülatuar etkisinin yokluğunda, sürekli salınan IFN gama'nın bir sonucu olarak proinflamatuar sitokinler (IL-1) ve TNF'i salgılamak için makrofajlar aktive olur. Ayrıca HLA moleküllerinin ekspresyonu artar. Aktif T hücreleri ve myeloid hücreler arasındaki direkt ilişki de sonraki hücreler tarafından proinflamatuar sitokinlerin salınımına yol açabilir. Dahası, T lenfositler CD154 (CD40 ligand) gibi yüzey moleküllerini ekprese eder ve yine çeşitli sitokinler salgılayarak B hücre proliferasyonunu ve antikor salgılyan hücreye farklılaşmasını sağlar ve böylece lokal B hücre sitümülasyonunu sağlar. İmmünoglobulin ve romatoid faktör salınımı immun-kompleks oluşumuna ve bunun sonucunda anaflatoksin kompleman 3a-5a(C3a-C5a), kemoktaksik faktör C5a tarafından tetiklenen inflamatuar proçesin alevlenmesine ve kompleman aktivasyonuna yol açar. Ek olarak, hastalığın patogenezine katkı sağlayabilecek siklik sitrülinli peptid (CCP) gibi diger doğal antijenlere karşı da antikor üretilebilir. T hücrelerinden salınan interferon-gama (IFN-**γ)** gibi sitokinlerin sayısının gecikmiş tip hipersensivite reaksiyonunda daha az bulunmasına ragmen, doku inflamasyonu persistan mikroorganismalara karşı oluşan kronik inflamatuar yanıta benzemektedir. Kalıcı T hücre aktivasyonunun persistan eksojen antijenlere yada kollejen, immunglobulin, ısı şok proteini veya CCP gibi değişik proteinlere karşı gelişip gelişmediği belirsizdir. Bir başka şekilde de, sinovyumdaki süperantijene, yabancı antijene yada EBV enfeksiyonuna bağlı olarak kalıcı inflamatuar yanıt ortaya çıkabilir. Son olarak, romatoid inflamasyon, yabancı antijenlere ve enfeksiyöz ajanlara karşı daha önce maruz kalmaya bağlı oluşan sinovyal antijenler tarafından sürekli uyarılan T hücre stimülasyonunu yansıtabilir. B lenfositlerinin inflamatuar sürece katkısı bir B hücre belirteci olan CD20'ye karşı geliştirilmiş antikor (ritüksimab) tedavisi ile B lenfositlerinin azalması, serum romatoid faktörün düşmesi ve parsiyel klinik yanıt gibi gözlemlere dayanmaktadır.

Eksudatif sinovyal sıvıda polimorfonükleer lökositler mononükleer hücrelerden daha çok bulunur. Sinovyal sıvının eksüdasyonunda birkaç mekanizma rol oynar. Lokal olarak üretilen antikorlar ve immunkompleksler, kompleman, anaflatoksin ve kemotaktik faktörleri etkinleştirebilir. Lokal olarak üretilen kemokinler ve sitokinler ile kompleman aktivasyonu ve lökotrien B4 gibi kemotaksik aktivite gösteren mediatörler nötrofilleri çekebilir. Ayrıca, çoğu benzer ajan, dolaşan bağlı hücreleri daha verimli hale getirmek için postkapiller venül endotel hücrelerini

uyarabilir. Sonuçta polimorfonükleer lökositlerin sinovyal doku içine göçü artmıştır. Buna ek olarak romatoid sinovyumu infiltre eden mast hücrelerince salınan histamin gibi vazoaktif mediatörler, inflamatuar hücrelerin sinovyal sıvı içine eksudasyonunu kolaylaştırabilir. Son olarak, lokal olarak üretilen prostaglandin E2'nin vazodilatatör etkileri inflamatuar hücrelerin inflamasyon bölgesine girişini kolaylaştırabilir. Lokal üretilen kemokin ve sitokinler de PMNL'leri uyarabilir. Sinovyal doku hücreleri tarafından siklooksijenazın büyük miktarda üretimi ve araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolağı ile üretimi inflamasyonun belirtilerini gösterir.

Kemik ve kıkırdak yıkımının mekanizması tam olarak anlaşılmış değil. Sinovyal sıvı içindeki birkaç enzim kıkırdak hasarına yol açabilmesine rağmen, major hasar inflame sinovyum bitişiginde veya eklem kıkırdağına doğru yayılan pannusta meydana gelir. Bu vasküler granülasyon dokusu, proliferatif fibroblastlardan, küçük kan damarlarından, doku hasarını hızlandıran stromelysin ve kollojenaz gibi lizozomal enzimleri çok miktarda üreten mononükleer hücrelerden meydana gelir. IL-1 ve TNF sitokinleri, kollejenaz ve diğer nötral proteazları üretmek için pannus hücrelerini uyararak önemli bir rol oynamaktadır. Benzer bu iki sitokin, lokal kıkırdak yıkımına neden olan proteolitik enzim salınımını uyarmak için ve de yeni matrix moleküllerinin sentezini inhibe etmek kondrositleri aktive eder. Son olarak, IL-6 ile beraber benzer bu iki sitokin lokal kemik resorbsiyon bölgesindeki osteoklastları aktive ederek kemiğin lokal demineralizasyonuna katkıda bulunur. Fibroblast ve makrofajlardan salınan prostaglandin E2 kemik demineralizasyonuna katkıda bulunabilir. Kemik erozonunun son ortak yolu, bu alanda çok sayıda bulunan osteoklastların aktivasyonunu gerektirir. RA'nın sistemik bulguları sinovyumdan salınan efektör inflamatuar moleküller ile açıklanabilir. IL-1, TNF ve IL-6 aktif RA'nın bir çok klinik bulgusunu (yorgunluk, halsizlik ve akut faz reaktanlarının yüksekliği) açıklayabilir. Anti-TNF monoklonal antikorlarının uygulanması ile bu semptomlarda iyileşme olması TNF'nin önemini ortaya koymaktadır. Tedavi ile birlikte IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde azalma görülür. IL-17 gibi diğer sitokinler de imflamatuar ortama katkıda bulunabilir. Ayrıca sinovyumdaki immun komplex üretimi ve bunların dolaşıma girmesi sistemik vaskülit gibi hastalığın diğer özelliklerinden sorumlu olabilir.

İlk olay, bilinmeyen bir uyaran tarafından başlatılan ve sinovyal döşeyici tabaka içinde makrofaj ve mononükleer hücre birikimi ile karakterize, nonspesifik

inflamatuar cevap gibi görünmektedir. Bu hücrelerin aktivitesi, makrofaj kaynaklı TNF, IL-1, ve IL-6 gibi sitokinlerin artması ile gösterilmiştir. Bunu takiben, antijenik peptitlere yanıt olarak oluşan sinovyal dokudaki antijen sunan hücreler tarafından hafıza CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşması indüklenir. Aktive olmuş hafıza T hücreleri, özellikle IFN-gama gibi inflamasyonu sürdüren ve arttıran sitokinleri salgılama yeteneğine sahiptir. CD154 (CD40 ligand) eksprese eden aktive olmuş T hücre varlığı, poliklonal B hücre stimülasyonunu ve lokal antikor üreten plazma hücresi ve hafıza B hücre farklılaşmasını indükler. Sinovyumda üretilen sitokin kaskatı, kronik inflamasyonun doku hasarına neden olan efektör moleküllerini salgılamaları için sinovyum, kemik ve kıkırdaktaki çeşitli hücreleri aktive eder. Şunu vurgulamak önemlidir: inflamasyonun başlamasını ve bir başka evreye ilerlemesini gösteren geçerli bir yol görülmemektedir. Bu modelin önemli özellikleri şunlardır: (1) Temel patolojik olaylar bu kronik hastalıkta süre ile değişir. (2) Farklı hastalarda bir evreden diğer bir evreye ilelerme süresi değişkendir (3) Her bir hastada major patolojik olaylar farklı zamanlarda değişiklik gösterebilir (4) Bu süreç inflamasyonun progresif artışını uyaran ardışık olaylarla birlikte kronik ve yineleyicidir. Hafıza T ve B hücrelerinden elde edilen anti-inflamatuar ve anti-sitokin tedavi hastalık bulgularını baskılama kapasitesine sahiptir fakat tedavi kesildiğinde rekürrens önlenemez (68).

2.1.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik Seyir

RA'lı hastalar genellikle haftalar veya aylar içinde çok sayıda eklemde sinsi başlayan ağrı, tutukluk ve/veya şişme ile başvururlar. RA'da eklem bulgularının yanı sıra yorgunluk, ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular da görülebilir. Nadir olarak, hastalık fulminan başlayabilir veya tipik eklem tutulumu ortaya çıkmadan uzun süre monoatrit/poliartrit şeklinde seyredebilir. Eklem bulgularından önce, eklem dışı bulgularla da başvurabilirler.

Tutulan eklemlerin dağılımı tanı için önemli veriler sağlar. Başvuru anında tutulan eklemler çok değişkendir; tipik olarak semptomlar elin küçük eklemlerinde (proksimal interfalangeal=PIF), metakarpofalengeal=MKF) ve ayak parmaklarında (metatarsofalengeal=MTF) başlar. RA'nın önemli bir özelliği distalinterfalangeal (DIF) eklemleri tutmamasıdır. Eğer DIF tutulumu belirginse başka bir tanı akla

gelmelidir (osteoartrit veya psöriatik artrit gibi). Daha sonra RA daha büyük eklemlere (el bileği, diz, dirsek, ayak bileği, kalça ve omuz) geçer. Hastanın eklem şikayeti (artralji) tanı için önemliyse de RA'nın tanısı için eklem muayenesinde inflamasyonun (şişlik ve/veya sıcaklık) varlığı gerekmektedir.

Sabah tutukluğu inflamatuar artritlerin karakteristik bulgusudur ve RA'nın belirgin bir özelliğidir. RA'lılarda sabah saatlerinde veya uzun istrahat sonrasında yakınmalar en şiddetlidir. Eklem ve etrafındaki bu tutukluk saatlerce sürer ve tutukluluk süresi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Sabah tutukluğu hareket ile azalır ve tedavinin bir hedefidir (69).

Eklem Bulguları

RA sinovyal eklemlerin herhangi birini tutabilir. Sıklıkla bu hastalık MKF, PIF ve MTF eklemlerinde başlar ve sonrasında el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve omuzları tutar. Erken tedavi ile tutulan eklem sayısı azalır. Nadir olarak ve de geç dönemlerde, RA temporamandibular, krikoaritenoid ve sternoklavikular eklemleri tutabilir. RA servikal omurganın üst kısmını ve özellikle de servikal omurga 1-2 (C1-2) eklemlerini tutabilir, ancak spondiloartropatilerden farklı olarak omurganın geri kalan kısmını tutmaz. RA hastaları artmış osteoporoz riski taşırlar, bu açıdan uyanık olunmalı ve erken tedavi edilmelidir.

Eller:

Eller asıl tutulan bölgedir ve RA'nın neden olduğu kısıtlılığın önemli bir oranı ellerdeki hasara ve fonksiyon kaybına bağlıdır. Tipik olarak hastalık PIF ve MKF eklemlerinde şişlik ile başlar. İlerlemiş hastalıkta sıklıkla unlar deviasyon ve kuğu boynu deformiteleri (PIF'lerin hiperekstansiyonu) görülmektedir. MKF'lerin hiperekstansiyonu ile düğme iliği deformitesi (Boutonniere) gözlenir. Hastalık uzun süre aktif olarak seyrederse el fonksiyonu zamanla bozulacaktır. Tendon rüpürleri ile ani fonksiyon kaybı oluşabilir.

Ayaklar:

Ayaklar, özellikle MTF'ler tüm RA'lı hastalarda erken dönemde tutulmaktadır. Radyografik erozyonlar ayaklarda da ellerde oldugu gibi erken başlamaktadır. Ayak parmaklarının subluksasyonları sık görülür ve bu cilt ülserlerinin oluşmasına neden olur.

El bilekleri:

El bilek eklemleri RA'lı hastalarda sıklıkla tutulur; radial deviasyon kuraldır ve şiddetli tutulum olan hastalarda volar subluksasyon gelişebilir. Hastalığın erken döneminde dahi, el bileği ve çevresindeki sinovyal proliferasyon median sinire bası uygulayarak karpal tünel sendromuna yol açabilir. Bunun sonucunda sinovyal proliferasyon tendonları tutabilir ve tendon kopmaları ile sonuçlanabilir.

Büyük eklemler:

Sıklıkla dizler, ayak bilekleri, dirsekler, kalçalar ve omuzlar tutulur. Tüm eklem yüzeyi simetrik olarak etkilenir ve vücudun bir tarafından diğer tarafına simetrik olmakla kalmaz eklem yüzeyinde de simetriklik gösterir. Eklem etrafında sinovyal kistler meydana gelebilir ve bazen bunlar yumuşak fluktuasyon veren kitleler şeklinde palpe edilerek tanısal sorun oluşturabilir. Diz etrafındaki sinovyal kistler bu durumun en iyi örnekleridir. Diz aşırı sinovyal sıvı ürettiğinde bu boşluklarda birikebilir (poplieal veya Baker kisti). Bu kistler popliteal sinir, arter veya venlere bası yaparak problemlere neden olabilirler; baldır bölgesi dokuları içine diseke veya rüptüre olabilirler. Diseksiyon sadece dolgunluk gibi minör semptomlara, kistin rüptüre olması ise inflamatuar bileşenlerin açığa çıkması ile şiddetli ağrı ve şişmeye neden olur. Bu durum tromboflebit ile karıştırılabilmekte ve psödotromboflebit olarak adlandırılmaktadır. Ultrasonografi tromboflebit ekartasyonu ve tanı için gereklidir. Popliteal kistlerin tedavisi dizdeki inflamatuar sürecin intraartiküler steroid enjeksiyonuyla baskılanması yoluyla yapılmaktadır.

Boyun:

RA'da aksiyel iskeletin çoğu korunsa da, istisna olarak servikal omurga ve C1-2 eklemi sıklıkla tutulmaktadır. Bu bölgede kemik erozyonu ve ligament hasarı oluşabilmekte ve subluksasyona yol açabilmektedir. Çoğunlukla C1-2 subluksasyonu hafiftir; hastalar ve bakıcıları dikkatli olmalı ve boyun fleksiyonundan kaçınılmalıdır. Bazen tutulum ciddi olabilir ve servikal korda basıya ve bazı durumlarda ölüme neden olabilir.

Diğer eklemler:

Sinovyal dokunun olduğu yerlerde RA problem oluşturabilir. Temporomandibuler, krikoaritenoid ve sternoklavikular eklemler RA'da etkilenebilecek diğer eklemlerdir. Krikoaritenoid eklem. vokal kordların abduksiyonu ve adduksiyonundan sorumludur. Bu eklemin tutulması boğazda

doluluk hissine, ses kısıklığına ve nadiren de kordların birbirine iyice yaklaşması ile aralığın daralması sonucu stridorlu veya stridorsuz akut respiratuar distress sendromuna neden olabilir. Bu sonuncu durumda acil trakeotomi hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Eklem dışı bulgular

RA da yorgunluk, kilo kaybı ve hafif ateş gibi sistemik yakınmalar sıklıkla olur. Diğer tüm eklem dışı bulgular romatoid faktör pozitif olan hastalarda daha yaygındır (Tablo 1).

Tablo 1. RA'nın eklem dışı bulguları

Cilt	Nodüller, frajilite, vaskülit, pyoderma gangrenozum
Kalp	Perikardit, prematür ateroskleroz, vaskülit, kapak hastalığı ve kapak halkası nodülleri
Akciğer	Plevral efüzyonlar, intertisyel akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, romatoid nodüller, vaskülit
Göz	Keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit, skleromalazi perforans, periferal ülseratif keratomalasi
Nörolojik	Tuzak nöropatileri, servikal myelopati, mononöritis multipleks (vaskülit), periferik nöropati
Hematolojik	Anemi, trombositopeni, lenfadenopati, felty sendromu
Böbrek	Amiloidoz, vaskülit
Kemik	Osteopeni

Cilt: Subkutan nodüller genellikle RF pozitif hastalarda bulunur. RF negatif olan nodüllü hastalar kronik tofüslü gut gibi ayırıcı tanılar açısından değerlendirilmelidir. Nodüller her yerde ortaya çıkabilir (örneğin akciğer, kalp, göz) ancak genellikle ekstansör yüzeylerde (özellikle ön kolda), eklemler üzerinde veya basınç noktalarında izlenir. Fizik muayenede serttirler, genellikle hassas değildirler, karakteristik bir histolojik yapıları vardır ve küçük damar vaskülitinin tetiklediği düşünülmektedir.

RA da digital enfarktlar veya lökositoklastik vaskülit olarak kendini gösteren küçük damar vaskülitleri olabilir ve bu durumlarda daha agresif DMARD tedavisi gerekli olur. Poliarteritis nodosadan farklı küçük ve orta büyüklükteki damarların vasküliti görülebilir ve etkili sistemik tedavi gerekir. Pyoderma gangrenosum RA'da daha sık görülmektedir.

Kardiyak tutulum: Doğrudan RA ile ilişkili kardiyak tutulum nadirdir. Fakat RA'lı hastalarda koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalite artar. Bunun nedenleri açık değildir, ancak kronik inflamasyon, kullanılan bazı ilaçlar ve sedanter

hayat şeklinin hepsi risk oluşturabilir. Perikardiyal efüzyon sıktır (ekokardigrafi ile hastaların %50 sinde) ancak genellikle asemptomatiktir. Nadiren uzun süren perikardiyal hastalık fibrinöz perikardite neden olabilir ve hastalar kliniğe konstriktif perikarditle başvurabilirler. Yine nadir olarak romatoid nodüller iletim sisteminde bulunabilir ve kalp bloğuna neden olabilir.

Akciğer bulguları: RA' nın akciğer tutulumu plevral efüzyonları, romatoid nodülleri ve parankimal akciğer hastalığını içerir. Plevral efüzyonlar erkeklerde daha fazla oluşur ve genellikle asemptomatiktir. RA'daki plevral efüzyon düşük glukoz düzeyi ve düşük pH ile karakterizedir. Bu nedenle ampiyemle karışabilir. Akciğerlerde romatoid nodüller özellikle erkeklerde saptanır. Genellikle solit karakterdedirler, ancak kalsifiye olabilirler, kavite oluşturabilirler veya enfekte olabilirler. Nadiren nodüller rüptüre olarak pnomotoraks oluşturabilirler. RA hastaları kömür tozuna maruz kalırlarsa yaygın nodüler dansiteler oluşabilir (Kaplan sendromu). Özellikle soliter olduklarında romatoid nodülleri akciğer kanserinden ayırt etmek güç olabilir; bu yüzden saptandıklarında agresif bir tanısal yaklaşım gereklidir.

RA'da yaygın intertisyel fibrozis oluşabilir ve ilerleyici nefes darlığı ile radyografilerde bal peteği görünümü gelişebilir. Nadiren organize pnömoni ile birlikte veya bağımsız olarak bronşiolitis obliterans oluşabilir. Bronşiolitis obliteransın prognozu kötüdür.

Göz bulguları: RA'nın en sık göz bulgusu sekonder sjögren sendromuna bağlı keratokonjunktivitis sikkadır (kuru göz). Hastalarda bu sendromun diğer bulguları da (kserostomi/ağız kuruluğu, parotis bezi şişmesi ve bazen lenfadenopatiler) olabilir. Sklerit ortaya çıkabilir ve skleranın incelmesi ile ağrı gelişebilir. Sklerit gözün perforasyonuna kadar ilerleyebilir (skleromalazia perforans). Nadiren, süperior oblik kasların tendiniti çift görmeye neden olabilir (Brown sendromu).

Nörolojik bulgular: Tarsal tünel sendromu (ayak bileğinde anterior tibial sinir) ve özellikle karpal tünel sendromu (el bileğinde median sinir) gibi periferik sinir tuzak sendromları RA'da sıktır. Vaskülitler, mononöritis multipleks ve bazı nörolojik problemlere yol açabilir. C1-2 deki oluşan subluksasyonlar myopatiye neden olabilir. Santral sinir sisteminde romatoid nodüller bildirilmiştir ancak nadirdir ve genellikle asemptomatiktir.

Felty sendromu: Felty sendromu RA, splenomegali ve nötropeni bulgularından oluşur. Bu komplikasyon şiddetli hastalığı olan RF pozitif hastalarda görülür ve hepatomegali, trombositopeni, lenfadenopati ve ateş eşlik edebilir. Özel bir tedavi gerekmez, ciddi seyirli RA tedavisi uygulanmalıdır. Eğer ağır nötropeni olur (<500/miklit) ve buna tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar veya kronik iyileşmeyen bacak ülserleri eşlik ederse splenektomi endike olabilir.

Daha önce Felty sendromu olduğu düşünülen bazı RA hastalarının lökositlerinin çoğunun büyük granüler lenfosit olduğu ve nötrofillerinin neredeyse hiç olmadığı görülmüştür. Bu durum büyük granüler lenfosit sendromu olarak bilinir ve T hücreli löseminin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. RA' da görüldüğünde prognozu iyidir ve nötropeni sıklıkla metotrekast tedavisine dramatik yanıt verir (69).

2.1.5 LABORATUAR BULGULARI

RA'da görülen karakteristik laboratuar bulgularından bir tanesi RF pozitifliğidir, hastaların yaklaşık %80'inde mevcuttur. RF ilk 1930'lu yıllarda tanımlanmıştır ve IgG'yi antijen olarak tanıyan bir antikordur. RF mevcudiyeti daha ciddi eklem hastalığı ve eklem dışı bulgularla güçlü bir ilişki içindedir. Göz önünde bulundurulması gereken bir nokta RF'nin immun sistemdeki kronik uyarılarla seyreden RA dışı hastalıklarla da ilişkili olmasıdır (Tablo 2).

Tablo 2. RF pozitif (+) olan diğer hastalıklar

	RF
Viral artrit (hepatit B ve C, parvovirüs, rubella ve diğ.)	+
Bakteriel endokardit	+
Sarkoidoz	+
SLE	+

ACPA antikorları RA' lı hastaların %70 inde bulunur ve yüksek spesifikliğe (%93-98) sahiptir, klinik hastalık tanısı öncesi saptanabilir ve agresif eroziv hastalıkla ilişkilidir. RA antinükleer antikor (hastaların yaklaşık %30 unda) ve özellikle perinükleer tip olmak üzere antinötrofil sitoplazmik antikorlar (hastaların yaklaşık %30 unda) gibi çeşitli diğer otoantikorlarla da ilişkilidir.

RA hastalarının çoğunda kronik hastalık anemisi mevcuttur. Aneminin düzeyi hastalık aktivitesi ile orantılıdır ve hastalığın tedavi ile kontrol altına alınması ile

normale dönebilir, eritropoetin kullanımı genellikle gerekmez. Trombositoz sıktır ve inflamasyon kontrol altına alınmasıyla normale döner. Akut faz reaktanları olan ESH ve CRP düzeyleri de hastalık aktivitesiyle paralel seyreder ve sürekli yüksek olmaları hem eklem hasarı hem de mortalite açısından kötü prognozu gösterir. Lökositler artmış ve normal oabilir, ancak Felty sendromunda belirgin düşme görülür. Eosinofili bazı RA'lı olgularda görülür.

RA da sinovyal sıvıda 5000-100.000/mm^3 lökosit bulunmaktadır ve bunun üçte ikisi polimorfonükleer lökosittir. RA için patognomonik sinovyal sıvı bulguları yoktur (69).

2.1.6 GÖRÜNTÜLEME

Romatoid artrit tanısı ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Hastalık erken dönemde eklem harabiyetinin büyük bir kısmını yaptığı için erken tanı önemlidir. Yaygın olarak kullanılan direkt grafileri sınıflandırma kriterlerinde (1987- ACR) yer alasına rağmen erken tanıda sınırlı bilgi verir. Yüksek frekanslı ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonas (MR) deki gelişmelerle hastalığın erken döneminde değerli veriler elde edilebilmektedir.

Radyografi

RA tanısı sırasında ve takipte en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (70). Kolay ulaşılabilir ve yorumlanması kolaydır. Tanı koydurucu olabilir.

RA daki yapısal değişiklikler önce el, el bilekleri ve ayaklarda başlar. Direkt grafide yumuşak doku şişliği, marjinal erozyonlar, periartiküler osteopeni ve uniform eklem aralığı kaybı RA seyrinde görülebilir. Lezyonlar bilateral olma eğilimindedir. Romatoid artritte ilk erozyonlar elde 2.MKF ve karpal kemiklerde ayaklarda 5.MTF lateralinde ve 1. interfalgeal eklem (IF) medialinde görülür (70). Eklem ankilozu geç dönemde ve sıklıkla karpal kemiklerde görülür.

Çeşitli radyoloji skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Modifiye Sharp ve Larsen skorlama yöntemleri en sık kullanılan yöntemlerdendir (71). Modifiye Larsen yöntemi daha global bir değerlendirme yaparken, modifiye Sharp daha detaylı ve sensitiftir.

Manyetik rezonans(MR)

Pahalı ve işlem süresinin uzun olmasına rağmen RA için en iyi görüntüleme yöntemi MR'dır. Erken tanıda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Erozyon, preerozif değişiklikler ve pannus oluşumu gözlenebilir (72). Yağ baskılamalı teknikleri, T1 ve T2 kesitleri kullanılır. Erken RA'da birçok çalışma MR'ın direkt grafiye göre ilk yıl içindeki erozyonları tespit etmede daha iyi olduğunu göstermiştir. MR sinoviti saptamada çok sensitiftir ve halen altın standart olarak kabul edilmektedir (73). EULAR-OMERACT MR grubu RA'da el ve el bileklerinde sinovit, kemik erozyonları ve kemik ödemini değerlendirmek için referans görüntüleri içeren bir atlas yayınlamıştır (74,75). Tendinopatinin tanınabilmesi MR'ın diğer bir avantajıdır. Kemik ödemi sadece MR tarafından saptanabilen bir bulgudur (75).

Konvansiyonel metodların belirsiz olduğu, aşagıdaki belirtilen durumlarda MR/USG yararlı olabilir, 1-sinovit ve tenosinovit varlığı veya ikisi arasındaki ayrım 2- Aktif ve remisyon ayrımı 3-Baker kisti ve tendon rüptürü gibi yumuşak doku komplikasyonlarını değerlendirmek için.

Ultrasonografi(US)

Son zamanlarda görüntüleme alanındaki gelişmeler sonucunda yüksek frekanslı ve lineer probların kullanılmasıyla US, kas iskelet sisteminde sık kullanılmaya başlanmıştır. Maliyetinin düşük, hasta uyumu, portabl, dinamik, interaktif, kolay ve hızlı yapılabilir olması US'nin avantajlarıdır (73). Ayrıca iyonizan radyasyon içermez ve gerçek zamanlı multiplanar görüntü elde edilebilir. Doppler US değerlendirme, dokunun hemodinamik yapısı hakkında bilgi verebilir. Kemik dokuyu geçememesi ve uygulayana bağımlı olması dezavantajlarıdır. US ile kemik erozyonlarının direkt grafiden daha iyi değerlendirildiği, bazı çalışmalarda MR'a yakın sonuçlara ulaştığı belirtilmektedir (73). MR ile karşılaştırıldığında 2. ve 5. MKF ve PİF'ler için US performansı yüksek iken; 3. ve 4. MKF'lerde sadece dorsal ve palmar kesit alınabildiği için performansı azalmaktadır. US ile griskalada inflame eklem, bursa veya tendon kılıfında sinovyal membran kalınlığının saptanabilmesi ve Doppler ile inflame dokudaki kan akımı artışının kantifiye edilebilmesi sinovit tanısında US'nin önemli özellikleridir.

US tendonların çevresindeki sinovyal proliferasyon ve efüzyonu görüntüler. Doppler US ile tenosinovit şiddeti derecelendirilebilir. Ayrıca entezis içindeki Doppler sinyalinin entezit tanısında klinik değerlendirmeden daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Eklemlerde, tendon kılıfları veya bursalarda sıvı birikimlerini göstererilebilir ayrıca tanısal veya girişimsel işlemlerde US kılavuz olarak

kullanılabilir. US hastalık progresyonunun monitorizasyonunda rahatlıkla kullanılabilir. Yeni yayınlanan bir çalışmada power Doppler US'nin (PDUS) RA'da anit-TNF α tedaviye yanıtın monitorizasyonunda geçerli olduğu ve bu bulguların ilerideki radyolojik sonucu tahmin edebileceği belirtilmiştir (76).

2.1.7 TANI

RA tedavisi ile ilgili tüm güncel öneriler DMARD'ların erken ve agresif olarak kullanılmasını vurgulamaktadır. Bu nedenle doğru ve erken RA tanısı önem kazanmaktadır. Ne fizik muayene ne de laboratuarda RA'ya özgü bir bulgu yoktur. Bu sebeble RA tanısı iyi bir anamnez ve fizik muayene ile konulur. Tablo 3'de 1987 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından revize edilen sınıflama kriterlerini göstermektedir. Spesifik olarak tanısal amaçlı geliştirilmemiş olmasına rağmen, yaygın bir şekilde tanıya yardımcı olarak kullanılmaktadır. RA tanısı için ilk dört kriterin en az altı haftadır olması gerekmektedir. Çünkü pek çok viral sendrom RF pozitifliği de yapabilen poliartritik sendromlara neden olabilir. Bu artrit tipleri genellikle sadece 2-3 hafta sürer. Bundan dolayı en az altı haftadır olan inflamatuvar artritlerde parvovirüs artriti dışındaki postviral artritler düşünülmemeli ve erken dönemde uygun tedavinin başlanması için RA tanısı kuvvetle akla gelmelidir. Artritin ilk birkaç haftası içinde bile ACPA antikorlarının pozitif saptanması kuvvetle RA tanısını destekler (69).

Tablo 3. 1987 ACR RA sınıflandırma kriterleri

1- Sabah tutukluğu (> 1 saat)
2- Üç veya daha fazla eklemde şişlik
3- El eklemlerinde (PIF ,MKF veya el bileği) şişlik
4- Simetrik artrit
5- Subkutan nodüller
6- Serumda romatoid faktör pozitifliği
7-Radyografide el veya el bileğinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni görülmesi

*İlk dört kriter 6 hafta veya daha uzun süredir sürekli olmalı, 2-5 kriterler hekimce gözlenmeli, romatoid artrit tanısı için yedi kriterden dördünün olması gereklidir.

Eylül 2010 da American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından birlikte oluşturulan RA sınıflama kriterleri yayınlanmıştır, Tablo 4 (77). 1987 sınıflama kriterlerinin değiştirilme

gereksiniminin nedeni bu kriterlerin erken hastaları belirlemedeki düşük duyarlılığıdır. 2010 kriterlerinde eklem tutulum şekli, tutulan eklem sayısı, semptom süresi , seolojik ve akut faz değerlendirmeleriyle birlikte 10 üzerinden 6 puan ve üstü alınması RA tanısı olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre yeterli klinik ve laboratuar destek olmak kaydıyla semptom süresi altı haftadan az olan hastalara da RA tanısı konulabilmektedir. Kriterlerdeki bu değişikliklerin asıl amacı hastaların erken dönemde belirlenmesi ve en uygun tedaviye zaman geçirilmeden başlanabilmesidir.

Tablo 4. ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterleri(77)

Eklem tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem	1
	4-10 küçük eklem	3
	>10 küçük eklem	5
Seroloji (en az bir seroloji gerekli)	Negatif RF/ACPA	0
	Düşük pozitif RF/ACPA	2
	Yüksek pozitif RF/ACPA	3
Akut faz (en az bir sonuç gerekli)	Normal CRP/Sedimantasyon	0
	Anormal CRP/Sedimantasyon	1
Semptom süresi	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

RF: Romatoid faktör, ACPA: Sitrülinli proteinlere karşı antikorlar, CRP: C-reaktif protein,
Skor ≥ 6 Romatoid artrit için anlamlıdır.

2.1.8 AYIRICI TANI

RA hastalarında RF, ACPA, akut faz reaktanlarında yükseklik gibi bulgular saptanabilir. RF, RA'lı hastaların %70-80 kadarında pozitif saptanmaktadır. RF'nin tanı değeri düşüktür, çünkü bu antikorlar (RF: IgG'nin Fc fragmanına karşı oluşan IgM tipindeki otoantikordur) miks kriyoglobünemide, Sjögren sendromunda (%70-80), sistemik lupus eritematozuslu hastalarda (%20-30) ve sağlıklı bireylerde de %5-10 oranında pozitif saptanabilir. Ayrıca RF pozitifliği sağlıklı bireylerde yaşla birlikte artabilir. ACPA ve RF'nin duyarlılıkları aynı olmakla birlikte özgüllüğü çok daha yüksektir (%95-98). Akut faz reaktanları spesifik değildir ancak genel olarak inflamatuar hastalıkları non-inflamatuar hastalıklardan ayırmada yardımcıdır. RA

için eklem ve kemik erozyonlarının radyolojik olarak görüntülenmesi en temel özelliklerden biridir. Hastalığın erken döneminde erozyonlar görülemeyebilir (78). Pek çok hastalık RA'yı taklit edebilir, bazıları aşağıda belirtilmiştir.

Diğer romatolojik hastalıklar: Erken RA'yı sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, overlap (çakışma) sendromları ve sarkoidozda görülen artritten ayırmak zor olabilir. Ancak hastalığın ileri evrelerinde erozyonlar, deformiteler, subkutan nodüller ve belirgin sabah tutukluğu RA için daha spesifiktir.

SLE de eroziv artrit nadirdir. Anti-nükleer antikor (ANA), çift sarmal DNA antikoru (anti-ds DNA) gibi antikor pozitiflikleri, Raynaud fenomeni gibi yakınmalar daha çok SLE'ye özgü bulgulardır. ANA testi için pozitif kabul edilen değer genellikle 1/160 titre ve üzeri olarak kabul edilmektedir. ANA testi bir çok hastalıkta pozitif olabileceği gibi sağlıklı bireylerde de pozitif olabilir ve yaşla birlikte pozitiflik artar. Otoimmun bağ dokusu hastalıklarının neredeyse tamamında, RA'da , otoimmun hepatitte, malignitelerde (lenfomalar, miyeloproliferatif hastalıklar, solid organ tümörleri), enfeksiyonların seyri sırasında (tüberküloz, salmonella, viral hepatitler) ve endokrin hastalıklarda ANA pozitifliği saptanabilir (79).

Sjögren sendromu sıklıkla RA benzeri bir tutulum sergiler ve primer Sjögren sendromunda genellikle RF yüksek titrede pozitif olarak seyreder. Kuru göz, kuru ağız gibi semptomların yanı sıra ANA, ssA, ssB antikor pozitifliği saptanabilir (80). Miks bağ dokusu hastalığında da %50-60 oaranında artrit görülür ancak bu hastalarda genellikle Raynaud fenomeni pozitifliği ile birlikte ribonükleoprotein (U1-RNP) antikorunun pozitifliği mevcuttur (81).

Wegener granulomatozu gibi vaskülitler artrit ile seyredebilir. Bu durumda anti-nötrofil stoplazmik antikor (ANCA) testi ve akciğer grafisi bize tanı konusunda yardımcı olacaktır. Sarkoidoz sıklıkla hastalık seyri sırasında eklem tutulumu ile seyreder. Eritema nodosum, bilateral hiler lenfadenopati ve özellikle her iki ayak bileği gibi alt ekstremite eklemlerinde artrit ile kolaylıkla ayrımı yapılabilir. Bu tipik klinik triad Löfgren sendromu olarak adlandırılır ve genellikle tedaviye çok iyi yanıt verir. Kronik granulomatoz sarkoidozda ise romatoid artrit benzeri simetrik seyreden ve kemik destrüksiyonu ile giden eklem bulguları olabilir (82).

PMR genel olarak 50 yaş üzerinde omuz ve kalça kavşağında ağrı ve sabah tutukluluğu ile karakterize bir hastalıktır. PMR hastalarının %40 kadarında periferik bulgular gelişir ve en sık gelişen periferik bulgu sinovittir. Klinik olarak RA ile

karışabilen simetrik artrit yapabilir. Bu artrit genel olarak erozyon ve deformite yapmaz. İleri yaş grubu nedeni ile RF pozitifliği ve akut faz yüksekliği daha sık görülebileceğinden ayırıcı tanı zor olabilir. Ancak PMR de omuz ve kalça kavşagında belirgin ağrı ve tutukluğun olması RA'dan ayrımda önemlidir (83).

Enfeksiyon ile ilişkili sebebler: Bir çok enfeksiyöz ajan artralji ve artrite yol açabilir. Hastaların özellikle yakınmalar başlamadan önceki dönemdeki hikayesi büyük önem taşımaktadır. Hepatit A, B ve C virüs enfeksyonları eklem yakınmalarına neden olabilir. Hepatit A virüsü artralji yapabilir, artrit çok nadir olarak bildirilmiştir. Hepatit B virüsü ile %10-25 arasında eklem semptomu bildirilmiştir. Özellikle hastalığın klinik özelliklerinin olmadığı prodromal dönemde simetrik, gezici yada üzerine eklenen özellikte artrit olabilir. El ve diz eklemleri sıklıkla etkilenir. Eklem semptomları günler, haftalar sürer, sarılık başladığında genellikle semptomlar kaybolur. Kronik artrit bildirilmemiştir. Hepatit C virüsü ile %2-20 oranında artrit bildirilmiştir. Artrit bazen romatoid artrit benzeri tutulum sergilese de hastaların 2/3 ünde oligoartiküler tutulumla karşımıza çıkabilir (84).

Parvovirüs B19 beşinci hastalık yada eritema enfeksiyozum etkenidir. Eklem semptomları çocuklarda %8, erişkinde %60 oranında görülür. Genellikle artralji veya artrit cilt döküntüsü ile birlikte veya döküntü sonrası gelişir. Tipik eklem tutulum şekli simetrik PIF ve MKF eklemlerinin tutulumudur. Artralji artritten daha sık görülür. Sabah tutukluğu sıktır. Eklem yakınmaları haftalar veya aylarca sürebilir.

Rubella infeksiyonu ve aşısı da RA benzeri bulgularla seyredebilir. Rubella virüsüne bağlı eklem yakınmaları tipik olarak ani başlar, sıklıkla rubella raşı öncesi veya sonrası 1 hafta içerisinde görülür. El, el bileği ve dizler sıklıkla tutulur ve eklem yakınmaları 1 yıla kadar devam edebilir.

Enfeksiyonların seyri sırasında düşük titrede RF ve ACPA pozitifliği olabilir. Özellikle kronik hepatit B ve C enfeksiyonu ile birlikte bu antikorların pozitiflikleri sıkça bildirilmiştir (85,86). Bakteri ve fungal nedenli gelişebilen eklem yakınmaları genellikle monoartiküler olma eğilimindedir. Ancak poliartiküler bildirilen vakalar da mevcuttur. Bunlarda tanı genellikle etyolojinin eklem sıvısından izolasyonu ile gerçekleşir.

Seronegatif spondiloartropatiler: Bu hastalık grubu genelikle HLA-B27 pozitif olanlarda daha sık ortaya çıkan hastalıklardır. Daha az olarak periferik eklem tutulumu ile de başlayabilir. Periferik tutulum olduğu zaman genelikle alt

ekstremitelerin büyük eklemlerini tutma eğilimindedir. Bel-kalça ağrısı, topuk ağrısı, daktilit gibi yakınmalar önemli ipuçlarıdır. Elde distal interfalengeal eklem tutulumu ile gidebildiği gibi RA benzeri simetrik tutulum da görülebilir. Psoriyatik lezyonlar, tırnakta pitting ve onikolizis gibi klinik bulgular spondiloartrit grubundan psoriyatik artrit için önemli ipuçlarıdır. Genel olarak psöriatik artritte RF negatifliği destekleyici bir bulgu olsa da net bir ayrım için yeterli değildir (87).

Kristal artropatileri: Bu grubun tipik örneği olan gut hastalığı eklemlerde monosodyum ürat kristallerinin birikmesi ile gelişen, genellikle akut başlayan ve kendini sınırlayan monoartrit atakları ile seyreder. Bazı durumlarda poliartiküler olma eğilimindedir. Özellikle lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde, kemoterapi sonrasında yada siklosporin kullanımı sırasında ve hastalığın ileri dönemlerindeki ataklar poliartiküler tutulum sergileyebilmektedir. Genellikle tutulan eklemlerin ekstansör yüzlerinde gut tofüslerinin olması yada direkt grafide gut tofüslerinin görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ancak hastalığın erken döneminde genelikle tofüs oluşumuna rastlanmaz. Kronik tofüslü gut hastalarının %30 kadarında RF pozitif olabilir. Psödogut (kalsiyum pirofosfat depolanma hastalığı) sessiz bir osteoartrit olarak seyredebileceği gibi akut başlangıçlı simetrik eklem tutulumu da gösterebilir. Hastaların %5 kadarında subkondral kemikte erezyonlarla birlikte olan kronik bir poliartrit görülebilir. Bu hasta grubu genel olarak 50-60 yaş üzeri hastalardır.

Osteoartrit: Osteoartrit genellikle ağırlık taşıyan eklemleri tutmakla beraber hastaların bir kısmında eroziv osteoartrit şeklinde el distal ve proksimal interfalengeal eklemleri tutabilir. Nadir olmayarak Heberden ve Bouchard nodülleri ile seyreden osteoartritli hastalarda, simetrik eklem tutulumu ile seyreden inflamatuar patolojiler görülebilir

Paraneoplastik sendrom: Özellikle yaşlılarda şiddetli başlangıçlı RA'larda ,el sırtında ödem ile birlikte tekrarlayan seronegatif simetrik sinovit ve paraneoplastik sendromlar göz önünde bulundurulmalıdır (69).

2.1.9 PROGNOZ

Romatoid artritin erken döneminde prognozun iyi olabileceğini gösteren bulgular;

- Hastalık başlangıcında daha düşük hastalık aktivitesi, daha az eklem tutulumunun olması

- Akut faz yanıtlarının çok düşük olması
- RF ve anti-CCP antikorlarının negatif olması
- Başlangıçta daha az radyolojik hasar olması (hızlı eroziv seyirli olmaması)
- Hastalığın ilk yılı içerisinde hastalık modifiye edici ilaç başlanması şeklinde sıralanabilir.

ACR tarafından Haziran 2008'de yayınlanan RA tedavi kılavuzunda kötü prognoz kriterleri;

- HAQ skoru veya bu skalanın varyasyonlarıyla tanımlanan fonksiyonel kısıtlılık
- Ekstraartiküler bulgular (romatoid nodül varlığı, sekonder Sjogren sendromu, RA vasküliti, Felty sendromu ve RA akciğer hastalığı)
- RF pozitifliği,
- ACPA pozitifliği
- Direkt radyografide kemik erozyonlarının varlığı şeklinde belirtilmiştir (88).

Hasta spesifik, genetik ve hastalık spesifik kötü prognoz kriterleri Tablo 5'de gösterilmiştir (89).

Tablo 5. RA'da kötü prognoz kriterleri

Hasta spesifik	**Hastalık spesifik**	**Genetik**
Yaş	Hastalık süresi	Ortak epitop
Cinsiyet	Hastalık aktivitesi	PTPN22 polimofizmleri
Sosyoekonomik durum	RF ce ACPA durumu	Glutatyon S transferaz
Kompliyans	Biomarkırlar	
Komorbiditeler		
Sigara		

2.1.10 HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalık aktivite ölçümleri belli bir zamandaki hastalık durumunu değerlendirir. Günlük pratikte hastalığın seyrinin veya klinik bir çalışmada tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. RA'da kullanılan birçok birleşik indeks bulunmaktadır. Bazıları [EULAR Hastalık aktivite skoru (DAS 28), ACR 20,50,70 kriterleri, klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI)] tablo 6'da gösterilmiştir (90). Bu kriterler rutinde çok

kullanılmasa da yeni geliştirilen kılavuzlar bu indekslerin günlük pratiğe eklenmesini sıklıkla vurgulamaktadır.

DAS 28 skoru:

- Belirli 28 eklemdeki şiş ve hassas eklem sayısı,
- Hastanın genel sağlık durumunu 0-100 arası vizüel analog skalada skorlaması
- ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve sıklıkla uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir değerlendirmedir.

ACR kriterleri: 7 kriterden oluşur; Şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, doktor global hastalık skoru, hasta global hastalık skoru, hasta global ağrı skoru, hasta fiziksel fonksiyon durumu, ESH veya CRP. ACR 20, şiş ve hassas eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin 3'ünde en az %20 azalmaya karşılık gelmektedir.

SDAI: Şiş eklem sayısı + hassas eklem sayısı + hasta global skoru + doktor global skoru **CDAI:** SDAI + CRP şeklindedir. Tablo 6'da EULAR DAS-28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite baremleri ve yanıt değerlendirmeleri gösterilmektedir (1,90).

Tablo 6. EULAR DAS-28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite baremleri ve yanıt değerlendirmeleri

Kriterler	Remsiyon	Düşük hastalık aktivitesi	Orta hastalık aktivitesi	Yüksek hastalık aktivitesi	Yanıtın değerlendrilmesi
EULAR DAS28	<2.6	2.6-3.2	3.2-5.1	>5.1	*İyi yanıt: bazalden ≥1.2 düzelme veya düşük akt. ulaşma *orta yanıt: bazalden ≥0.6 düzelme ve düşük veya orta akt.de olma veya ≥1.2 düzelme ve yüksek akt.devam
SDAI	<3.3	3.3-11	11-26	>26	Majör yanıt: ≥17 düzelme Orta yanıt: 7-17 düzelme
CDAI	<2.8	2.8-10	10-22	>22	Majör yanıt: ≥14 düzelme Orta yanıt: 6.5-14 düzelme

RA'da tedavinin hedefi remisyondur. Remisyon farklı şekillerde tanımlanmaktadır. En sık kullanılan ise ACR remisyon kriterleridir. Bu kriterlerde hastaların 5 kriteri takip eden 2 ay süresince tamamlaması gereklidir (91).

1. Sabah tutukluğunun 15 dakikadan kısa sürmesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Hiçbir eklemde ağrı olmaması

4. Hiçbir eklemde duyarlılık veya hareketle ağrı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH erkeklerde <30 mm/sa, kadınlarda <20 mm/sa olması

Yukarıdaki ölçümler doktor tarafından oluşturulmakta iken hastaların kendisi tarafından kısa sürede doldurulabilen hastalık değerlendirme anketi HAQ (Health Assessment Questionnaire), hastanın son 1 haftadır günlük işlerini yaparkenki zorluk derecelerini ve fonksiyonel durumu değerlendiren bir ankettir. Sekiz sorudan oluşur ve her soru 0 ile 3 arasında skorlanır. Toplam skorun 8'e bölünmesiyle sonuç ortaya çıkar. Her vizitte değerlendirilebilir ve 0.22'lik bir değişiklik anlamlı farklılık olarak kabul edilmektedir. HAQ hastalığın erken dönemlerinde hastalık aktivitesini yansıtırken ileri dönemlerde sakatlık düzeyini belirtmektedir. HAQ-DI sakatlık durumunu gösteren günlük işlerin yanı sıra yardımcı alet kullanımını da sorgulayan bir ankettir (92).

2.1.11 TEDAVİ

RA tedavi ile kür sağlanamayan ve hayat boyu süren bir hastalıktır. Tanı klinik kriterler temel alınarak konur ve tedavide çok farklı seçenekler bulunmaktadır. RA'lı hastalar için ideal tedavi, birinci basamak hekimleri ile romatologlar arasında ve bazı durumlarda fizyoterapistler, iş terapistleri ve ortopedistlerle etkin bir iletişimi gerektirir. Hastalığın ağır seyredebilmesi, yeni tedavilerin hızla kullanıma girmesi ve bu tedavilerin izlenmesi sırasında uzman deneyinimine olan gereksinim nedeni ile RA'lı tüm hastalar bir romatolog tarafından takip edilmelidir. RA'da tedavi hedefi hastalığı remisyona sokmaktır (Tablo 7).

Tablo 7. RA tedavisinin optimum olabilmesi için öneriler

Erken ve doğru tanı
Erken DMARD tedavisi
Tüm hastalarda remisyon sağlamaya çalış
Tedavi toksisiteleri için dikkatli bir şekilde takip et
Komorbid durumları* göz önünde bulundur ve tedavi et

*Önemli komorobid durumlar arasında kardiovasküler hastalık, infeksiyonlara artmış duyarlılık ve osteoporoz yer almaktadır. DMARD: hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç.

RA da tedaviye erken başlanırsa %20-40 hastada remisyon olasıdır. Ancak tedavilerin devamı gerekmektedir ve buna rağmen bile remisyon sürekli olmamaktadır. Hastaların çoğunda nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ),

steroidler ve DMARD'ların çeşitli kombinasyonları gerekli olmaktadır. Çoğu hastada ideal kontrol için farklı DMARD'ların (konvansiyonel yada biyolojik) kombinasyonları gerekmektedir. Verilen ilaç dozu minimal toksisite ve maliyetle, hastalığın maksimal düzeyde baskılanabileceği düzeye hızla yükseltilmelidir. Çoğu zaman hastalar, hareket genişliği egzersizleri, eklem koruma ve yardımcı araçlarla ilgili bilgi edinebilmek için fizyoterapist ve iş terapistleri ile seanslara girme olanağına sahip olmalıdır.

MEDİKAL TEDAVİ

RA'nın tedavisinde üç tip medikal tedavi kullanılmaktadır. NSAİİ, glukokortikoidler ve DMARD'lar. Başlangıç kombinasyon tedavisi monoterapiye tercih edilmektedir.

Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçlar

NSAİİ RA'lı hastaların semptomlarını gidermede önemli iken, altta yatan hastalığın sürecini değiştirmede çok az rol oynamaktadır. Bu nedenle, NSAİİ'ler RA tedavisi için DMARD'lar olmadan mümkün olduğunca kullanılmamalıdır. Pek çok hekim DMARD tedavisi başlamadan önce bir NSAİİ ilaçtan diğerine geçmeyi deneyerek değerli zamanı boşa harcamaktadır.

NSAİİ'lerın gastrointestinal toksisiteleri ile ilgili çok şey yazıldı ve bu kaygıların çoğu toksisitelerle ilgili yaş ve birlikte steroid kullanımı gibi pek çok risk faktörüne sahip RA hastaları ile ilişkiliydi. Bu nedenle siklooksijenaz-2 (Cox-2) selektif ajanlar bu hastalar için bir alternatif oluşturdu. Bu ajanların kardiovasküler toksisiteyi artırması ile ilişkili son kanıtlar, zaten artmış MI riski bulunan RA'lı hastalarda ilaç kullanımını sınırlandırdı. Bu nedenle Cox-2 selektif ajanlar kullanılacaksa dozu düşük tutulmalıdır. NSAİİ ilaç kullanan RA'lı hastaların tümünde birlikte misoprostol veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımı düşünülmelidir. Ek olarak NSAİİ'lerın renal kan akımını azaltıcı ve kan basıncını arttırıcı etkileri akılda tutulmalıdır.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler yarım yüzyıldan bu yana RA tedavisinde önemli bir yere sahip olmuşlardır. 1948'de ilk hastanın tedavisinden sonra glukokortikoid tedavisi RA hastalarında dramatik ve hızlı etki sağlayan bir ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Glukortikoidler sadece semptomatik rahatlama sağlamakla kalmazlar aynı zamanda RA'nın radyografik ilerlemesini anlamlı olarak azaltırlar. Ancak uzun

dönem steroid tedavisinin yan etkileri oldukça fazladır. Bu nedenle bu ilaçların optimal kullanımı RA'da steroid tedavisi prensiplerinin iyi anlaşılmasını gerektirmektedir.

Glukokortikoidlerin kullanım önerileri:

- DMARD'sız glukokortikoid kullanımından sakının.
- Eklem hastalığı için prednison >10 mg/gün steroid dozu nadiren gerekli olmaktadır.
- En düşük etkili doza inin.
- DMARD tedavisi etkili olana kadar köprü tedavisi olarak kullanın.
- Osteoporoza karşı proflaksiyi hazırlayın.

Glukokortikoidler mevcut en potent antiinflamatuar ajanlar arasındaki yerini korumaktadır; bu yüzden etkisinin çabuk başlaması nedeni ile, RA'da geç etkili DMARD'ların etkisi başayana kadar geçen sürede inflamasyonun kontrol altına alınması için oldukça uygun bir seçenek oluşturur. En sık kullanılan glukokortikod olan prednizon RA'nın eklem bulgularının tedavisi için 10 mg/gün dozundan daha yüksek dozlarda nadiren kullanılmalıdır. Bu doz yavaş bir şekilde en düşük etkin doza düşürülmeli ve bunun mümkün olması için de eşlik eden DMARD tedavisi ayarlanmalıdır. Glukokortikoidler mecbur kalınmadıkça DMARD'lar olmadan kullanılmamalıdır. Glukokortikoidlerle inflamasyonun susturulaması ve DMARD etkisinin başlaması ile birlikte dozun azaltılması bir paradigmadır (köprü tedavisi). Glukokortikoid kullanan tüm hastalarda osteoporozun önlenmesine dikkat edilmelidir ve bifosfonatların bu konuda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz glukokortikoidler vaskülit ve sklerit gibi eklem dışı tutulumlar için gerekli olabilmektedir.

Hastalığı modifiye eden ilaçlar (DMARD'lar)

DMARD'lar RA'nın sakatlıklara neden olan potansiyelini değiştirme veya modifiye etme özelliğine sahip bir grup ilaçtır. Çogu vakada bu ilaçlar RA'nın radyografik progresyonunu yavaşlatma veya durdurma yeteneğine sahiptir.

Konvansiyonel DMARD'lar

Bu grupta yer alan ilaçlar arasında metotreksat, sülfasalazin, altın, antimalaryaller, leflunomid, azatioprin ve minoksilin yer almaktadır. Klinisyen ve hastaların bu ilaçların maksimum etkilerinin ortaya çıkması için 2-6 aylık bir süre

geçmesi gerektiğini bilmeleri oldukça önemlidir ve tedavi sırasında bazı ölçümlerin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, bu ilaçlar etkisini gösterene kadar glukokortikoid tedavisi gibi diğer ajanlar hastalığın kontrolü için gerekli olabilmektedir.

Bu DMARD'ların tümünün hem erken dönem hem de hala aktif olan geç dönem RA tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir. Burada kritik faktör hangi DMARD'ın ilk başlandığı değil DMARD tedavisinin hastalığın erken döneminde başlanmasıdır.

Metotreksat: Metotreksat çoğu romatologun tercihi olmaktadır, çünkü hastalarda daha uzun süreli yanıtlar elde edilebilmekte ve uygun bir şekilde takip edildiklerinde ciddi toksisiteler nadir olmaktadır. Meotreksat radyografik ilerlemeyi dramatik olarak yavaşlatmakta ve genellikle haftada bir oral yolla 5-25 mg arasında degişen dozlarla verilmektedir. Bu haftada bir kullanım üzerinde durulması önemlidir, çünkü günlük metotreksat tedavisi ile hepatotoksisite riski artmaktadır.

Metotreksatın yan etkileri arasında oral ülserler, bulantı, hepatotoksisite, kemik iliği süspansiyonu ve pnömoniler yer almktadır. Pnömoniler dışındaki yan etkiler doz azaltılması ile düzelir. Kan sayımları ve karaciğer fonksiyon testleri her 4-8 haftada bir yapılmalı ve gerekli oldukça doz ayarlamaları yapılmalıdır. Renal fonksiyon metotreksatın klirensi için önemlidir, daha önce stabil olan hastalar renal fonksiyon bozulduğunda ciddi toksisitelerle karşılaşabilmektedir. Pnömonitis nadir olmasına rağmen önceden kestirilememektedir ve özellikte metotreksat kesilmez ve tekrar başlanırsa ölümcül olabilmektedir. 1-4 mg/gün dozunda folik asit RA'ya karşı belirğin bir etkinlik kaybı olmaksızın çoğu metotreksat toksisitesini anlamlı derecede azaltmaktadır. Tek başına metotreksat hastalığı kontrol altına almakta yetersiz kalırsa diğer DMARD'larla kombine edillir. Metotreksatın diğer DMARD'ların (konvansiyonel veya biyolojik) hemen her biriyle olan kombinasyonlarının tek başına metotreksat kullanmaktan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Leflunomid: Bir pirimidin antagonisti olan leflunomidin oldukça uzun bir yarılanma ömrü vardır. En sık 10-20 mg/gün dozunda oral olarak başlanır. 100 mg/gün yükleme dozu ishal yan etkisi dolayısı ile artık yapılmamaktadır. Uzun yarı ömrü ve teratojenik potansiyeli nedeni ile daha önce leflunomid kullanmış ve gebe kalmak isteyen kadınlarda ilaç yıllar önce kesilmiş olsa bile ilaç kan düzeyi çalışılmalıdır. Toksisite oluşursa veya gebelik düşünülürse kolestiraminle hızla

vücuttan elimine edilebilir. Hematolojik ve hepatik toksisiteleri için metotreksatta önerildiği ğibi leflunomid tedavisi sırasında da laboratuar takibi yapılmalıdır.

Antimalaryal ilaçlar: Antimalaryal etkileri olan hidroksiklorokin veya klorokin RA tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. DMARD'lar arasında en az toksisiteye sahiptirler ve kan testleri ile takip gereksizdir. Retinal toksisitenin (nadirdir) saptanması için yılda bir bir oftalmatolog tarafından muayene edilmesi önerilmektedir. Hidroksiklorokin en sık kullanılan preparattır ve oral yolla günde 200-400 mg dozlarında verilir. Bu ilaçlar özellikle diğer DMARD larla birlikte sık olarak kullanılmaktadır.

Sülfasalazin: Sülsasalazin Avrupa da en çok kullanılan DMARD'dır. Günlük 1-3 gr dozlarında verildiğinde etkin bir tedavidir. İlk altı ayda kan sayımlarının özellikle de lökositlerin sayımı yapılmalıdır.

Altın: En eski DMARD olan altın intramuskuler yolla verildiğinde küçük bir hasta yüzdesi için oldukça etkilidir. Etkisinin yavaş başlaması , intamuskuler yolla uygulanması, sık takip gerektirmesi ve yine sık yan etkileri nedeni ile daha az kullanılmkatadır. Yan etkileri arasında cilt döküntüleri, kemik iliği süpresyonu ve proteinüri yer almaktadır.

Biyolojik DMARD lar

Son çalışmalar özellikle TNF-alfa ve IL-1 olmak üzere sitokinlerin RA'nın patofizyolojisinde oynadığı merkezi rolü ortaya çıkarmaya devam etmektedir. Bu çalışmalar TNF-alfa (etanersept, infliksimab, adalimumab) ve IL-1 karşı (anakinra) yönlendirilmiş biyolojik ajanların geliştirilmesini ve klinik kullanımını sağlamıştır. Diğer iki biyolojik ajan yeni onay almıştır; rituksimab ve abatasept. Anti-TNF ilaçları alan tüm hastalar bir romatolog tarafından izlenmeli ve bu hekimler sıklıkla atipik seyir gösteren infeksiyon riski konusunda bilgili olmalıdır. Çalışmaların tümünden elde edilen bilgiler infeksiyonlarda önemli bir artış olduğunu gösterdiği için mevcut biyolojik ajanlar birbirleri ile kombine edilerek kullanılmamalıdır.

Anti-TNF-alfa ilaçlar: Bu grup ilaçlar içinde yer alan bir rekombinan TNF reseptör füzyon proteini olan etanersept haftada bir 50 mg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. İnfliksimab, TNF-alfa ya karşı geliştirilmiş bir fare/insan kimerik monoklonal antikorudur, 4-8 haftada bir (3-10 mg/kg dozunda) intravenöz olarak verilir. İnfliksimab kimerik yapıda olduğu için antijenik özelliği fazladır. Bundan dolayı infliksimab kullanan hastalarda antikor gelişimi daha sıktır. Antikor gelişimini

azaltmak için metotreksat gibi bir ajan ile kullanılmalıdır. Adalimumab TNF-alfa'ya karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikorudur, iki haftada bir subkutan olarak verilir. Özellikle metotreksat ile kombine edildiklerinde, her üç anti-TNF ajanın da RA'da hem klinik semptomlar hem de radyolojik progresyona karşı oldukça etkin olduğu gösterilmiştir. Hızla başlayan etki (günler ve haftalar içinde) görülür ve bu ajanları konvansiyonel DMARD'lardan daha avantajlı kılan önemli bir özelliktir. Mevcut dezavantajları maliyeti ve bazı enfeksiyonlar (özellikle tüberküloz ve diğerleri) ve maligniteler gibi uzun dönem yan etkileridir (69). Türkiye gibi tüberkülozun sık görüldüğü toplumlarda anti-TNF kullanımına bağlı latent tüberkülozun aktif hale gelmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle anti-TNF tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka tüberküloz açısından detaylı tetkik edilmelidir. Kalp yetmezliği ve nadiren demiyelinizan hastalık ve otoimmün sendromlar gelişebilir.

Yukarıda belirtilen ilk 3 ajandan sonra **Golimumab** ve **Certolizumab** geliştirilmiştir.

Anakinra: Anakinra rekombinan insan IL-1 resepör antagonistidir ve 100 mg/gün subkutan olarak uygulanır. Radyolojik progresyon kadar RA semptom ve bulgularına karşı da etklili olduğu gösterilmiştir. Etkisinin başlaması TNF inhibitörlerinden oldukça daha yavaş ve dramatik olarak daha azdır. Enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlar ve pnömoni yan etkileri arasındadır.

Rituksimab: CD20+ B lenfositleri hedef alan kimerik monoklonal bir antikordur ve iki hafta ara ile 500-1000 mg dozunda intrvenöz nfüzyon şeklinde uygulanır. Bu uygulama ile 6-12 ay ile dolaşımdaki B lenfosit sayısında azalma olur ve önemli klinik yanıt görülür. Sonraki uygulama ihtiyacı ve zamanı hastanın tedavi yanıtının süresine göre belirlenir. Ritüksimab B hücreli lenfomaların tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Yukarıdaki bilgilerin ışığında RA'da etkili olabileceğinden yola çıkılarak denenmiştir. Anti-TNF duyarlı ve dirençli olgularda denenmiş ve etkili bulunmuştur. Plasma hücresi ve antikor yapımını baskılaması nedeni ile aşıların etkinliğini azaltabilir. Eksik aşıları tamamlanmalıdır ve pnömokok aşısı yapılmalıdır.

Abatacept: Abatacept insan CTLA-4'ündeki eksternal domainin insan IgG1'inindeki ağır zincir ile genetik olarak birleştirilmesi ile yapılmıştır ve antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80 ve CD86 ya bağlanır. Bu bağlanma T

lenfositlerin CD28 yoluyla aldığı ikinci uyarıyı inhibe eder. Aylık olarak uygulanır, romatoid artritte ve psoriatik artritte etkinliği gösterilmiştir.

Tosilizumab: TNF-alfa ve IL-1 kadar önemli olan bir diğer sitokin IL-6 dır. IL-6 inflamasyon bulguları olan ateş, akut faz yanıtının ortaya çıkmasında önemli bir sitokindir. IL-6 etkisini membrana bağlı IL-6 reseptörü üzerinden gösterir. Tosilizumab IL-6 reseptörlerine karşı geliştirilen IgG1 yapıda humanize bir antikordur. Tosilizumabın romatoid artrit ve Castelman hastalığında endikasyonu vardır. Biyolojik ajanlar içerisinde monoterapi olarak metotreksata üstün olarak gösterilmiş tek ajandır. Aylık 4-8 mg/kg dozlarında intravenöz olarak uygulanmaktadır.

Altta yatan durumların tedavisi

RA hastalarının optimal bakımı için, kardiovasküler nedenlere bağlı ölüm, osteoporoz, enfeksiyonlar (özellikle pnömoni) ve bazı kanserler gibi ilişkili komorbid durumların akılda tutulması gerekmektedir.

Kardiyovasküler hastalık

Son yıllarda, RA'daki artan mortalitenin çoğundan kardiovasküler nedenlerin sorumlu olduğu daha çok fark edilir olmuştur. Bu mortaliteye olasılıkla metotreksat ve sülfasalazin gibi homosistein düzeylerini arttıran tedaviler ve sedanter yaşam tarzı ve glukokortikoidler gibi çeşitli faktörler de katkıda bulunmaktadır. Ancak son zamanlarda kronik inflamasyonla kardivasküler hastalık arasındaki kuvvetli ilşkinin tanımlanması ile bunun en önemli faktör olması olasıdır. RA'yı daha erken ve daha iyi kontrol eden tedavilerin kardiyovaskiler morbidite ve mortaliteyi düşürmesi beklenmektedir. Klinisyenler RA'yı kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak düşünmeli ve RA hastalarında diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de dikkatli bir şekilde takip etmelidir (69).

2.2 ADİPOSİTOKİN, İNFLAMASYON VE RA

ADİPOKİNLER VE İNFLAMASYON

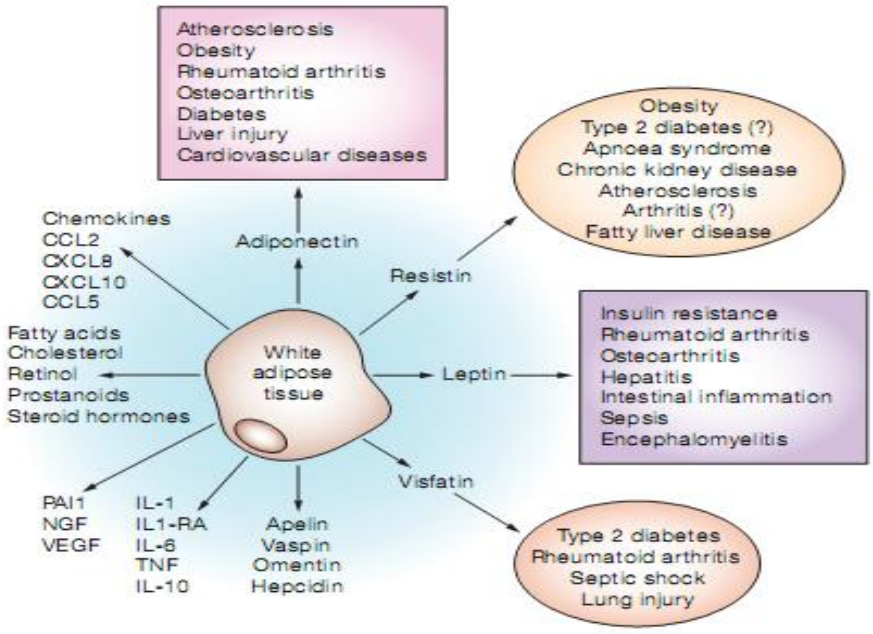
Sistemik inflamasyon tip 2 diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, kanser, obezite, astım ve yaşlanma gibi çok çeşitli durumların ve kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde temel mekanizma olarak kabul edilmiştir (93).

Adipokinler fiziksel ve metabolik süreçte büyük fonksiyona sahip çok dinamik bir organ olan beyaz yağ dokusunun adipositleri tarafından salınan çözünebilir proteinlerdir. Aslında, iyi bilinen rolleri dışında (enerji dengesini düzenleme , homeostaz, metabolizma gibi) beyaz yağ dokusu adipokin sentezleme yoluyla inflamatuvar ve immun yanıtı düzenler (Tablo 8, Şekil 1).

Tablo 8. Adipoz dokudan sentezlenen ve salınan bioaktif moleküller (94)

Molekül sınıfları	**Açıklama**
Sitokinler	Tümor nekrozis faktör alfa, İnterlökin-6
Kemokin ve büyüme Faktörleri	Plazminojen aktivatör inhibitör-1, Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, Makrofaj koloni sitümülan faktör
Adipokinler	Leptin, adiponektin, resistin, visfatin/pre-B hücresi koloni geliştiren faktör
Komplemanlar	C1 inhibitör, C3, faktör B, faktör D

Şekil 1. Beyaz yağ dokusundan salınan sitokinler/adipokinler ve rol aldıkları hastalıklar (95).



CCL: CC-kemokin ligand, CXCL: CXC-kemokin ligand, IL: interlökin, IL1-RA: interlökin-1-reseptör antagonisti, NGF: sinir büyüme faktörü, PAI1: plasminojen aktivatör inhibitör 1, TNF: tümör nekroz faktor, VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü.

Adipokinler; adiponektin, leptin, resistin, visfatin ve omentin gibi çok heterojen etken gruplarını içerir. Bunlar adiponektin dışında proinflamatuvar proteinlerdir, adiponektinlerse eklemlerde proinflamatuvar etki gösterirken, obezite ve damar hastalıklarında antiinflamatuvar etki gösterir (96). Adipokinlerin temel özellikleri ve inflamatuar hastalıklardaki rolleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Adipokinlerin temel özellikleri (97)

Adipokin	Özellikleri	Fonksiyonları	Hastalıklar
Adiponektin	244-residue protein, GBP28 ve Acrp30 olarak isimlendirilir, 3 formu vardır	Pro-inflmatuar (RA) Anti-inflamauar (obezite, tip 2 diabetes, ateroskleroz)	RA Obezite Tip 2 DM Ateroskleroz
Leptin	16 kDa-dass 1 sitokin ailesi	Pro-inflmatuar (RA) Gıda alımını baskılar, enerji tükeimini artırır, bronş epitel hücresi proliferasyonunu artırır	RA İBH Astım
Resistin	12.5 kD sisteinden zengin protein	Pro-inflamatuar: monositlerde İL 12 ve TNF'yi aktive eder, NF-kB aktive eder	RA Tip 2 DM Ateroskleroz
Visfatin	52 kDa protein, pre-B hücresi koloni geliştiren faktör,	Pro-inflamatuar: monositlerde IL-1 beta, IL-6, TNF-beta üretimini artırır	Ateroskleroz Tip 2 DM

RA: Romatoid artrit, **TNF:** Tümor nekrozis faktör, **IL:** interlökin, **NF-kB:** Nukleer faktör-kappa B, **İBH**: İnflamatuar barsak hastalığı

Adiponektin, metabolik işlevlerinin yanı sıra, bir çok immunomodülatör yolağa dahil olur. Adiponektin hücre büyümesini ve fonkiyonlarını inhibe eder (örneğin myelomonositik progenitör hücrelerin büyümesi ve makrofaj fonksiyonları). Buna ek olarak, TNF-α ile uyarılmış monosit adezyonu gibi adezyon moleküllerinin salınımı adiponektin ile azaltılır (98). Bu ve bunun gibi gözlemler, örneğin IL-6 ve TNF-α'nın adipositlerde adiponektin sentezini inhibe etmesi, adiponektinin ağırlıklı olarak anti-inflamatuar ve anti-adeziv etkileri olduğu fikrine yol açtı (94). Romatizmal hastalıklarla ilgili adiponektinin ilginç bir özelliği, osteoprotegerin ekspresyonu engellenirken, osteoblast proliferasyonu ve RANKL ekspresyonunu uyarabilir olmasıdır (99). Bununla birlikte, osteoklast farklılaşması üzerine direkt bir

etkisi yoktur, AdipoR1 süpresyonu ile osteoblast üzerindeki adiponektin etksisi kaldırılır (99). Globuler adiponectinin TNF/RANKL ile uyarılımış osteoklastogenezi güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (100).

Resistinin adiponektine benzer şekilde immunomodülatör etkisinin olduğu görülmektedir. Rekombinant insan resistini fare ve insan makrofajlarında TNF-α, IL-6 ve IL-12 gibi proinflamatuar sitokinlerin sekresyonunu arttırır (9,101). Ek olarak insan endotel hücreleri, rekombinant insan resistini tarafından aktive edilir (9) ve bu hücrelerden endotelin-1 ve kemokinler gibi bir çok adezyon molekülü salınımına yol açar. Bu bulgular potansiyel proinflamatuar etki hipotezini destekler, buna karşılık adiponektin, çevresel şartlara göre her iki etkiyi gösterebilir (anti-infalamatuar ve pro-inflamatuar) (94).

Leptin bilinen metabolik ve hormonal etkilerinin yanı sıra, immuoregulator role de sahiptir. Leptin T hücre proliferasyonu için önemli bir faktördür ve Th1 immun reaksiyonlara neden olabilir. Bundan başka, leptin monosit ve nötrofil gibi inflamatuar hücrelerin proliferasyonuna ve aktivasyonuna katılır. (98,102). Serum leptin düzeyi bazı kronik inflamatuar hastalıklarda yükselir, muhtemelen proinflamatuar cevabın akut ve başlangıç döneminde uyarılır (94).

Visfatin/PBEF in vivo ve in vitro insulinomimetik etki gösterir (103). Visfatin/PBEF, Nampt (NAmPRTase) olarak adlandırılır çünkü nikotinamid fosforiboziltransferaz aktivitesine sahiptir ve hücre metabolizmasının temel kofaktörü olan NAD'ın sentezine katılır (104). Bununla birlikte, immunomodülatör potansiyele sahip pleotropik bir proteindir. Örneğin, visfatin/PBEF lökositleri aktive edebilir ve hücre yüzeyindeki kostimulator molekülleri uyarabilir. Monositlerde IL-1, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinleri uyarabilir (105). Buna ek olarak, visfatin/PBEF fibroblast ve nötrofilleri apoptozdan korur (106). Poliklonal immun yanıt sırasında lenfositlerde visfatin/PBEF üretimi artar ve lenfositlerin proliferasyonunu uyarır (107).

ADİPOKİNLER VE RA

Romatoid artrit erişkin populasyonun yaklaşık % 1 ini etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Doğal ve kazanılmış bağışıklığın; T ve B lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve fibroblast benzeri sinovya hücreleri yoluyla hastalık patogenezinde rol aldığı kesin kanıtlarla bilinmekle birlikte sürekli yeni

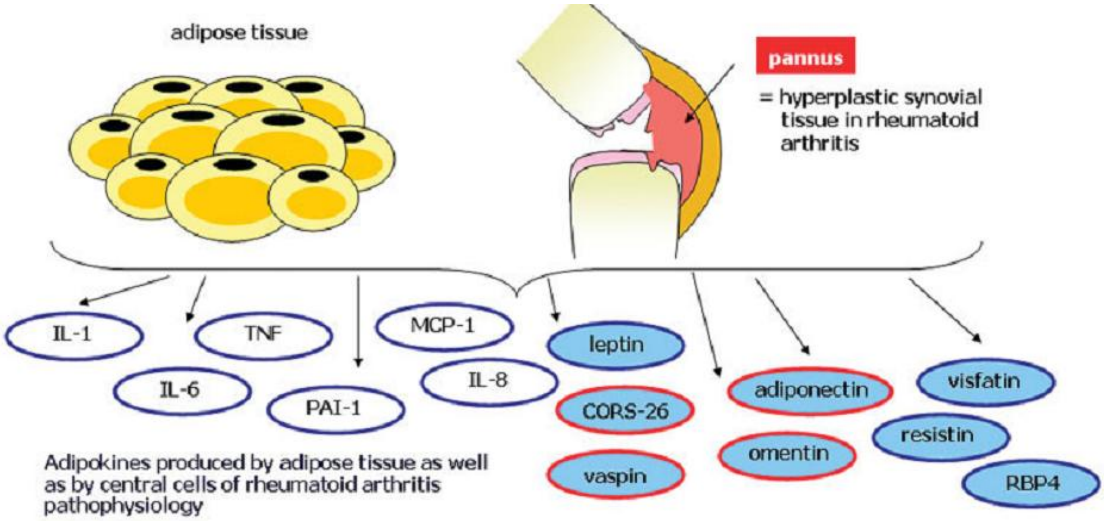
inflamatuvar mediyatörler ortaya çıkmaktadır (108). Örneğin; RA için hastalığa özgü bir belirteç olan ACPA, şiddetli hastalıkla ilişkilidir ve ACPA düzeyi radyolojik hasar ve hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterir (109). Böylece ACPA , RA'nın inflamatuvar patogenezine katılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adipositlerden salınan adipokinlerin RA'daki inflamasyonla ilişkisi olduğuna dair kanıtlar artmaktadır.

Özellikle, adiponektinin kemokinleri indükleyerek pro-destrüktif hücrelerin ve inflamatuar hücrelerin romatoid sinovyuma göçünü sağladığı ve sitokin sentezi yoluyla inflamasyonu düzenlediği kanıtlanmıştır (110). Adiponektin miktarı RA hastalarının sinovyal sıvısında osteoartrit hastaları ile karşılaştırıldığında artmaktadır (111,112). Adiponektin serum düzeyi RA hastalarında kontrol grubuna göre artmıştır (112,113). Ek olarak eroziv hastalıkta serum düzeyi hafif hastalığa göre daha yüksek bulunmuştur (113) Adiponektin serum düzeyi eklem erozyonu ile korele bulunmuş (113,114) ve kronik RA'da erken RA'ya göre daha yüksek bulunmuş (115). Bununla birlikte bazı yayınlarda serum düzeyleri benzer ya da daha düşük çıkmıştır. Adiponektinin sinovyal fibroblastları stimülasyonu ile kartilaj destrüksiyonunun santral hücrelerinden IL-6, IL-8, büyüme-ilişkili onkogen, vasküler endotelyal büyüme faktörü, matrix metalloproteinaz 1 ve 13 sekresyonu artar (112,115).

Ayrıca leptin, dolaşımdaki yüksek düzeyleri göz önüne alındığında, RA'da rol oynayabilir (116). RA hastalarında sinovyal sıvıda leptin mikrarının arttığı gösterilmiştir (116,117). Aktif RA'da, daha az aktif olan hastalara oranla serum leptin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (118). Bir çalışmada, leptin eksikliği olan farelerde, artrit şiddeti yabani farelere göre daha hafif bulunmuştur (119). Serum leptin düzeyi, hastalık progresyonu ve erozyonla korele bulunmuştur (94).

Diğer adipositokinler ile benzer şekilde, serum resistin düzeyi RA'da yüksek bulunmuştur (9,111). Ayrıca sinovyal konsantrasyon da plasma düzeyinden daha yüksek olarak gözlenmiştir. Sinovyal resistin konsantrasyonu CRP düzeyi, ESH, IL-1 reseptör antagonisti düzeyi ve TNF içeren inflamasyon belirteçleri ile korele bulunmuştur (111, 120, 121).

Adiponektin, leptin, resistin ve visfatin/PBEF gibi adipokinler periartiküler yağ dokusu ve artritli eklemin yerel hücreleri tarafından aktif olarak üretilir (122,123) (Şekil 2).



Şekil 2. RA da adipokinler (94)

Adipoz dokuda çeşitli faktörler üretilir, örneğin; proinflamatuar sitokinler, kemokinler, adiponektin, visfatin/ PBEF, leptin ve diğerleri. Bu faktörler genel olarak adipo(sito)kin olarak adlandırılır. Şekilde gri arka plan olarak gösterilenler adiponektin, visfatin/ PBEF, resistin, leptin ve diğerleri olmak üzere klasik adipokinlerdir ve ağırlıklı olarak adipoz dokudan salınır. Çerçeve ile gösterilenler değişik alanlardan üretilir. Adipositlerin yanı sıra bu faktörleri, inflame sinovyumda fibroblast benzeri sinovisitlerin de ürettiği gösterilmiştir. IL-1: interlökin-1; TNF: tümör nekroz faktör; MCP-1: monosit kemoatraktan protein 1; PAI-1: plasminojen aktivator inhibitör 1; RBP4: RNA bağlayıcı protein 4 (94).

2.3 OMENTİN

Omentin, omental yağ dokusu cDNA'sından belirlenen 313 aminoasitli yeni bir sitokin (adipokin)'dir (12). Subkutan yağ dokusuna oranla, viseral yağ dokusundan (ağırlıklı olarak AT stromal vasküler hücreler tarafından) daha fazla ve selektif olarak sekrete edilir. (12). Omentin geni, bir kaç popülasyonda tip 2 diyabetes mellitus (DM) ile ilişkili olan 1q22-q23 iki kromozomal bölgede bulundu (13,124). Bu sebeble omentin insanlardaki tip 2 DM ye yatkınlık oluşturan aday gen olabilir (12). Omentin-1 dolaşımdaki major formdur ve araştırmacılar tarafından çalışılan formudur (125). Omentin, en fazla insan omental yağ dokusunda ve daha az yoğunlukla ince bağırsak, akciğer, kalp, kas ve böbrekte gösterilmiştir. Ayrıca, enterosit fırçamsı hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir (126).

Metabolik sistem üzerine etkileri: Rekombinant omentin-1'in insülin duyarlı glukoz alımını ve adiposit içinde Akt posforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir (12). Serum omentin-1 düzeyinin obez hastalar yada PCOS yada diyabet hastalarında

anlamlı olarak düşük olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir ve buna ek olarak, omentin-1 düzeyi vücut kitle oranı, bel çevresi ve insülin direcini içeren metabolik risk faktörleri ile ters orantılıdır (125-127).

Vasküler sistem üzerine olan etkileri: Epikardial yağ dokusu hücrelerinde omentin mRNA'sının salgılanması ile koroner ateroskleroz arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür (128). 12 haftalık aerobik yürüyüş sonrası serum omentin düzeyi artışı ile kardiometabolik risk faktörlerinin iyileşmesi eş zamanlı olarak gerçekleşmiştir (129). Bunların ötesinde omentin, Akt sinyal yolağı aktivasyonu ve endotelyal nitrik oksit sentezi ile ateroskleroz patogenezinde çok önemli olan endotel disfonksiyonu üzerine etki yapar (128,130). Böylece, omentin inflamasyon, angiogenez ve ateroskleroz patogenezi arasındaki ilişkide önemli rol oynayabilir (131).

İnflamasyonla ilişkisi: Crohn hastalığında omentin m-RNA salınımının azaldığı ve bunun transmural intestinal inflamasyon patogenezinde önemli olabileceği gösterilmiştir (13). Bu çalışma ile kronik inflamasyon ile ilişkisi olabileceği ortaya konulmuş ve diğer çalışmalar ile de desteklenmiştir. İnsan endotel hücrelerinde TNF-alfa'nın indüklediği NF-*K*B ve CRP aktivasyonu omentinin etkisi ile anlamlı olarak düşmüştür, Polikistik over sendromlu (PCOS), insülin dirençli ve obez bayanlarda metformin tedavisi sonrası CRP seviyelerindeki değişiklik serum omentin düzeyindeki değişikliğin bir göstergesidir (15). Omentinin romatizmal hastalıklar ile ilişkisi olabileceği son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Juvenil idiopatik artritli hastalarda kontrol grubuna göre serum omentin düzeyi daha yüksek bulunmuştur, ayrıca aktif eklem sayısı ile omentin düzeyi arasında korelasyon mevcuttur (16). Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvısında omentin seviyesi azalmıştır (14).

Bazı durumlar aydınlatılmasına rağmen cevap bekleyen sorular mevcuttur.

Cevaplanmamış sorular:

- Plasenta, kalp, akciger, over gibi diğer organlardaki rolleri.
- Omentin reseptörünün kesin varlığı ve moleküler-hücresel fonksiyonları.
- Anti-inflamatuar molekül olarak daha fazla kanıt
- Kardiyovasküler biyolojide daha fazla etkileri
- Kanser biyolojisindeki rolü
- İnflamatuar, metabololik ve kardiovasküler hastalıkların yönetiminde biyolojik marker ve/veya farmakolojik ajan (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmaya, 1 Aralık 2011 – 30 Temmuz 2012 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş üzeri ACR-EULAR 2010 kriterlerine göre (77) tanı konulan 57 RA'lı hasta ve 25 sağlıklı gönüllü alındı. DAS-28 skoru kullanılarak RA hastaları aktif RA ve remisyonda RA grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. 26 hasta aktif RA grubunda ve 31 hasta remisyonda RA grubundaydı. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar, çalışma konusunda bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların öyküleri alındı, sistemik ve romatolojik fizik muayeneleri yapıldı. Hasta gruplarında, hastaların almakta olduğu temel etkili ilaçlar ve kortikosteroid kullananların sayıları ve kullanılan kortikosteroid dozları belirlendi. Tüm katılımcıların, ağırlıkları, boyları ve bel çevreleri ölçüldü ve VKİ'leri [VKİ=Ağırlık (kg)/Boy $(m)^2$] hesaplandı. Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitusu, morbid obezitesi (VKİ>40 kg/m2), hiperlipidemisi, ağır böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar dışlandı.

Hastalık Aktiviteleri

RA grubunda hastalık aktivitesi disease activity score-28 (DAS 28: 0.56X 28- TJC+ 0.28 X 28SJC + 0.7 X ESR + 0.014X GH) ile belirlendi (133).

Laboratuar Analizleri

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlık sonrası alındı. Açlık kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, ESH, CRP, hs-CRP, HbA1c rutin laboratuar metodlarıyla aynı gün çalışıldı. Ek olarak omentin analizi için 2 ml kan alındı ve 3000 rpm'de 10 dk çevrilerek serum örnekleri elde edildi. Ayrılan serumlar, çalışılacağı güne kadar -40^0C'de saklandı.

Serum omentin-1 düzeyleri Adipo Bioscience, Inc. (Santa Clara, CA, USA) kiti kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 13.0, Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Romatoid artrit ve kontrol gruplarında dağılımı normal olan değişkenler independent sample t test, dağılımı normal olmayan sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Diğer taraftan Romatoid artritli hastalar remisyonda ve aktif olarak 2 gruba ayrılarak kontrol grubu ve bu gruplarda dağılımı normal olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Kruskal-Wallis testinde anlamlı bulunan veriler için gruplar arasında ikişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Romatoid artrit tanısı olan 57 hasta ile 25 kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, VKİ, bel çevresi gibi parametrelerde istatistiksel olarak fark yoktu.

Her iki grup arasında serum lipid düzeyleri karşılaştırıldığında serum HDL düzeyi RA grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Her iki grupta diğer lipid parametereleri arasında fark yoktu. (Tablo 10).

Tablo 10. RA ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal verileri (ortalama ± standart sapma)

	RA (n:57)	**Kontrol (n:25)**	***p***
Cinsiyet (E/K)	13/44	5/20	0.777
Yaş (yıl)	51±11	47±12	0.215
VKİ (kg/m$^{2)}$	28±4.4	29.1±5.7	0.330
Bel çevresi (cm)	94±12	98±15	0.248
Sistolik KB (mmHg)	125±22	126±21	0.853
Diyastolik KB (mmHg)	82±15	82±13	0.952
Hastalık süresi (ay)	87±97	DY	
DAS-28	2.9±1.5	DY	
RF (ıu/ml)	130±225	DY	
ACPA (u/ml)	64±80	DY	
Hb (g/dl)	12.4±1.4	12.9±1.6	0.146
Trombosit (x10^9/l)	297±87	283±55	0.443
HgA1C (%)	5.1±0.4	DY	
AST (u/l)	19±6	DY	
ALT (u/l)	18±9	DY	
HDL (mg/dl)	54±14	43±8	**<0.001**
LDL (mg/dl)	112±27	112±23	0.985
Trigliserit (mg/dl)	105±43	120±41	0.155

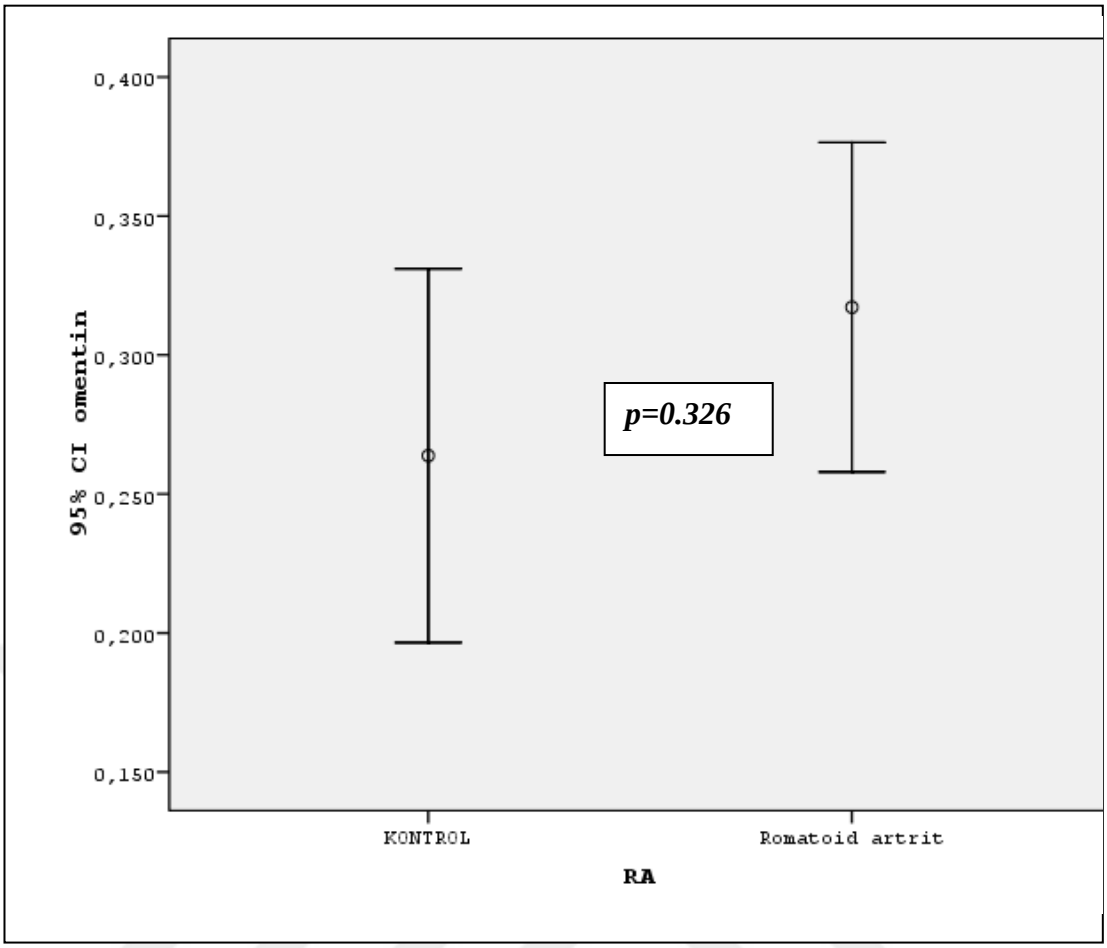
SD: standart sapma DY: Değer yoktur, VKİ: vücut kitle indeksi, Sistolik/Diyastolik KB: Sistolik/Diyastolik kan basıncı, DAS-28: Hastalık aktivite skoru, RF: Romatoid faktör, ACPA: anti-sitrülinli protein antikoru, AST: Aspartat aminotranferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Romatodi artritli hastalarla kontrol grubu arasında ESH açısından anlamlı fark gözlenmezken (p=0.567), serum CRP, hs-CRP düzeyleri RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla p=0.013, p= 0.040), diğer taraftan serum ürik asit düzeyi RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p= 0,008) (Tablo 11). RA ve kontrol grubu arasında serum omentin-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.326), (Tablo 11), (Grafik 1).

Tablo 11. RA grubundaki serum omentin-1 düzeyinin ve inflamasyon belirteçlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	RA	**Kontrol**	***p***
ESH (mm/saat)	18.6±14	15.9±11.3	0.567
CRP (mg/l)	0.91±1.09	0.37±0.41	**0.013**
Hs-CRP (mg/l)	0.79±0.90	0.36±0.42	**0.040**
Ürik asit (mg/dl)	3.7±1.2	4.5±1.1	**0.008**
Omentin-1 (ng/ml)	0.32±0.22	0.26±0.16	0.326

CRP: C reaktif protein, hs-CRP: High sensitif CRP



Grafik 1. RA ve kontrol grubunda omentin-1 düzeyleri

RA grubu DAS-28 skoru (remisyonda RA: DAS28 < 2.6; aktif RA: DAS28 ≥ 2.6) kullanılarak iki gruba ayrıldı ve kontrol grubuna göre değerlendirildi. Aktif RA, remisyonda RA ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, VKİ, bel çevresi, arteryel kan basıncı açısından fark izlenmedi. Aktif ve remisyonda RA grupları arasında hastalık süresi, RF ve ACPA değerleri açısndan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Serum HDL düzeyi aktif, remisyon ve kontrol grupları arasında istastistiksel olarak farklı bulundu (p= 0,001*). Serum LDL ve trigliserit düzeyi açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Aktif ve remisyonda RA ile kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal verileri

	Aktif RA (DAS ≥2.6) (n = 26)	**Remisyonda RA** (DAS < 2.6) (n = 31)	**Kontrol** (n = 25)	***p***
Cinsiyet (E/K)	3/23	10/21	5/20	0.163
Yaş (yıl)	54±10	48±11	48±12	0.053
VKİ ($kg/m^{2)}$	29.4±3.5	26.8±4.7	29.1±5.7	0.089
Sistolik KB (mmHg)	124±23	126±20	126±21	0.822
Diyastolik KB (mmHg)	81±16	83±14	82±13	0.810
HDL (mg/dl)	52±15	56±13	43±8	**0.001**
LDL (mg/dl)	118±24	107±30	112±23	0.280
Trigliserit (mg/dl)	113±7	98±45	120±41	0.144

One-way ANOVA testi,*Fark Aktif RA ve Remisyonda RA ile kontrol grubu arasında anlamlı idi(p=0.047; p=0.001, sırasıyla), DY: Değer yoktur

Aktif RA, remsiyonda RA ve kontrol grubu arasında inflamatuar belirteçler olan ESH, CRP, hs-CRP ve hastalık aktivite skoru olan DAS-28 açısından Kruskal Wallis Testi ile anlamlı fark bulundu. Bu parametreler için hangi gruplar arasında fark bulunduğunu tespit etmek amacıyla Mann-Whitney U testi ile ikişerli karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 13). Omentin-1 düzeyi açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Aktif ve remsiyonda RA'lılarda hastalık süresi birbirine benzerdi (Tablo 13).

Serum ürik asit düzeylerinde aktif ve remisyonda hastalık grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Aktif ve kontrol, remisyonda ve kontrol grupları arasında kontrol grubunda serum ürik asit düzeyi daha yüksek olmak üzere anlamlılık saptandı (p=0.029), (Tablo 13).

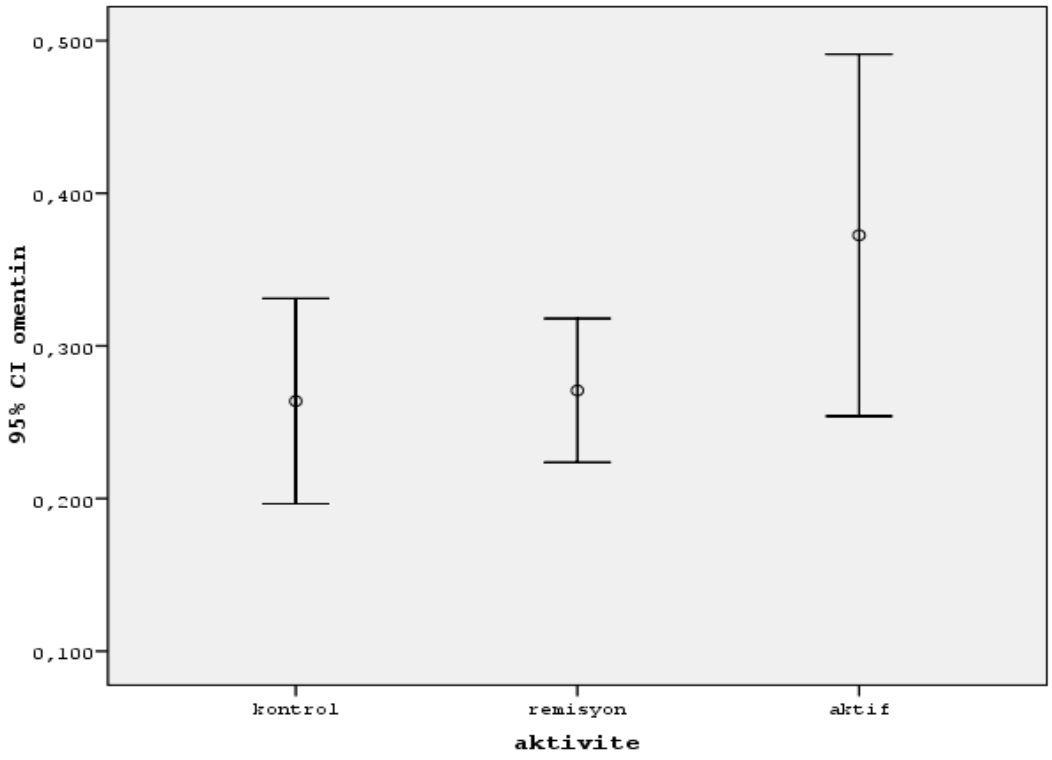
Serum omentin-1 düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.370) (Tablo 13), (Grafik 2).

Tablo 13. Aktif RA, remisyonda RA ve kontrol gruplarındaki serum omentin-1 düzeyinin ve diğer aktivite parametrelerinin karşılaştırılması.

	Aktif RA	**Remisyonda RA**	**Kontrol**	***p***
ESH (mm/saat)	26.5±13.5	11.7±10.4	15.9±11.3	**<0.001***
CRP (mg/l)	1.24±1.3	0.60±0.77	0.38±0.42	**0.002***
hs-CRP (mg/l)	1.01±0.95	0.57±0.81	0.37±0.43	**0.008***
DAS-28	4.31±1.17	1.68±0.54	DY	**<0.001****
Ürik asit (mg/dl)	3.69±1.04	3.66±1.24	4.49±1.06	**0.029¥**
Hastalık süresi (ay)	115±124	63±60	DY	0.295***
Omentin-1 (ng/ml)	0.37±0.29	0.27±0.13	0.26±0.16	0.370**

*Kruskal Wallis Testi, Mann-Whitney U testi ile yapılan Bonferroni düzeltmesinde ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığı olanlarda remisyonda olanlar ve kontrol grubuna göre, hs-CRP içinse aktif hastalık ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı idi (p<0.017).
** Kruskal-Wallis testi
***Mann-Whitney U testi
¥ One-Way ANOVA testi, remisyonda RA ve kontrol grubu arasında sınırda anlamlı idi (p=0.05).
DY: Değer yoktur.

Grafik 2. Aktif RA, remisyonda RA ve kontrol grubunda omentin düzeyleri



Omentin-1 düzeyleri ile yaş, VKİ, hemoglobin, trombosit sayısı, HbA1c, AST, ALT, LDL, HDL, trigliserit, ürik asit düzeyleri, hastalık yaşı, ACPA, RF arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Omentin-1 düzeyinin demografik veriler ve diğer biyokimyasal veriler ile korelasyonu

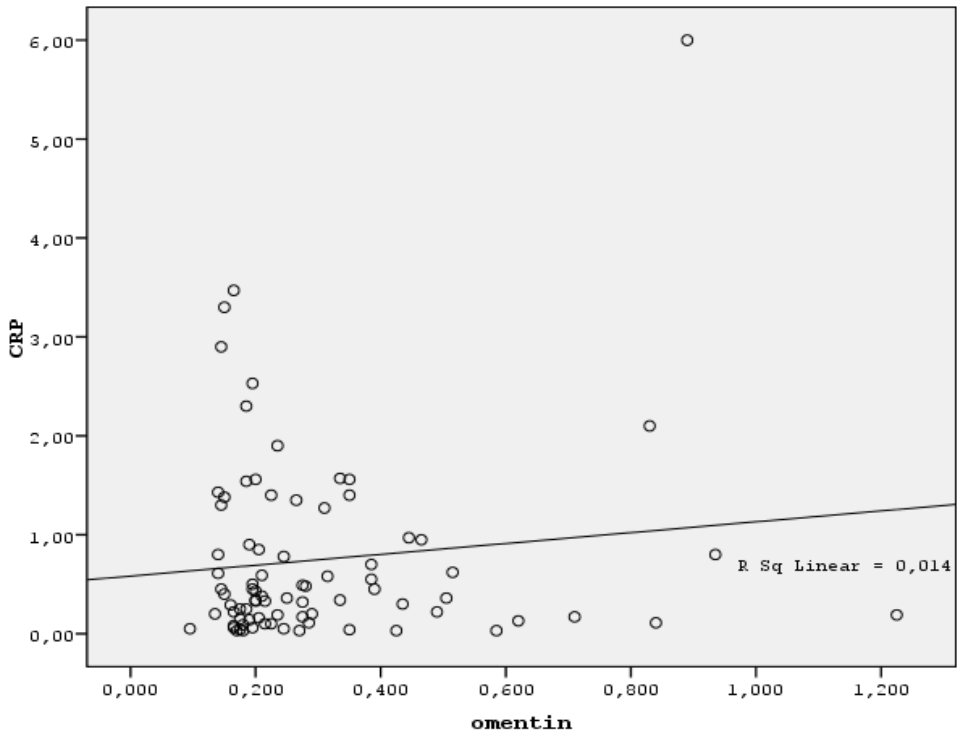
	Omentin-1	
	r	*p*
Yaş	0.027	0.841
VKİ	-0.055	0.689
Hb	-0.175	0.197
Trombosit sayısı	-0.008	0.956
HbA1c	0.172	0.307
AST	0.259	0.237
ALT	0.027	0.845
LDL	-0.112	0.426
HDL	0.049	0.729
Trigliserit	-0.140	0.317
Ürik asit	-0.021	0.879
Hastalık yaşı	-0.025	0.856
ACPA	-0.042	0.762
RF	0.242	0.072

Omentin-1 düzeyleri ile, ESH, CRP, hs CRP, DAS 28 skoru arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 15), (Grafik 3-6).

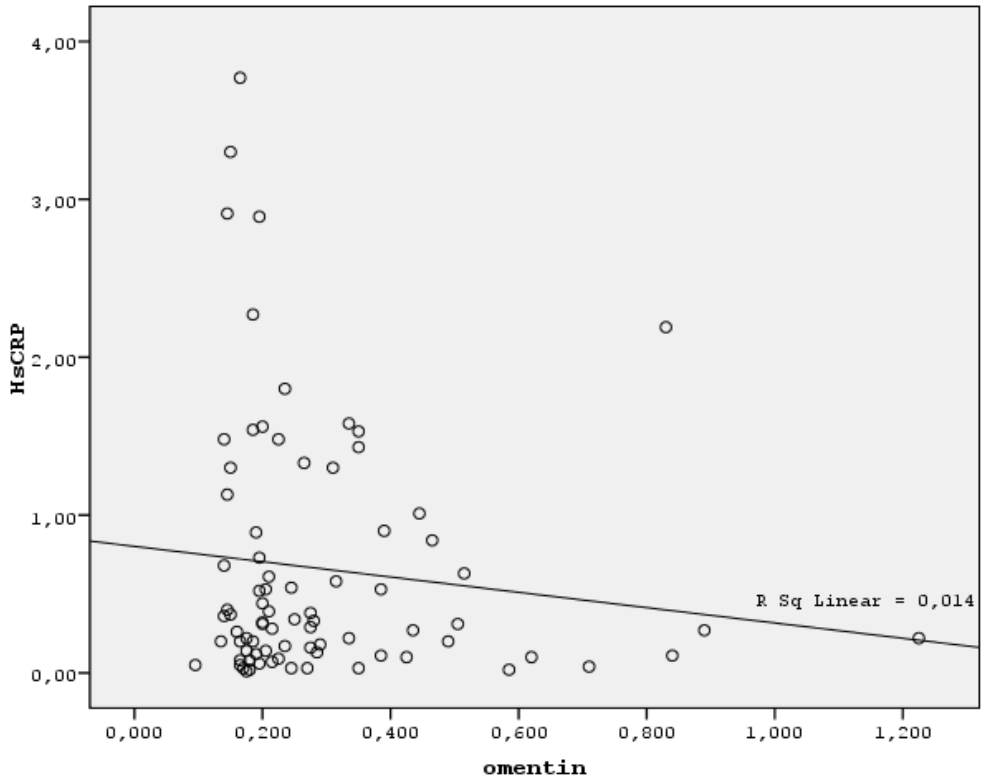
Tablo 15. Omentin-1 düzeyinin inflamasyon parametreleri ile korelasyonu

	Omentin-1	
	r	*p*
ESH	-0.003	0.982
CRP	-0.132	0.330
hs-CRP	-0.230	0.088
DAS 28	0.072	0.596

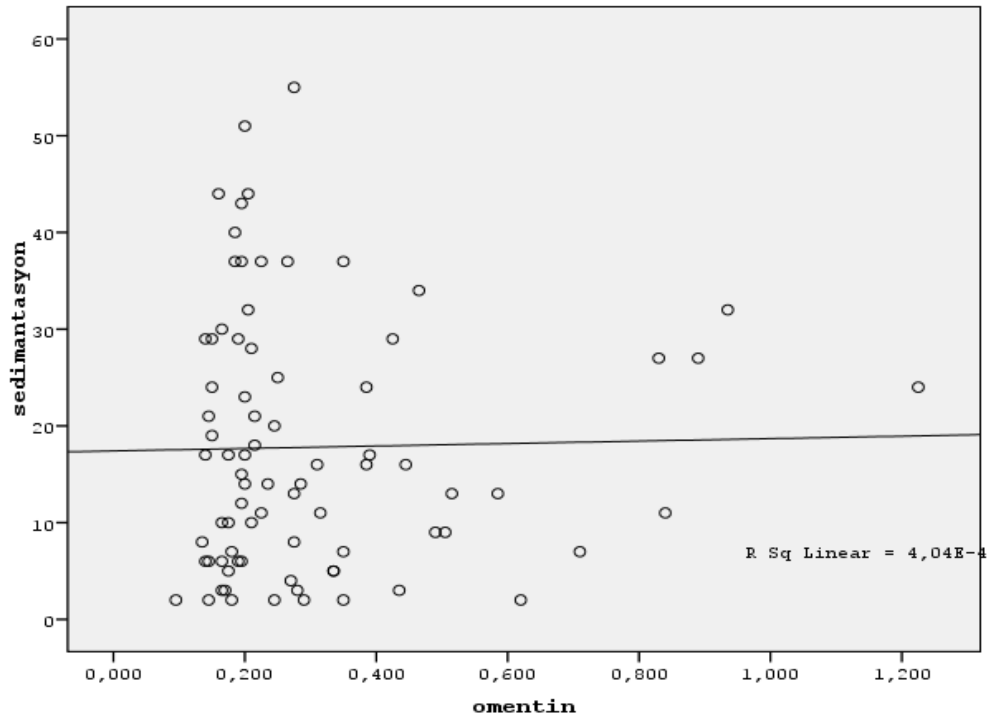
Grafik 3. Omentin-1 düzeyinin CRP ile korelasyonu



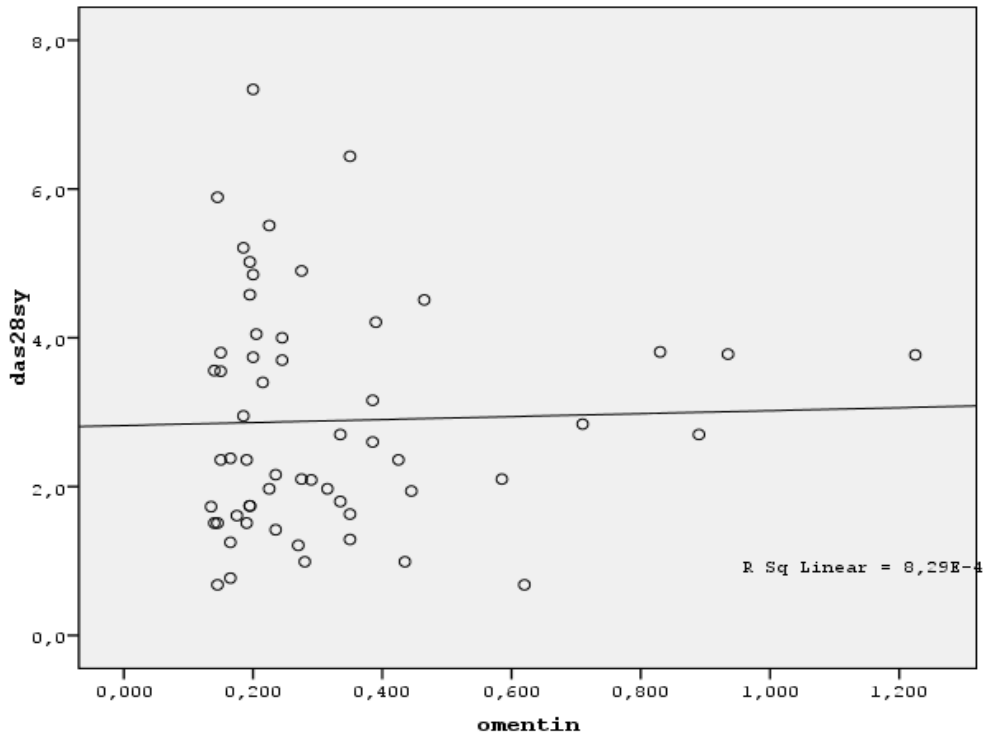
Grafik 4. Omentin-1 düzeynin hs-CRP ile korelasyonu



Grafik 5. Omentin-1 düzeyinin ESH ile korelasyonu



Grafik 6. Omentin-1 düzeyinin DAS-28 skoru ile korelasyonu



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda benzer yaş, VKİ ortalamasına sahip RA ve kontrol grupları arasında inflamasyon belirteçleri olan plazma CRP ve hs CRP düzeylerinde anlamlı farklılık varken plazma omentin-1 düzeyinde iki grup arasında fark gözlenmedi. Ayrıca aktif hastalık ve remisyonda hastalık grupları arasında da plazma omentin-1 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Plazma omentin-1 düzeyi ile inflamasyon belirteçleri (ESH, CRP, hs CRP), hastalık süresi ve DAS-28 arasında korelasyon yoktu.

Çeşitli inflamatuar durumlarda, adipositokinlerin sistemik ve lokal düzeylerinde değişiklik bildirilmiştir (123) ve RA'nın da içinde olduğu inflamatuar ve metabolik çeşitli hastalıkların etyopatogenezinde önemli olabileceği düşünülmektedir (134). Adiponektin, metabolik işlevlerinin yanı sıra, bir çok immunmodülatör yolağa dahil olur. Adiponektin hücre büyümesini ve fonkiyonlarını inhibe eder (örneğin, myelomonositik progenitör hücrelerin büyümesi ve makrofaj fonksiyonları). Buna ek olarak, TNF-α ile uyarılmış monosit adezyonu gibi adezyon moleküllerinin salınımı adiponektin ile azalır (98). Bu ve bunun gibi gözlemler, örneğin IL-6 ve TNF-α'nın adipositlerde adiponektin sentezini inhibe etmesi, adiponektinin ağırlıklı olarak anti-inflamatuar ve anti-adeziv etkileri olduğu fikrine yol açmıştır (94). Resistinin adiponektine benzer şekilde immunomodülatör etkisinin olduğu görülmektedir. Rekombinant insan resistini fare ve insan makrofajlarında TNF-α, IL-6 ve IL-12 gibi proinflamatuar sitokinlerin sekresyonunu arttırır (9,101). Bu bulgular potansiyel proinflamatuar etki hipotezini destekler. Buna karşılık adiponektin, çevresel şartlara göre her iki etkiyi gösterebilir (anti-inflamatuar veya pro-inflamatuar) (94). Leptin bilinen metabolik ve hormonal etkilerinin yanı sıra, immunregulatör role de sahiptir. Leptin T hücre proliferasyonu için önemli bir faktördür ve Th1 immun reaksiyonlara neden olabilir. Bundan başka, leptin monosit ve nötrofil gibi inflamatuar hücrelerin proliferasyonuna ve aktivasyonuna katılır (7,102). Visfatin/PBEF lökositleri aktive edebilir ve hücre yüzeyindeki kostimulatör molekülleri uyarabilir. Monositlerde IL-1, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuar

sitokinleri uyarabilir (107). Poliklonal immün yanıt sırasında lenfositlerde visfatin/PBEF üretimi artar ve lenfositlerin proliferasyonunu uyarır (107).

Özellikle RA'da resistin, visfatin/PBEF ve yüksek olasılıkla adiponektin gibi adipokinlerin farklı efektör hücreler üzerinde proinflamatuar ve prodestrüktif etkileri olduğu kanıtlanmıştır (94). Adipokinlerin güçlü immünomodülatör potansiyeli göz önüne alındığında adipokinlerin sentez yada fonksiyonları değiştirilerek yapılacak olan tedavi girişimleri önemli bir ilgi alanı olarak görülmektedir. Bununla birlikte geniş etki potansiyeli nedeni ile istenmeyen etkileri tetikleme olasığı da vardır (94).

RA hastalarında, ilk bulunan adipokinlerden olan leptin, adiponektin ve resistin ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Seven ve arkadaşları, 20 RA hastasında yaptıkları çalışmada, serum ve sinovyal leptin düzeyini kontrol grubuna göre RA'lılarda daha yüksek saptamışlardır. Aynı zamanda aktif RA'lılarda, leptin düzeyi remisyon grubuna göre daha yüksekti. Serum leptin düzeyi ile sinovyal leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Ancak bu çalışmada serum/sinovyal leptin düzeyi ile inflamasyon parametreleri (ESH, CRP, DAS-28) ile korelasyon bulunamadı (135). Otero ve arkadaşları, 31 RA'lı hastada plazma leptin, adiponektin, visfatin düzeyinin VKİ'den bağımsız olarak, kontrol grubuna göre artmış olduğunu gösterdi. CRP düzeyi leptin, adiponektin ve visfatin düzeyi ile korele idi (123). Targonska-Stepniak ve arkadaşları ise yüksek hastalık aktivitesi ile birlikte artmış plazma leptin düzeyini tespit etti. 37 RA hastası ile yapılan çalışmada hastalık süresi 10 yıldan az olan grupta (19 hasta), serum leptin düzeyi hastalık aktivitesi ile (DAS-28, ESH, hassas eklem sayısı) ile ilişkili bulunmazken 10 yıldan uzun hastalık süresi olan grupta (18 hasta) bu parametrelerle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda eroziv hastalığı olan RA grubunda serum leptin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (136). Bokarewa ve arkadaşları 76 RA hastasıyla yaptıkları çalışmada, plazma leptin düzeyini RA hastalarında yüksek tespit etti. Plazma leptin düzeyi sinovyal leptin düzeyinden daha yüksek idi ve aralarında güçlü bir şekilde korelasyon mevcuttu (116).

Yapılmış çoğu çalışma, RA hastalarında yüksek plazma ve sinovyal leptin, adiponektin düzeyini göstermesine rağmen, bu sonuçları desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Anders ve arkadaşları 58 RA'lı hasta ve kontrol grubunda serum leptin düzeyinde anlamlılık saptamadılar. Ayrıca 33 remisyonda hasta ile 25 aktif hastanın karşılaştırılmasında serum leptin düzeylerinde bir farklılık gözlenmedi (137). Popa

ve arkadaşları aktif RA hastalarında inflamasyon şiddeti (CRP, IL-1 düzeyi) ile serum leptin düzeyi arasında ters ilişki saptadılar. RA grubu ile kontrol grubu arasında serum leptin düzeylerinde farklılık bulunmadı. 2 haftalık kısa bir süre içinde anti-TNF tedavi ile CRP ve IL-1 düzeyi düşerken leptin düzeyi değişmedi (138). Benzer şekilde Schaffler ve arkdaşları (111), Tan ve arkadaşları (139) sinovyal sıvıda adiponektin düzeyini anlamlı olarak yüksek bulurken, serum adiponektin düzeyinde fark saptamadı. Resistin ile ilgili yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildi (9,121). Bir başka inflamatuar bir hastalık olan sistemik lupus eritematozus (SLE)'da da adipokinler ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmaların çoğunda serum leptin ve adiponektin düzeylerinde artış saptanırken, resistin düzeylerinde fark saptanmamıştır (140-142). Bununla birlikte bir çalışmada serum leptin düzeyi SLE'li hastalarda düşük bulunmuştur (143).

Biz ise diğer bir adipositokin olan omentin-1'i yaş, VKİ açısından fark olmayan hasta ve kontrol gruplarında benzer bulduk. Omentin-1 ile ilgili birçok veri bu adipositokinin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermişken, inflamasyon ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir. Bu çalışmada da inflamasyon ile omentin arasında ilişki saptamadık. Ayrıca hastalık aktivitesinin göstergeleri olan CRP, hs CRP ve ESH ile de herhangi bir korelasyon bulunmadı.

Omentin yeni saptanan bir adipokin olması nedeni ile literatürde inflamasyon ile ilgili (özelde RA'da) yapılan çalışma sınırlıdır. İlk olarak 2005 yılında Crohn hastalığında omentin m-RNA salınımının azaldığı ve bunun transmural intestinal inflamasyon patogenezinde önemli olabileceği gösterilmiştir (13). İnsan endotel hücrelerinde TNF-alfa'nın indüklediği NF-*K*B ve CRP aktivasyonu omentinin etkisi ile anlamlı olarak düşmüştür, Polikistik over sendromlu (PCOS) insülin dirençli ve obez bayanlarda metformin tedavisi sonrası CRP seviyelerindeki değişiklik serum omentin düzeyindeki değişikliğin bir göstergesidir (15). 2012 yılında yapılan bir çalışmada, omentinin vasküler düz kas hücrelerinde TNF-α ile indüklenen VCAM-1 ekspresyonunu (süperoksit üretimi) önleyerek, anti-inflamatuar bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (144). Psoriazis hastalarında yapılan bir çalışmada, serum omenti-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Yalnız hastalık aktivitesi ve hastalık süresi ile omentin arasında ilişki kurulamamıştır. Bu bulgularla inflamasyonun düzenlenmesinde rolleri olabileceği öne sürülmüştür (145). RA'lı hastalarda yapılmış olan ilk çalışmada; Senolt ve arkadaşları (14), 33

RA'lı ve 33 OA'lı hastanın sinovyal sıvısında omentin düzeyi çalışmış ve RA'lı grupta omentini anlamlı olarak daha düşük bulmuştur. Bununla birlikte sinovyal sıvı omentin düzeyi ile serum CRP düzeyi, sinovyal sıvı lökosit sayısı ve DAS-28 skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Sinovyal sıvı omentin düzeyi ile VKİ ve yaş arasında da ilişkibulunmamıştır. Cantarini ve arkadaşları (16) juvenil idyopatik artrittli 40 hasta ile 26 sağlıklı gönüllünün serum omentin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Hasta grupta yüksek olduğu ve aktif eklem sayısı ile korele olduğu görülmüştür. Buna rağmen bu çalışmada serum omentin düzeyinin RA'lı grupta kontrol grubuna göre fark göstermediğini ve hastalık aktivite parametreleri (ESH, CRP, hs CRP, DAS 28) ile ilişkisinin olmadığını gözledik. Daha önceki yayınlarla olan bu çelişki, omentinin de içinde olduğu adipokinlerin cinsiyet, VKİ, insülin direnci, ateroskleroz ve hormonal faktörlerden etkilenmesinden kaynaklanabilir. Aynı zamanda omentinin inflamatuar hastalıkların patogenezinde rol oynayıp oynamadığı ya da sadece inflamasyonun etkisi ile mi serum/sinovyal sıvıdaki düzeyinin değiştiği hala belirsizdir.

RA'lı hastalarda mortalitenin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (146). RA'lı hastaların yaklaşık % 40'ında ölüme yol açan neden kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (146) Uzun bir süre, ateroskleroz lipid metabolizmasının bir bozukluğu olarak kabul edilmiş, ancak şu anda endotel disfonksiyonuyla karakterize inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilir olmuştur (147). Artmış mortaliteye yol açan etiyopatojenik mekanizmalar iyi tanımlanmamıştır. Klasik ateroskleroz risk faktörinin yanı sıra, RA'daki inflamasyonun KVH gelişimi için önemli olduğu bilinmektedir (148). Omentinin ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmış ve bel çevresi, VKİ ve insülin direnci ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (125). Rekombinant omentin-1'in insülin duyarlı glukoz alımını ve adiposit içinde Akt posforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir (149).

Obez hastalarda düşük olan serum omentin-1 düzeyi, kilo verme sonrası yükselmiştir (150). Yüksek insülin dirençli PCOS hastalarında omentin-1 düzeyi düşük olarak gözlenmiştir (126). Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada bozulmuş glukoz toleraslı hastalarda endotel kaynaklı vazodilatasyonla serum omentin düzeyi arasında ilişki saptanmıştır (151). Koroner arter hastalığı (KAH) ile omentin-1 ilişkisini araştıran bir çalışamada, 127 akut koroner sendromlu hasta, 28 stabil anjina

pektorisli hasta alınmış ve her iki grupta da kontrol grubuna göre omentin-1 düzeyi diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde düşük saptanmıştır (152). Benzer bir çalışmada, KAH'lı erkek hastalarda kontol grubuna göre omentin-1 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve bu düşüklük VKİ, sistolik kan basıncı, serum glukozu, HbA1c, HDL kolesterolden bağımsızdır. KAH için diğer risk faktörlerinden bağımsız bir öngörücü serum belirteci olabileceği belirtilmiştir (153). Yoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda normal sağlıklı erişkinlere göre serum omentin-1 düzeyi düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada tip 2 diyabetes mellituslu hastalardan karotis plağı olanlarda serum omentin-1 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (154). Bu çalışmada ise omentin-1 düzeyi ve ateroskleroz ile ilişkili risk parametreleri (bel çevresi ,VKİ, sistolik/diyastolik kan basıncı, serum LDL ve trigliserit düzeyi) arasında ilişki saptanmadı. Aynı zamanda serum omentin-1 düzeyinin inflamasyon belirteçleri (ESH, CRP, hs CRP, DAS-28) ile de ilişkisi de bulunmadı. KAH'da, KAH eşdeğeri kabul edilen DM'de ve obezitede serum omentin-1 düzeyinin düşük bulunması, omentin-1 düzeyini yükselterek obezite ve risk faktörlerinin tedavi edilebilceğini düşündürmekle birlikte bu konuda veriler yetersizdir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, literatürde serum omentin-1 düzeyinin inflamasyonla ilişkisini destekleyen yayınlar olmakla birlikte, bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre inflamasyonla serum omentin-1 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak literatürde yeterli kanıt olmadığından net bilgiler için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet, 2007; 370: 1861-1874.

2- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature, 2003; 423: 356-361.

3- Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatod arthritis. Arthritis Rheum, 2001; 45: 101-106.

4- Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. Expert Opion Biol Ther, 2003; 3: 705-713.

5- Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue a regulator of inflammation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005; 19(4): 547-566.

6- Gesta S, Tseng YH, Kahn CR, Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. Cell, 2007; 131(2): 242-256.

7- Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. Endocr Regul, 2009; 43*:* 157–168.

8- Rajala MW*,* Scherer PE. Minireview. The adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology, 2003; 144*:* 3765–3773.

9-Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J Immunol, 2005; 174: 5789–5795.

10-Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol, 2005; 115: 911–919.

11-Schaffler A*,* Scholmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. Trends Immunol, 2010; 31: 228–235.

12-Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC ve ark. Identification of omentin as a novel depot-spesific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J physiol Endocrinol met ab, 2006 ;290 : 1253-1261.

13- Schaffler A , Neumeier M , Herfarth H ve ark. Genomic srucure of human omenin , a new adpocytokine expressed in omental adipose tissue. Biochim Biophys Acta, 2005; 1732: 96-102

14- Senolt L, Polanska M, Filkova M ve ark. Vaspin and omentin : new adipokines differentially regulated at the site of inflamation in rheumatoid arthtritis. Ann Rheum Dis, 2010; 69: 1410-1411.

15- Tan BK, Adya R, Farhatullah S ve ark. Metformin treatment may increase omentin -1 levels in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes, 2010; 59: 3023-3031.

16-Cantarini L, Simonini G, Fioravanti A ve ark. Circulating levels of adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopatic arthritis, and relation to disease activity. Clin Exp Rheumotol, 2011; 29(6): 1044-1048.

17-Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman EJ(ed). Artritis and Allied Conditions. Thirteen edition, Williamsand Wilkins, 1992; 979-992

18-Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB i(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 2006; 996-1042

19-Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? Rheum Dis Clin North Am, 1993; 19(1): 123-151

20-Gümüşdiş G: Bag Dokusu hastalıkları: Romatoid artrit: Gümüşdiş G Doğanavşargil E(eds). Klinik Romatoloji Deniz Matbaası 1999 , İstanbul: 269-279

21-Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y(eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2000; 1549-1576
22-Peter E. Lipsky. Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Türkçe 2000; 1928-1937
23-Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. Science 1988; 241:1498.
24-Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. J Immunol, 1985; 134:204.
25-Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. J Rheumatol, 2000; 27:1638.
26-Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. Arthritis Rheum, 2004; 50: 3458.
27-Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. Rheumatology (Oxford), 2002; 41: 285.
28-Tengstrand B, Carlström K, Felländer-Tsai L, Hafström I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. J Rheumatol, 2003; 30: 2338.
29-Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. J Rheumatol, 1986; 13: 899.
30-Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W ve ark.Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. Br J Rheumatol, 1993; 32: 903.
31-Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. Arthritis Rheum, 2009; 60: 661.
32-MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS ve ark. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum, 2000; 43: 30.
33-Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. Am J Hum Genet, 2001; 68: 927.
34-Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. Curr Opin Rheumatol, 2010; 22: 293.
35-de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. Arthritis Rheum, 2002; 46: 921.
36-Kang CP, Lee KW, Yoo DH ve ark. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 2005; 44: 547.
37-Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B ve ark. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. Arthritis Rheum, 2010; 62: 1849.

38-Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA ve ark. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet, 2004; 75: 330.
39-Remmers EF, Plenge RM, Lee AT ve ark. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. N Engl J Med, 2007; 357: 977.
40-McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2011; 365: 2205.
41-Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol, 2009; 21: 279.
42-Karlson EW, Lee IM, Cook NR ve ark. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. Arthritis Rheum, 1999; 42: 910.
43-Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. Arthritis Rheum, 1996; 39: 732.
44-Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S ve ark. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. Ann Rheum Dis, 1997; 56: 463.
45-Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2000; 27: 630.
46-Pedersen M, Jacobsen S, Garred P ve ark. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. Arthritis Rheum, 2007; 56: 1446.
47-Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M ve ark. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. Arthritis Res Ther, 2006; 8: R133.
48-Wegner N, Lundberg K, Kinloch A ve ark. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. Immunol Rev, 2010; 233: 34.
49-Deighton CM, Gray J, Bint AJ, Walker DJ. Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 1992; 51: 1206.
50-Schaeverbeke T, Renaudin H, Clerc M ve ark. Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. Br J Rheumatol, 1997; 36: 310.
51-Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J. Mycoplasma fermentans in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. J Rheumatol, 2000; 27: 2747.
52-Hoffman RW, O'Sullivan FX, Schafermeyer KR ve ark. Mycoplasma infection and rheumatoid arthritis: analysis of their relationship using immunoblotting and an ultrasensitive polymerase chain reaction detection method. Arthritis Rheum, 1997; 40: 1219.
53-Mikuls TR. Help stop tooth decay...and prevent RA? J Rheumatol, 2010; 37: 1083.
54-Brentano F, Kyburz D, Schorr O ve ark. The role of Toll-like receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. Cell Immunol, 2005; 233: 90.
55-Ospelt C, Brentano F, Rengel Y ve ark. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. Arthritis Rheum, 2008; 58: 3684.

56-Schrijver IA, Melief MJ, Tak PP ve ark. Antigen-presenting cells containing bacterial peptidoglycan in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients coexpress costimulatory molecules and cytokines. Arthritis Rheum, 2000; 43: 2160.
57-Rosengren S, Hoffman HM, Bugbee W, Boyle DL. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. Ann Rheum Dis, 2005; 64: 708.
58-Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol, 2001; 72: 779.
59-Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. Inflammation, 2004; 28: 311.
60-Marotte H, Farge P, Gaudin P ve ark. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. Ann Rheum Dis, 2006; 65: 905.
61-Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. J Periodontol, 2005; 76: 2066.
62-de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. J Rheumatol, 2008; 35: 70.
63-Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA ve ark. Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. Int Immunopharmacol, 2009; 9: 38.
64-La Cava A, Nelson JL, Ollier WE ve ark. Genetic bias in immune responses to a cassette shared by different microorganisms in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Invest, 1997; 100: 658.
65-Balandraud N, Meynard JB, Auger Ive ark. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. Arthritis Rheum, 2003; 48: 1223.
66-Sato K, Maruyama I, Maruyama Y ve ark. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. Arthritis Rheum, 1991; 34: 714.
67-Eguchi K, Origuchi T, Takashima H ve ark. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1996; 39: 463
68-Libsky PE. Rheumatoid arthritis, Harrison's principles of internal medicine 17. ED,Vol 2: Editorler Fauci AS, Braunwad E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Mc Graw-Hill; 2008: 2083-2093.
69- O'Dell JR. Rheumatoid arthritis, Cecil Medicine 23. ED, Vol 2: Editörler, Goldman L, Ausiello D. Elsevier & Saunders, Philadelphia; 2008: 2003-2013
70-Learch TJ. Rheumatoid artritis and other synovial disorders: Imaging in Rheumatoid arthritis. Rheumatology, Editörler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008; Cilt:1 :793-800
71-Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2003; 62(7): 597-604.
72-Sommer OJ ve ark. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. Radiographics, 2005; 25(2): 381-398.
73-McQueen FM ve Ostergaard M. Established rheumatoid arthritis - new imaging modalities. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007; 21(5): 841-856.

74-Conaghan P ve ark. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. Ann Rheum Dis, 2005;64: 11-21.
75-Ejbjerg B ve ark. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. Ann Rheum Dis, 2005; 64: 23-47.
76-Naredo E ve ark. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2008; 58(8): 2248-2256.
77-Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO ve ark. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis, 2010; 69: 1580-1588
78-McInnes IB,O'Delll JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2010; 69: 1898-1906
79-Conin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus eritematosus. Rheum Dis lin North Am, 1988; 14: 99-116
80-Nikolov Np , Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol, 2009; 21: 465-70.
81-Venables PJ, Polymyositis –associated overlap syndromes. Br J Rheumatol, 1996; 35: 305-306 .
82-Sweiss Nj, Patterson K ,Sawaqed R ve ark. rheumatologic manifestaion of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med, 2010; 31: 463-473
83-Salvaran C, Cantini F, Boiardi L ve ark. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis (review). N Eng J Med, 2002; 347: 261-271.
84-Becker J, Winthrop KL. Update on rheumatoid manifestaios of infectious diseases. Curr Opin Rheumatol, 2010, 22: 72-77
85-Smith CA, Woolf Ad , Lenci M. Parvoviruses:infections and arthropaties. Rheum Ds Clin North Am, 1987; 13:249-263.
86-Smith CA, Petty RE, Tingle AJ. Rubella virus and arthritis. Rheum Ds Clin North Am, 1987; 13: 265-274
87-LandeweRB, van Tubergen A. Clinicial assesment and outcome research in sondyloarthritis. Curr Rheumatl Rep, 2009; 11 :334-339

88-Saag KG ve ark. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2008; 59(6): 762-84.
89-Cohen SB ve ark. Unresolved issues in Identifying and Overcoming Inadequate Response in Rheumatoid Arthritis: Weighing the Evidence. J Rheumatol, 2008; (35 Suppl 81): 4-30.
90-Dougados M, Aletaha D ve van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2007; 25(5 Suppl 46): 22-29.
91-Scott DL ve Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007; 21(5): 943-967.
92-Kucukdeveci AA ve ark. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum, 2004; 51(1): 14-9.
93-Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature, 2008; 454 (7203): 428–435.

94-E. Neumann, K. W. Frommer, M. Vasile, and U. Müller-Ladner. Adipocytokines as Driving Forces in Rheumatoid Arthritis and Related Inflammatory Diseases? Arthritis & Rheumatism, 2011; 63(5): 1159–1169.
95-Francisca Lago, Carlos Dieguez, Juan Gómez-Reino and Oreste Gualillo. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nature Clınıcal Practıce Rheumatology, 2007; 10(3): 716-724
96-Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. Cytokine Growth Factor Rev, 2007; 18(3–4): 313–325.
97-Rossana Scrivo, Massimiliano Vasile, Izabella Bartosiewicz, Guido Valesini. Inflammation as "common soil" of the multifactorial diseases. Autoimmunity Reviews, 2011; 10. 369-374
98-Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. Endocr Regul, 2009; 43: 157–168.
99-Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. J Bone Miner Res 2006; 21: 1648–1656.
100-Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Kamio N, Fukumoto S, Nonaka K, et al. Adiponectin inhibits induction of TNF- /RANKL stimulated NFATc1 via the AMPK signaling. FEBS Lett, 2008; 582: 451–456.
101-Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the proinflammatory cytokines TNF- and IL-12 in macrophages by NF- B-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun,2005; 334: 1092–1101
102-Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? J Leukoc Biol, 2001; 69: 414–418
103-Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science, 2005; 307: 426–430.
104-Busso N, Karababa M, Nobile M, Rolaz A, Van Gool F, Galli M et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. PLoS One 2008;3:e2267.
105-Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J Immunol 2007; 178: 1748–1758.
106-Ognjanovic S, Ku TL, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colonyenhancing factor is a secreted cytokine-like protein from the human amniotic epithelium. Am J Obstet Gynecol ,2005; 193: 273–282.
107-Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is upregulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. Eur J Immunol 2002; 32: 3225–3234.
108-Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Med Clin North Am, 1997; 81(1): 29–55.
109-Serdaroğlu M, Cakirbay H, Değer O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int, 2008; 28(10): 965–970.

110-Frommer KW, Zimmermann B, Meier FM ve ark. Adiponectin mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. ArthritisRheum, 2010; 62(10): 2886–2899
111-Schaffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Scholmerich J, et al. Adipocytokines in synovial fluid. JAMA 2003;290:1709–1710.
112-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;35:247–252.
113-Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K, et al. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. Clin Rheumatol 2009; 28: 445–451.
114-Giles JT, Allison M, Bingham CO III, Scott WM Jr, Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009;61:1248–56.
115-Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jorgensen A, Tarp U, et al. 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;36:1885–1891.
116-Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2003; 62(10): 952–956.
117-Harle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M, Straub RH. No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumour necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 970–971
118-Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007;27:537–540
119- Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot-Ayer D, et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. J Immunol 2002;168:875–882.
120-Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H, et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 2006;24:698–701.
121-Forsblad d'Elia H, Pullerits R, Carlsten H, Bokarewa M. Resistinin serum is associated with higher levels of IL-1Ra in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Rheumatology(Oxford) 2008;47:1082–1087.
122-Ehling A, Schaffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. J Immunol 2006;176:4468–4478.
123-Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:1198–1201.
124-Xiang K, Wang Y, Zheng T, Jia W, Li J, Chen L ve ark. Genome-wide search for type 2 diabetes/impaired glucose homeostasis susceptibility genes in the Chinese: significant linkage to chromosome 6q21-q23 and chromosome 1q21-q24. Diabetes 2004; 53(1): 228-234.
125-De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ ve ark. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes, 2007; 56: 1655-1661.

126-Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H ve ark. Omentin-1,a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. Diabetes, 2008; 57: 801-808
127-Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2010; 88(1): 29-33.
128-Fain JN, Sacks HS, Buehrer B ve ark. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. Int J Obes(Lond), 2008; 32: 810-815.
129-Saremi A, Asghari M & Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. J Sports Sci, 2010; 4: 1-6.
130-Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H ve ark. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. Mol Endocrinol, 2002; 16: 1931-1942.)
131-Krupinski J, Font A, Luque A ve ark. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis. Front Biosci, 2008; 13: 6472-6482.
132- Bee K. Tan , Raghu Adya and Harpal S. Omentin: A Novel Link Between Inflammation, Diabesity, and Cardiovascular Disease. Trends Cardiovasc Med, 2010 ;20: 143–148.
133- Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T ve ark. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. Arthritis Rheum, 2005; 53: 56-60.
134- Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin–the classical, resistin–the controversical, adiponectin–the promising, and more to come. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005; 19(4): 525–546
135- Seven A, Güzel S, Aslan M, Hamuryudan V (2009) Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 29:743–74.
136- Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. Rheumatol Int, 2008; 28: 585–591.
137- Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Metabolism, 1999; 48: 745–748.
138- Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2005; 64: 1195–1198.
139- Tan W, Wang F, Zhang M, Guo D, Zhang Q, He S. High adiponectin and adiponectin receptor 1 expression in synovial fluids and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. Semin Arthr Rheum, 2009; 38: 420–427.
140- Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y et al (2006) Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 33:1545–1552.

141- Chung CP, Long AG, Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P et al (2009) Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. Lupus 18:799–806 110.
142- Rovin BH, Song H, Hebert LA, Nadasdy T, Nadasdy G, Birmingham DJ et al (2005) Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. Kidney Int 68:1825–1833.
143- Wisłowska M, Rok M, Stepien ´ K, Kuklo-Kowalska A (2008) Serum leptin in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 28:467–473.
144- Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-α-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol, 2012; 686(1-3): 116-23.
145- S.A. Ismail and S.A. Mohamed. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. Br J Dermatol. 2012; 167(2): 436-9.
146- Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases.Arthritis Care Res, 1995; 8(4): 229-241.
146- Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvment in rheumatoid arthritis. Lupus, 2005; 14: 679-682.
147- Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. Fromendothelial dysfunction to atherosclerosis. Autoimmun Rev 2010; 9(12): 830–834.
148- Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3rd ed. New York: Mosby ; 2003:753-937.
149- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC ve ark. Identification of omentin as a novel depot-spesific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J physiol Endocrinol met ab, 2006; 290: 1253-1261.
150- Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F ve ark. Circulating omentin concentration increases after weight loss. Nutr Metab (London), 2010; 7: 27.
151- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernandez Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. Obesity (Silver Spring 2011: 19(8):1552-9.
152- Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ, Shang DY. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. Acta Pharmacol Sin. 2011; 32(7): 873-878.
153- Rei Shibataa, Noriyuki Ouchi, Ryosuke Kikuchi, Ryotaro Takahashi, Kyosuke Takeshitaa Yoshiyuki Kataokaa, Koji Ohashi ve ark. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. Atherosclerosis, 2011; 219: 811–814.
154- Hye Jin Yoo, Soon Young Hwang, Ho Cheol Hong ve ark. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in tip 2 diabetes, Cardiovascular Diabetology, 2011; 10(1): 103.