

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA**  
**ANABİLİM DALI**



**ROMATOİD ARTRİTTE TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL  
OKSİDAN STATUS (TOS), İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)  
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ELİF DEMİRCAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. CAN DUMAN**

**Çanakkale/2013**

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI



ROMATOİD ARTRİTTE TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL  
OKSİDAN STATUS (TOS), İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)  
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF DEMİRCAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. CAN DUMAN

Çanakkale/2013

T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

Tıbbi Biyokimya uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05 /12 / 2013

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

Romatoid Artritte Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status(TOS), İskemi Modifiye Albumin (İMA) Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi ve İnsülin Direnci İle İlişkisi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Can DUMAN



**Tez Jürisi Üyeleri:**

**Adı Soyadı**

Prof. Dr. Can DUMAN

Doç. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR

Yrd. Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU

**İmzası**



**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 26.12.2013 tarih ve 2013/47 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....  
Dekan

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR  
ÇOMÜ Tıp Fakültesi  
DEKAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini kimi zaman usta-çırak, kimi zaman arkadaş tonunda ama her zaman büyük bir sahiplenme duygusu ile aktaran sayın hocalarım; Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Can DUMAN, Doç. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR, Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN ve Yrd. Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU'na

Tezimin her aşamasında hoşgörüsüyle, yapıcı eleştirileriyle bana yol gösteren, bilimsel derinliğiyle büyük katkıda bulunan, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Can DUMAN'a

Değerli katkılarından ve hoşgörüsünden dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Coşkun Zateri'ye, İstatistiksel analizlerin yapılmasında bana yardımcı olan sayın Doç. Dr. Coşkun BAKAR'a ve FTR bölümündeki asistan Dr. arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım Dr. Funda Kırtay TÜTÜNCÜLER'e ve Dr. Ertan EŞSİZÖĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, güleryüzlü laboratuvarımız çalışanları sayın Güller KUTLU, Lütfi YILDIRIM, Canan TOPRAK AHMED, Ebru YUNUSOĞLU KESKİN, Ayten ÇOBAN, Sefa COŞKUN, D. Ali KARAKAYA, Hülya AKBUDAK, Koray ŞAL, Pınar ASLAN'a ve hastanemiz elektronik mühendisi Adnan ŞENGÜL'e,

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de sonsuz sevgi ve fedakarlıkları ile yanımda olan, anlayış ve desteklerini her zaman hissettiğim canım annem Semiye DEMİRCAN, babam Ahmet DEMİRCAN ve kardeşlerim Hamza, Abdullah, Zeynep DEMİRCAN'a

Varlığı en büyük mutluluk kaynağım ve en büyük desteğim olan sevgili Güneş BOZKAYA'ya

Sevgi ve saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif DEMİRCAN

## ÖZET

### ROMATOİD ARTRİTTE TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS), İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Oksidatif stres ve yetersiz antioksidan savunma RA etyolojisi ve eklem hasarı patogenezinde önemli role sahip olup çeşitli deformitelere neden olabilir. RA'da görülen inflamasyon da doku hasarına yol açarak oksidatif stresi artırır. Oksidatif stres RA'da sıklığının arttığı düşünülen insülin direnci patogenezinde rol oynar. Aynı zamanda insülin direnci sonucu gelişen hiperglisemi de oksidatif stresi artırır. İnsülin direnci, RA, oksidatif stres üçlüsü arasındaki ilişki oldukça kompleks ve çözümü zor bir problem gibi durmaktadır. İnflamatuvar hastalıklar, oksidatif stres ve insülin direnci arasındaki ilişki, biri diğerini tetikleyebilen veya düzeyini arttırabilen bir kısır döngü gibi görünmektedir. RA'da gelişebilen komplikasyonların önlenmesinde, bu modifiye edilebilir kısır döngü oldukça önemli olabilir.

**Amaç:** RA hastalarında koroner kalp hastalığı (KKH) riskinde artış olduğu kanıtlanmıştır. Ancak KKH riskindeki bu artış çoğu zaman klasik risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Hastalıkta görülen hızlanmış aterosklerozdan, ek risk faktörleri olarak, oksidatif stres ve/veya insülin direnci gibi metabolik değişiklikler sorumlu olabilir. Bu çalışmada, RA hastalarında oksidatif stres markırı olan İMA, vücuttaki total oksidan ve antioksidan durumu belirten OSİ düzeyi ve homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)

indeksinin belirlenmesi ve oksidatif stres ile insülin direnci arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem-Bulgular:** Romatoid Artrit tanısı almış, aldıkları tedavi, hastalık süresi ve vücut kitle indeksi açısından benzer 52 hasta (%78,8'i kadın, %21,2'si erkek ve ortalama yaşları;  $55 \pm 10,5$ ) ve 30 sağlıklı kontrol (%76,7'si kadın, %23,3'ü erkek ve ortalama yaşları;  $54,2 \pm 15,4$ ) çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna sigara, alkol alışkanlığı, demografik bilgiler, kullanılan ilaçlar, hastalık ve tedavi süresini içeren anket uygulandı. Hastaların hastalık süresi ortalaması  $7,7 \pm 5,7$  yıl, tedavi süresi ortalaması  $6,5 \pm 5,6$  yıl idi. RA hastalık aktivitesi DAS-28 kullanılarak hesaplandı. DAS-28 ortalaması  $4,3 \pm 1,4$ ; VAS ortalaması  $46,02 \pm 30,17$  idi.

Katılımcılardan venöz kan alındı, santrifüj edilerek ayrılan serumlarından TAS, TOS, İMA, insülin ve rutin testler çalışıldı. TAS, TOS otoanalizör ile fotometrik, İMA manuel olarak spektrofotometrik yöntemle, insülin ise otoanalizörde sandviç kemilüminesans yöntemi ile analiz edildi. HOMA-IR formülü ile insülin direnci hesaplandı.

Hasta grubunda OSİ, ESR, HDL, PLT değerleri kontrol grubundan yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,025$ ,  $p=0,014$ ). Hemoglobin ve hematokrit değerleri ise kontrol grubundan düşük bulunmuş olup gruplar arası fark istatistiksel olarak önemliydi (sırasıyla  $p=0,05$ ,  $p=0,012$ ).

HOMA-IR, hasta ve kontrol grubu arasında benzerdi. İstatistiksel olarak gruplar arası fark anlamlı değildi ( $p:0,308$ ).

DAS-28 ile İMA ve ESR arasında güçlü pozitif yönlü korelasyon (sırasıyla  $p:0,0001$  ve  $p:0,0001$ ); DAS-28 ile albumin, ALT, MCV, değişkenleri arasında

zayıf negatif yönlü korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,01 p:0,045, p:0,036). DAS-28 ile OSİ ve CRP arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

VAS ile İMA, DAS-28, ve ESR arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulundu (sırasıyla p:0,0001; p:0,0001; p:0,018). VAS ile albumin arasında ise anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı (p:0,031). Diğer parametrelerle VAS arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

HOMA-IR ile hastalık aktivite skoru, ağrı skoru, OSİ, İMA arasında ise herhangi bir korelasyon tesbit edilmedi (sırasıyla p:0,098; p:0,346; p:0,736; p:0,761).

**Sonuç:** Çalışmamızda kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'da oksidatif stres artmıştır, hastalık aktivitesi oksidatif stres ile ilişkili olarak saptanmıştır. Çoğu çalışmada hastalıkta arttığı ve oksidatif stresle de ilişkili olduğu belirtilen insülin direnci, bizim çalışmamızda gruplar arasında fark göstermemiştir ve oksidatif stresle de ilişkili bulunmamıştır. İnsülin direnci, RA, oksidatif stres üçlüsü arasındaki ilişki oldukça kompleks ve çözümü zor bir problem gibi durmaktadır ve birbiriyle çelişkili sonuçlar sorunu daha da karmaşık bir hale getirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid Artrit, Oksidatif Stres İndeksi, İskemi Modifiye Albumin, insülin direnci, Hastalık Aktivite Skoru, Vizüel Ağrı Skoru

## SUMMARY

### THE RELATIONSHIP TOTAL ANTIOXIDANT STATUS, TOTAL OXIDANT STATUS, ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN RHEUMATOID ARTHRITIS WITH DISEASE ACTIVITY AND INSULIN RESISTANCE

Rheumatoid Arthritis is a systemic, chronic, inflammatory condition the cause of which is unknown. Oxidative stress and insufficient antioxidant defense have an important role in the pathogenesis of joint damage and etiology in RA, can cause various deformities. The inflammation in RA increases oxidative stress by tissue damage. Oxidative stress plays a role in the pathogenesis of insulin resistance which is thought to be increased in RA. Hyperglycemia caused by insulin resistance also increases the oxidative stress. The relationship between insulin resistance, RA and oxidative stress seems to be a very complex and difficult problem to solve. The relationship between three clinical situation seems to be a vicious circle one can increase the level of the other triggers. This modifiable vicious cycle can be quite significant to prevent the complications that can occur in RA.

**Aim:** In RA patients, increased risk of coronary heart disease has proven to be rised. However, this increased risk of coronary heart disease, can not be explained by traditional risk factors generally. The metabolic changes such as oxidative stress and/or insulin resistance, in addition to the risk factors, can be responsible about accelerated atherosclerosis in this disease. In this study we purposed to determine IMA as a marker of oxidative stress, OSI levels that indicate total oxidant and antioxidant status in the body and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and to evaluate the possible association between oxidative stress and insulin resistance.

**Method and Results:** 52 participants (%78,8 female, %21,2 male and mean age; 55±10,5) diagnosed with rheumatoid arthritis with similar characteristics about treatment, disease duration and body mass index and 30 healthy subjects (%76,7 female, %23,3 male and mean age; 54,2±15,4) with similar characteristics were included in the study.



We applied a questionnaire that include smoking, alcohol consumption, demographic information, medications, duration of illness and treatment to the RA and healthy subjects.

Patients' mean illness duration was  $7,7\pm 5,7$  years, mean treatment duration was  $6,5\pm 5,6$  years. RA disease activity was calculated using DAS-28. Mean DAS-28 value was  $4,3\pm 1,4$ ; mean VAS value was  $46,02\pm 30,17$ .

Blood was obtained from participants and separated to sera by centrifuging and routine tests, TAS, TOS, IMA, insulin were studied. TAS, TOS were analyzed with photometric method by autoanalyzer, IMA was analyzed with spectrophotometric method manually and insulin was analyzed with chemiluminescence sandwich method by autoanalyser. Insulin resistance was calculated by the formula of HOMA-IR. In RA group, OSI, ESR, HDL, PLT values were higher than the control group and this difference was statistically significant (respectively  $p=0,002$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,025$ ,  $p=0,014$ ). Hemoglobin and hematocrit values were lower than control group and the difference between groups was statistically significant (respectively  $p=0,05$ ,  $p=0,012$ ).

HOMA-IR was similar between patient and control groups and difference was not statistically significant ( $p:0,308$ ).

We found positive strong correlation between DAS-28 and IMA, ESR (respectively  $p:0,0001$  ve  $p:0,0001$ ); weak negative correlation between DAS-28 and albumin, ALT, MCV variables (respectively  $p:0,01$   $p:0,045$ ,  $p:0,036$ ). We found no correlation between OSI and CRP.

We found significant positive correlation between VAS and IMA, DAS-28 and ESR variables (respectively  $p:0,0001$ ;  $p:0,0001$ ;  $p:0,018$ ). We found significant negative correlation between VAS and albumin ( $p:0,031$ ). No correlation was determined between VAS and the other parameters.

There was no correlation between HOMA-IR and disease activity score, pain score, OSI, IMA (respectively  $p:0,098$ ;  $p:0,346$ ;  $p:0,736$ ;  $p:0,761$ ).

**Conclusion:** Oxidative stress was increased in RA which is a chronic inflammatory disease in our study, disease activity was found to be associated with oxidative stress. In most study insulin resistance that is known as increasing in RA and related with oxidative stress has been showed no difference between the groups in our study and wasn't found related with oxidative stress.

The relationship between insulin resistance, RA and oxidative stress seems to be a very complex and difficult problem to solve and conflicting results makes the problem even more complex.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Oxidative Stress Index, Ischemia Modified Albumin, insulin resistance, Disease Activity Score, Visual Analog Pain Scale

# İÇİNDEKİLER

İç kapak.....	i
Kabul-onay sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet .....	iv
Summary .....	vii
İçindekiler.....	x
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	xvi
Tablolar dizini.....	xxi
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2
2.1. Romatoid Artrit.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji.....	6
2.1.4.1. Genetik Faktörler.....	6
2.1.4.2. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler.....	7
2.1.4.3. . Enfeksiyon Ajanları.....	8
2.1.4.4. Diğer Faktörler.....	9
2.1.5. Negatif İlişkiler.....	9

2.1.6. Patogenez.....	10
2.1.7. Klinik Belirtiler.....	12
2.1.7.1. El ve Ayak Tutulumu.....	12
2.1.7.2. Tendon, Tendon Kılıfları ve Bursalar.....	13
2.1.7.3. Vertebra Tutulumu.....	13
2.1.7.4. Deri ve Deri Altı Doku.....	14
2.1.7.5. Kalp tutulumu.....	14
2.1.7.6. Akciğer tutulumu.....	14
2.1.7.7. Göz tutulumu.....	15
2.1.7.8. Hematolojik Tutulum.....	15
2.1.7.9. Vaskülitis.....	15
2.1.7.10. Felty sendromu.....	16
2.1.7.11. Amiloidozis.....	16
2.1.7.12. Sjögren sendromu.....	16
2.1.7.13. Osteoporoz.....	16
2.1.7.14. Renal Tutulum.....	16
2.1.7.15. Karaciğer.....	16
2.1.8. Teşhis Kriterleri.....	17
2.1.9. Laboratuvar Bulguları.....	18
2.1.9.1. Hematolojik anormallikler.....	18
2.1.9.2. Akut Faz Reaktanları.....	19
2.1.9.3. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular.....	19

2.1.10. Görüntüleme.....	20
2.1.11. Tedavi.....	20
2.1.11.1. Steroid Olmayan Yangı Giderici İlaçlar.....	20
2.1.11.2. Kortikosteroidler.....	21
2.1.11.3. Hastalığı modifiye edici ilaçlar.....	21
2.2. İnsülin Direnci.....	22
2.2.1. İnsülin Sentez ve Salınımı.....	22
2.2.2. İnsülin ve Glukoz Taşıyıcıları.....	22
2.2.3. İnsülin Direnci.....	23
2.2.3.1. İnsülin Direnci Sınıflaması.....	23
2.2.3.1.1. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması.....	23
2.2.3.1.1.1. Preresptör Düzeyde İnsülin Direnci.....	23
2.2.3.1.1.2. Reseptör Düzeyde İnsülin Direnci.....	24
2.2.3.1.1.3. Postreseptör Düzeyde İnsülin Direnci....	24
2.2.3.1.2. İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz Aktivitesinin Azalması.....	25
2.2.3.1.3. İnsülin Reseptör Sinyal İleti Sisteminde Anomaliler.....	25
2.2.3.1.4. Azalmış Glikoz Transportu:.....	25
2.2.3.1.5. Glikoz Fosforilasyonu Azalması.....	26
2.2.3.1.6. Glikojen Sentezinde Bozulma.....	26
2.2.3.1.7. Glikolizis/Glikoz Oksidasyonu.....	26
2.2.4. İnsülin Direnci Ölçümü:.....	27

2.2.4.1. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları.....	28
2.2.4.1.1. İnsülin Glikoz ve C-peptit Oranları.....	28
2.2.4.1.2. İnsülin Tolerans Testi (ITT).....	28
2.2.4.1.3. Homeostasis Model Assesment (HOMA).....	28
2.2.4.1.4. Continuous Infusion of Glucose With Model Assesment.....	30
2.2.4.1.5. Minimal Model.....	30
2.2.4.1.6. Hyperinsulinemic Euglysemic Clamp Testi (HECT).....	31
2.2.4.1.7. OGTT'de 1. saat İnsülin Düzeyi.....	31
2.2.5. Karaciğerde İnsülin Direnci.....	31
2.2.6. Kas ve Yağ Dokuda İnsülin Direnci.....	31
2.2.7. Beyinde İnsülin Direnci.....	32
2.2.8. Beta Hücresinde İnsülin Direnci.....	32
2.2.9. Romatoid Artrit ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki.....	32
2.3. Oksidatif Stres.....	33
2.3.1. Reaktif Oksijen Türleri .....	33
2.3.1.1. Süperoksit Radikalleri ( $O_2^-$ ).....	33
2.3.1.2. Hidroksil Radikalleri ( $HO^\cdot$ ).....	34
2.3.1.3. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ).....	36
2.3.1.4. Hipoklorik Asit ( $HOCl$ ).....	36
2.3.1.5. Singlet $O_2$ ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ ).....	36
2.3.2. Reaktif Nitrojen Türleri ( $NO, NO_2, NO^+, NO^-$ ).....	36
2.3.3. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	37

2.3.3.1. Lipidlere Etki.....	37
2.3.3.2. Proteinlere Etkileri.....	37
2.3.3.3. Karbonhidratlara Etki.....	37
2.3.3.4. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri.....	38
2.3.4. Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları.....	38
2.3.5. Antioksidan Savunma.....	39
2.3.5.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	39
2.3.5.1.1. Süperoksit Dismutaz.....	39
2.3.5.1.2. Glutasyon Peroksidaz.....	39
2.3.5.1.3. Katalaz.....	40
2.3.5.1.4. Glutation-S-Transferaz.....	40
2.3.5.1.5. Myeloperoksidaz.....	40
2.3.5.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz.....	41
2.3.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	41
2.3.5.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit).....	41
2.3.5.2.2. β-Karoten.....	41
2.3.5.2.3. E Vitamini (α -Tokoferol).....	41
2.3.5.2.4. Transferrin ve Laktoferrin.....	42
2.3.5.2.5. Seruloplazmin.....	42
2.3.5.2.6. Albümin.....	42
2.3.5.3. Diğerleri.....	42
2.3.6. Total Oksidatif Stres (TOS).....	43

2.3.7. Total Antioksidan Status / Seviye (TAS).....	43
2.3.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	44
2.3.9. İskemi Modifiye Albumin.....	44
2.3.10. Romatoid Artrit ile Oksidatif Stres.....	44
Gereç ve Yöntem.....	46
3.1. Hasta Seçimi.....	46
3.2. Anket Uygulaması.....	47
3.3. Laboratuvar Parametreleri.....	47
3.4. Örneklerin Analizi.....	47
3.5. Hastalık Aktivitesinin Saptanması.....	52
3.6. İnsülin Direnci Ölçümü.....	52
3.7. İstatistiksel Analiz.....	54
Bulgular.....	55
Tartışma.....	75
Sonuç ve Öneriler.....	87
Kaynaklar.....	91
EK-1 Romatoid Artritli Hasta Aktivite Değerlendirme Formu.....	53
EK-2 Anket Formu.....	123



## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis Model of Assessment-İnsulin Resistance
<b>ESH (ESR)</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>ACR (ARA)</b>	: Amerika Romatoloji Derneği
<b>ROS (ROT)</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>İMA</b>	: İskemi Modifiye Albumin
<b>hsCRP</b>	: High Sensitif CRP
<b>SR</b>	: Serbest Radikaller
<b>AO</b>	: Antioksidan
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Status
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Status
<b>OSİ</b>	: Oksidatif Stres İndex
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Kompleksi
<b>OK</b>	: Oral Kontraseptif

<b>EBV</b>	: Ebstein Barr Virus
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>H. Pylori</b>	: Helicobacter Pylori
<b>IFN-γ</b>	: İnterferon-Gama
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>PDGF</b>	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>FGF</b>	: Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PİF</b>	: Proksimal İnterfalangeal
<b>MKF</b>	: Metakarpofalangeal
<b>DİF</b>	: Distal İnterfalangeal
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism
<b>ACPA</b>	: Anti-Sitrullin Protein Antikoru
<b>Anti-CCP</b>	: Siklik Sitrullin Peptid Antikoru
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>SOYGİ</b>	: Steroid Olmayan Yangı Giderici İlaçlar
<b>DMARDs</b>	: Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar
<b>IGF</b>	: İnsulin Like Growth Faktor
<b>İu</b>	: İnternational Unit
<b>GLUT</b>	: Glucose Transporter
<b>İD (İR)</b>	: İnsülin Direnci
<b>İRS</b>	: İnsülin Reseptör Substrat

<b>PI</b>	: Fosfatidil İnozitol
<b>Rad</b>	: Ras Associated With Diabetes
<b>FFA</b>	: Serbest Yağ Asidi
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>RIA</b>	: Radioimmunoassay
<b>CIGMA</b>	: Continuous Infusion of Glucose With Model Assessment
<b>HECT</b>	: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
<b>İTT</b>	: İnsülin Tolerans Testi
<b>APİ</b>	: Açlık Plazma İnsülini
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glikozu
<b>%S</b>	: İnsülin Duyarlılığı
<b>%B</b>	: $\beta$ - Hücre Fonksiyonu
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>HO<math>\cdot</math></b>	: Hidroksil Radikali
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>RSO<sub>2</sub>-RSO</b>	: Oksi-Sülfür Radikalleri
<b>ETZ (ETS)</b>	: Elektron Transport Sistemi
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik Asit
<b>O<sub>2</sub><sup>↓↑</sup></b>	: Singlet Oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit Radikali
<b>ROO<math>\cdot</math></b>	: Peroksil Radikalleri
<b>RS<math>\cdot</math></b>	: Tiyol Radikalleri

<b>NO, NO<sub>2</sub>, NO<sup>+</sup>, NO<sup>-</sup></b>	: Reaktif Nitrojen Türleri
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksid Sentaz
<b>GC</b>	: Guanilat Siklaz
<b>PML</b>	: Polimorfonükleer Lökosit
<b>GSH-P<sub>x</sub></b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>GSH</b>	: Redükte Glutasyon
<b>GSSG</b>	: Okside Glutasyon
<b>GST</b>	: Glutasyon-S-Transferaz
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>BMI (VKİ)</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>CBC</b>	: Hemogram
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>DTT</b>	: Dithiothretiol
<b>HES</b>	: Hassas Eklem Sayısı
<b>ŞES</b>	: Şiş Eklem Sayısı
<b>WBC</b>	: White Blood Cell
<b>RBC</b>	: Red Blood Cell
<b>HGB</b>	: Hemoglobin

<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>MCV</b>	: Mean Corpuscular Volüm
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volüm
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>EGR</b>	: Eritrosit Glutasyon Redüktaz
<b>FAD</b>	: Flavin Adenin Dinükleotid
<b>CP</b>	: Seruloplazmin
<b>SF</b>	: Sinovial Sıvı
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>Co</b>	: Kobalt
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>NGT</b>	: Normal Glikoz Toleransı

## TABLolar

<b>Tablo 4.1</b> Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımı, Çanakkale, 2013.....	55
<b>Tablo 4.2</b> Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı, Çanakkale, 2013 ...	55
<b>Tablo 4.3</b> Hasta ve kontrol gruplarının ek hastalık durumuna göre dağılımı, Çanakkale, 2013.....	56
<b>Tablo 4.4</b> Hasta ve kontrol gruplarının alkol kullanma sıklığına göre dağılımı, Çanakkale, 2013.....	57
<b>Tablo 4.5</b> Hasta ve kontrol gruplarının ailede romatizma hikayesine göre dağılımı, Çanakkale, 2013.....	57
<b>Tablo 4.6</b> Hasta ve kontrol gruplarının ailede diabetes mellituslu birey bulunma durumuna göre dağılımı, Çanakkale, 2013.....	58
<b>Tablo 4.7</b> Hasta ve kontrol gruplarının ailede hipertansiyon durumuna göre dağılımı, Çanakkale, 2013.....	58
<b>Tablo 4.8</b> Hasta ve kontrol grubu arasında parametrelerin kıyaslanması, Çanakkale, 2013.....	59
<b>Tablo 4.9</b> Hastalık aktivite skoru ile parametreler arasındaki ilişki, Çanakkale, 2013.....	63
<b>Tablo 4.10</b> IMA ile parametreler arası ilişki, Çanakkale, 2013.....	65
<b>Tablo 4.11</b> OSİ değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013.....	67
<b>Tablo 4.12</b> HOMA-IR değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013.....	69
<b>Tablo 4.13</b> RA grubunda insülin direncinin oksidatif stres ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi.....	71
<b>Tablo 4.14</b> TOS değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013.....	72

**Tablo 4.15** TAS değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013.....73

**Tablo 4.16** VAS değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013.....74

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, kronik olarak eklemleri tutan ve deformatelerle seyreden bir hastalıktır (1). RA, en sık görülen inflamatuvar artrit olup görülme sıklığı tüm dünyada yaklaşık olarak % 0,5-1'dir. Çoğunlukla yavaş ve sinsi başlayan hastalık, zamanla belirgin hale gelmektedir (2). RA sinoviyada pannus formasyonu oluşturmak suretiyle; kıkırdak, kemik doku ve komşu diğer dokularda yıkıma ve sonuçta da eklem deformasyonlarına yol açar (1). Eklem dışı organları da etkileyebilen bir inflamasyon söz konusudur (2). Hastaların yaklaşık % 40'ında ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (3). Bu artmış morbiditeye yol açan etiopatogenik mekanizmalar net olarak tanımlanamamakla birlikte insülin direncinin bu hastalarda görülen erken ve hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Chung ve ark. RA ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) gibi inflamatuvar hastalıklarda metabolik sendrom prevalansında artış olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalıklardaki metabolik sendrom prevalansının artışı, metabolik sendromun anahtar komponenti olarak bilinen insülin direncinin her iki hastalıkta da artmış olmasına dayandırılmaktadır (4). İnflamasyonun, insülin direnci gelişimine katkı yaptığı bilinmektedir. RA hastalarında insülin direnci (HOMA-IR), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) gibi birçok inflamasyon belirteci hastalık aktivitesi ve hasarın derecesi ile ilişkili bulunmuştur (5). Yapılan araştırmalar sonucunda RA'nın tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroid hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği ve birçok sistemi etkileyip tanı ve tedavide geç kalındığında kalıcı hasarlara yol açtığı belirtilmektedir. ACR (Amerika Romatoloji Derneği) tarafından tedavi öncesinde; erken tanının sağlanması, hastalık aktivitesi ve hasarın belirlenmesi ve prognostik değerlendirme yapılması önerilmektedir. RA tedavisinde kullanılan



ilaçların hiçbirisi hastalığı tamamen ortadan kaldıramamaktadır. RA’te erken tanı hastalığın prognozu açısından çok önemlidir (6). Kronik inflamatuvar hastalıklarda genetik yatkınlık, obezite, immobilité, kullanılan ilaçlar, proinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres gibi bazı faktörlerin insülin direnci gelişiminde rol alıyor olduğu bilinse de artmış prevalansla birlikte patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (4). İnflamatuvar aktivite ile oksidatif stres arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir. İskemi durumlarında reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasıyla albuminin ağır metalleri bağlama kapasitesi etkilenir. Son dönemlerde serum albumininin iskemiye bağlı olarak ekzojen kobaltı bağlama kapasitesindeki değişimi ölçen yeni bir biyokimyasal metottan bahsedilmektedir. İskemi modifiye albuminin (IMA) özellikle miyokard iskemisinin teşhisinde hızla yükselen ve sensitif bir biyokimyasal marker olduğu gösterilmiştir (7). Kaefer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 DM teşhisi konmuş özellikle kötü glisemik kontrollü artmış inflamatuvar aktivitesi olan hastalarda IMA ve high sensitif CRP (hsCRP) düzeyinde bir yükselme görülmüştür. Hiperglisemi ve inflamasyon albuminin kobalt bağlama kapasitesini azaltmakta ve daha yüksek IMA düzeylerine neden olmaktadır (8). Obezite ve insülin direnci ile oksidatif stres parametreleri arasında pozitif ilişkinin olduğu bilinmektedir. Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmada en fazla hidrojen peroksit üretiminin yağ dokusunda olduğu ve yağ dokunun oksidatif stresten esas sorumlu olduğu gösterilmiştir (9). Bu durum ise ileride obez kişilerde kronik inflamatuvar durumun oluşmasına neden olabilir.

Serbest radikaller (SR), eşleşmemiş bir veya daha fazla değerlikli elektronu olan bir atom veya bir molekül olarak tanımlanırlar ve bağımsız olarak var olabilme yeteneğine sahip olup hücrenin yapısında bozulmalara neden olurlar. Normal fizyolojide vücutta üretilen endojen SR’ler, endojen antioksidanlarla (AO) nötralize edilirler (10). SR/ROS (reaktif oksijen türleri)’nin inflamasyonda önemli bir rol oynadıkları çok iyi bilinmektedir. SR’lerin RA patogeneziinde yer aldığı öne sürülmektedir. SR’lerin etkilerini sınırlamak oksidatif doku yıkımlarını önlemek için tüm memeli hücreleri antioksidanlar (AO) içerir. AO’lar, hücrelere zarar veren SR’leri etkisiz hale getirerek, kanser dâhil pek çok hastalığa ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonları

önleyen moleküllerdir. Serbest radikaller yaşam süreleri çok kısa olmasına karşın, organizmada yüksek düzeyde tahrip edicidirler. Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge olduğu sürece, organizma bu radikallerden etkilenmemektedir. Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler yaygınlaşmaktadır. Total oksidan status (TOS) düzeyinin, total antioksidan status (TAS) düzeyine oranlanmasıyla elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirlemede önemlidir (9, 11, 12, 13).

Son yıllarda bilgi düzeyinde önemli artışlar olmasına karşın RA etyopatogenezinin anlaşılması kompleks bir problem olarak kalmaya devam etmektedir. Patogenez üzerine yapılan çalışmalar arttıkça, tedavi konusundaki alternatifler de çoğalacak gibi görünmektedir.

Biz bu çalışmada romatoid artritli hastalarda, hastalığın aktivitesi ile bu hastalıkta görülme sıklığı artan insülin direncinin, hastaların içinde bulunduğu oksidatif stresle bir ilişkisinin olup olmadığını belirlemeyi hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

#### 2.1.1. Tanım :

RA; nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemlerde destrüksiyon yapması ile karakterize kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (13). İnflamatuvar artritler arasında dünyada ortalama %1 görülme sıklığı ile en sık görülenidir (14). En belirgin özelliği, periferik eklemleri simetrik şekilde tutan inflamatuvar sinovit oluşturmasıdır (15). Sinovyal inflamasyon kıkırdak harabiyeti, kemik erozyonu ve eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açabilir. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelebilir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (16, 17).

#### 2.1.2. Tarihçe

Artritin ilk bilinen örnekleri M.Ö. 4500'e kadar uzanır. Bu örnekler ABD'de Tennessee'de bulunan yerli iskelet kalıntılarında saptanmıştır. Ayrıca M.S. 123 tarihli bir metinde ilk kez romatoid artrit benzer semptomlar tarif edilmiştir. 1859 yılında ise Archibal Garrod hastalığa bugünkü ismini vermiştir (18). RA teriminin ACR tarafından kabulü ise 1941 yılında olmuştur (19).

#### 2.1.3. Epidemiyoloji:

RA hemen hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Hastalığın başlangıcı en sık dördüncü ve beşinci dekatlardadır. Hastalığın kadın/ erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmakla beraber hastalığın insidansı 60-64 yaş arası kadınlarda 18-29 yaş arası kadınlara göre 6 kat daha fazladır (20). Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. RA insidansı erişkin dönemde dramatik olarak artar; ancak erkeklerde 40 yaşından 60 yaşına doğru bir artış vardır (21).

Ülkemizde RA prevalansı konusunda ilk çalışma yaklaşık 40 yıl önce İstanbul'da Sağmalcılar bölgesinde yapılmıştır (22). RA tanısı 1958 ACR kriterlerine (23) dayandırılan çalışmada hastalığın prevalansı %0,22 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın yapıldığı zamanda, ilgili kırsal bölgede yaşayanların %70'i Balkanlar'dan yeni göç etmiş kişilerden oluşmaktadır. Bu nedenle ülke nüfusunun tamamını temsil etme özelliği bulunmamaktadır (22). RA prevalansını araştıran diğer çalışmalar İzmir (24), Antalya (25) ve Karadeniz bölgesinde (26, 27) yapılmıştır.

İzmir'deki çalışma Narlıdere ve Balçova ilçelerinde 20 yaşın üzerindeki 84504 kişiden küme örneklem yöntemi ile seçilen 2835 kişi ile yüz yüze görüşülerek gerçekleştirilmiştir (24). RA ile ilgili hazırlanan anketteki tarama sorularına pozitif yanıt veren 301 hastanın %80'i ayrıntılı muayene için hastaneye gelmiştir. Tanı için 1987 revize ACR kriterlerinin (28) alan çalışmaları için modifiye edilmiş hali (29) kullanılmış ve 14 hastada RA tanısı konmuştur. Bunların yaklaşık 1/3'ü daha önce tanı almamış olgulardır. Çalışmada RA prevalansı kadınlar için %0,77, erkekler için %0,15 olarak bulunmuş ve 2000 yılındaki ülke nüfusu yapısına dayanarak yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş prevalans %0,36 olarak hesaplanmıştır. Bu oran, Antalya'da yapılan çalışmanın (25) sonucu (%0,35) ile oldukça benzerdir. Ege ve Akdeniz bölgelerinden bildirilen bu rakamların İspanya (%0,5), Fransa (%0,3-0,5), İtalya (%0,3-0,5), Yunanistan (%0,3-0,7) gibi güney Avrupa ülkelerine benzer, İngiltere (%0,8-1,1), Finlandiya (%0,8), İsveç (%0,5-0,8) gibi Kuzey Avrupa ülkelerine göre ise düşük olduğunu söyleyebiliriz (30-42). Asya ve Güney Amerika'da bildirilen RA sıklığı Güney Avrupa'ya benzer veya daha düşüktür (30,31, 43-47). Ülkemizde Karadeniz bölgesinde yapılan iki epidemiyolojik çalışmada oldukça yüksek prevalans oranları bildirilmiştir (26, 27). İlk yapılan çalışmada bildirilen %3,7 oranı (26), RA'nın daha sık olduğu düşünülen Kuzey Avrupa ülkelerinde bildirilen rakamlardan bile daha yüksektir. Yakın zamanda Doğu Karadeniz bölgesinde yapılan bir başka çalışmada (27) ilk Karadeniz çalışmasına göre daha düşük ama Ege ve Akdeniz'de bildirilen oranlardan oldukça yüksek bir prevalans bildirilmiştir.

#### **2.1.4. Etyoloji:**

Romatoid artrit etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin birlikte sorumlu olabileceği düşünülmektedir fakat etyolojiyi açıklamak için bu faktörlerin hiçbiri tek başına yeterli değildir, her birinin katkısını göz önüne almak gerekir (48).

##### **2.1.4.1. Genetik Faktörler:**

Hastalık aile içinde birden fazla kişide görülebilmektedir. Bir romatoid artrit hastasının birinci derece akrabalarında romatoid artrit gelişme riski, genel topluma göre 16 kez artmış bulunmaktadır. Romatoid artritli bir kişinin birinci derece akrabaları arasında hastalık bulunma sıklığı ise %10 kadardır (48). İkizler ile ilgili yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalığın birlikte görülme sıklığı %15-30, çift yumurta ikizlerinde ise %4 (49, 50) olarak ifade edilmektedir. Romatoid artritte genetik yatkınlığın yaklaşık %30-50 kadarından HLA (human lökosit antijen) bölgesi sorumludur (51). Bu gen, romatoid faktörü pozitif olan hastalarda %60-70 oranında bulunurken, normal toplumda yaklaşık %25 oranında bulunmaktadır (48). Bununla beraber HLA ile RA arasındaki ilişkinin özellikleri henüz net olarak anlaşılabilmiş değildir (52). Sınıf II major histokompatibilite kompleksi (MHC) alleli olan HLA-DR4 ve ilişkili allellerin RA için temel genetik risk faktörleri olduğu bilinmektedir (53). Romatoid artrit ile ilişkili bulunan farklı HLA-DR4 allellerin hepsinin yapısında, benzer aminoasit dizilimi gösteren bir bölge olduğu görülmüştür (48). Ortak epitop olarak isimlendirilen bu bölgenin, RA' daki genetik yatkınlığa neden olabileceği iddia edilmektedir. HLA-DR4'ün RA'ya katkısının hastalığa yatkınlıktan ziyade hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine etkili olduğu da düşünülmektedir (54). HLA-DR4 pozitifliği insanlarda RA riskini 4-5 kat artırır (49). Romatoid artritli hastalar ile yapılan bazı çalışmalar HLA allellerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (55, 56). HLA bölgesindeki genetik varyasyonlar toplumun hastalığa karşı olan genetik yatkınlığının sadece %30-50'sini açıklayabilir (57). Son yıllarda yapılan genetik düzeyde çalışmalar ile RA ile ilişkili non-HLA genler tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu genetik çalışmalarda; T hücre reseptörü, interlökin 1, kortikotropin salgılatıcı hormon,

östrojen sentaz, interferon gama ve diğer sitokinler gibi RA patogenezinde rol alabilecek pek çok faktör üzerinde durulmaktadır ( 57, 58). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR7 gibi belirli HLA-DR allellerin ise hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (58).

#### **2.1.4.2. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler**

RA, kadınlarda daha sık görülen ve daha şiddetli seyreden bir hastalıktır. Kadınlar arasında RA insidansının daha yüksek olmasının seks hormonları ile ilgili olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle östrojenlerin immün sistem üzerindeki uyarıcı etkileri göz önüne alındığında kadın/erkek oranındaki artıştan bu etkinin sorumlu olabileceği vurgulanmaktadır. Androjenik hormonların RA'lı erkeklerde daha düşük düzeylerde olduğu belirtilmektedir (50). Ancak kadınlarda seks hormonları düzeyleri, RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır (49). Gebeliğin tek başına RA gelişimi için risk faktörü olup olmadığı araştırılmakta olup sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Bazı vaka-kontrollü çalışmaların sonuçları nulliparitenin RA için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Ancak RA sıklığının bekar kadınlarda evli kadınlara göre daha fazla olmaması gebeliğin RA üzerine koruyucu bir etkisi olmadığını düşündürmektedir (50, 59). Gebeliğin hastalığın başlangıç zamanını etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur. Bir çalışmada gebelik sırasında RA yeni başlangıç riskinin azaldığı fakat doğumdan 12 ay sonra arttığı gösterilmiştir. Bu etki özellikle ilk gebelik sonrası daha belirgindir. Emzirmenin doğum sonrası RA ortaya çıkması için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Vaka kontrollü bir çalışmada özellikle ilk gebelik sonrası emzirmenin RA riskini 5 kat arttırdığı saptanmıştır (50). Bu etki proinflamatuvar bir hormon olan prolaktinin artışı veya prolaktine karşı anormal yanıtı bağlanmıştır (59). İngiltere'de yapılan bir prospektif çalışmada günümüzde kullanılan oral kontraseptiflerin (OK) romatoid artrit gelişme riskinde yarı yarıya düşüş sağlayabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir meta-analizde ise, OK kullanımının RA gelişme riskine bir etkisinin olmadığı fakat hastalığın başlangıcını geciktirebileceği sonucu çıkmıştır (50).

Romatoid artrit hastalarında hipotalamo-hipofiz-adrenal aks fonksiyonu, prolaktin sekresyonu ve sex hormon salınımında anormallikler saptanmıştır.

Nörolojik sistemdeki nöropeptidler immün cevap ve hormonal hemostazı etkiler. RA'lı hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerinin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki olduğu, cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yükselme olmadığı saptanmıştır (60). Genelde östrojenin immün sistem üzerine (özellikle T lenfositlere) aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir (53).

#### **2.1.4.3. Enfeksiyon Ajanları**

Birçok teorik ve deneysel parametreler otoimmün hastalıklarda enfeksiyonların tetikleyici rolünü desteklemekle birlikte henüz RA'de sinoviti herhangi bir patojenin başlattığı kanıtlanmamıştır (61). Yeni tanı almış vakalarda, hastalığın başlangıcından önce enfeksiyon oranlarında herhangi bir artış saptanmamıştır (62). RA'nın dünya çapındaki yaygınlığı göz önüne alınırsa ve eğer bir enfeksiyöz ajan etkense, bu mikroorganizmanın da dünya çapında yaygın bulunması gerekmektedir. Birçok bakteri, virus ve spiroketler poliartrit oluşturabilirler. RA'lı hastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve anti EBV antikor titreleri sağlıklı insanlardan yüksektir ve RA'lı hastaların boğaz sürüntülerinde yüksek miktarda saptanmıştır. EBV, B lenfositlerin poliklonal aktivatörüdür ve romatoid faktör (RF) üretimine neden olur (63, 64). Bir hipoteze göre RA standart yöntemlerle saptanamayacak ölçüde yavaş ve kronik bir bakteriyel enfeksiyondur. Histopatolojik bulgular (sinovyumda CD4 T lenfositlerin egemen olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu) bunu desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda H. pylori varlığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların bir kısmında hiç gastrointestinal sisteme ait yakınma olmamasına karşın hastaların büyük çoğunluğunda H. pylori saptanmıştır. Bu da acaba H. pylori ile RA arasında direk veya dolaylı olarak bir ilişki var mı sorusunu akıllara getirmektedir (65). RA'lı hastalarda hiç bir mikroorganizma tespit edilmemesi nedeniyle ilgi bakteri enzim ve diğer komponentlerine yönelmiştir. Bakteriyel debrislerin sinovyal hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edildiği fakat parçalanamadığı ve kronik irritasyona yol açtığı düşünülmüştür, fakat romatoid sinoviyada bakteri komponentleri de gösterilememiştir (66). Son zamanlarda stafilokoklar,

streptokoklar gibi bir dizi organizma tarafından üretilen “süperantijenlerin” olası rolü üzerinde durulmaktadır (67). Ayrıca enfeksiyöz ajanlar hedef organları direkt olarak etkileyebilir veya eklem dışı enfeksiyonlar, otoimmüniteyi uyarmak yoluyla artriti tetikleyebilir. Eklem dışı enfeksiyon durumu büyük olasılıkla moleküler benzerlik mekanizmasıyla hastalığı tetiklemektedir. Bu mekanizmaya göre; enfeksiyöz ajanlar ve konak dokuları arasında proteinlerde antijenik benzerlikler bulunur ve patojene karşı oluşan immün yanıt konağın kendi dokularına yanlışlıkla yönelebilir. RA’da bu doku eklemidir. Pek çok tartışmalı görüş var olmakla birlikte en güncel görüş; sinovyumdaki inflamasyon ve doku yıkımının hücreler arası karmaşık etkileşimler sonucu ortaya çıktığı şeklindedir (68).

#### **2.1.4.4. Diğer Faktörler:**

Yapılan geniş çaplı araştırmaların sonucunda RA’nın tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği anlaşılmıştır (69).

RA’da diyetin etkisine dair çalışmalarda zeytinyağı ve balık yağı tüketiminin hastalığın seyrine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin nedeni bu yağ asitlerinin inflamasyonda rol oynayan araşidonik asit ile yarışması olabilir. Bakır ve selenyum eksikliğinin de RA ile ilişkili olabileceğine dair zayıf da olsa bazı kanıtlar mevcuttur (50).

Yapılan pek çok çalışmada sigara içimi ile RA gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu ilişki içilen sigara miktarının artmasıyla ve seropozitif hastalıkta daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (70).

Kontrollü bir çalışmada RA’lı hastaların prepubertal dönemde kedi ile yakın temaslarının olduğu gözlenmiştir. Daha zayıf bir ilişki ise kuşlarla bulunmuştur (71).

#### **2.1.5. Negatif İlişkiler:**

Gut ve RA nadiren birlikte bulunurlar. Şizofreni hastalarında RA’ya yakalanma riski 4-6 kat daha az bulunmuştur (72, 73). Sosyoekonomik durum,



eğitim ve psikolojik durumların da predispozan faktörler olabileceği düşünölmektedir. Yine dişi cinsiyet, pozitif aile hikayesi, ileri yaş, silika maruziyetinin risk oluşturduğu ancak ırk, yerleşim yeri ve iklimin RA gelişiminde önemli bir risk faktörü olmadığı görüşü hâkimdir (74, 75).

#### **2.1.6. Patogenez:**

RA patogenezine dair 20. yüzyılın ortalarından itibaren yapılan çalışmalar immün hiperaktiviteyi düşöndürmektedir. Bununla ilgili ilk ipucu, hastaların kanında romatoid faktörün yüksek olmasıdır. Romatoid faktörün keşfinden sonra RA'nın, otoantikörlerin neden olduğu otoimmün bir hastalık olabileceği düşöncesi doğmuştur. RA'da romatoid faktörün temel patojenik faktör olduğu ve immün komplekslerin neden olduğu bir hastalığı başlatıcı rol oynadığı ilk kez 1960'larda ileri sürölmüş ve 1973'te Zvalfier tarafından tanımlanmıştır (76).

Normal sinovya iki kısımdan oluşur. Bunlar eklem aralığına bakan bazal membransız, ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. İntimal tabakadaki sinovyal hücreler makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler ve T hücrelerinin mediatörleri olarak görev yaparlar. Normal sinovya romatoid sinovyaya döndüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar (65). Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikrodolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görölr. Önce T hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir hücre artışı olur. Sonraları makrofaj ve dendritik hücre akımı ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Neticede inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hale gelir ve yavaş yavaş kıkırdağı aşındırmaya başlar (77). Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak proliferö olmuş sinovyal oluşumlara "pannus" denir. Eklem anatomisinin bozulmasında ve deformatelerin oluşmasında pannuslar önemli rol oynar (78, 79).

Romatoid artrit patogenezinde hümoral ve hücreyel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Hastalığı başlatan olaylar halen bilinmemekte olup dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonuyla başladığı öne sürölmektedir. Aktive olan bu hücreler IFN-γ (interferon gama) ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları

uyarır. IFN- $\gamma$  monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder ve aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- $\alpha$  salgılanır. IFN- $\gamma$  ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler, ayrıca IFN- $\gamma$  kollagen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (1). Buna rağmen RA'lı hastaların sinovyal sıvı ölçümlerinde IFN- $\gamma$  düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. IFN- $\gamma$  ile TNF- $\alpha$ 'nın birbirlerine zıt etkileri vardır. IFN- $\gamma$ 'nın RA'lı hastalarda düşük saptanmasının nedeni TNF- $\alpha$ 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (81). Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immunglobulin (Ig) ve RF salgırlar. Salgılanan Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri oluştururlar ve bu sayede komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği artırır polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosit eder ve doku hasarına neden olan prostaglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Sonuçta sinovyalı kaplayan hücrelerin sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu görülmektedir (82). Hastalığın kronikleşmesi ile ilgili görüşler ise çelişkilidir. Bazıları kronikleşmeden T hücrelerini sorumlu tutarken bazıları da daha çok monosit-makrofaj serisi hücrelerin rol aldığını savunmaktadır. Gerçekten de sinovyal sıvı ve dokuda makrofajlardan salınan IL-1, TNF, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF) gibi sitokinler yüksek miktarda saptanırken, T lenfosit kaynaklı sitokinler olan IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$  düşük miktarlarda saptanabilir. Bu nedenle romatoid sinovitin aktive makrofajlar tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Buna karşın hem makrofajlar hem de T lenfositlerin rolü olduğunu ancak makrofaj aktivasyonu sonucu oluşan ürünlerin T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve o nedenle T lenfosit kaynaklı sitokinlerin düşük bulunduğunu bildiren yayınlar da vardır (83). İnsan çalışmalarının sonuçları IL-1 $\beta$ 'nin, TNF- $\alpha$ 'ya göre RA'te daha fazla eklem hasarına neden olduğunu göstermektedir. IL-1 $\beta$  plazma düzeylerinin, hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonla ilişkili olduğu ve sinovyal sıvıda eklem erozyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla bulunduğu

belirtilmektedir. Bununla birlikte; RA'li hastaların serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde; TNF- $\alpha$ 'nın arttığı gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  düzeyleri eklem inflamasyonu göstergeleri ile korelasyon göstermektedir (84).

### **2.1.7. Klinik Belirtiler**

Hastalık olguların % 60-70'inde yavaş ve sinsi olarak başlar, haftalar veya aylar süren bir süreçte eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu oluşur. Genellikle halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas-iskelet ağrıları gibi nonspesifik yakınmalar eşlik eder. Sabah tutukluğu, ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu olabilir ve sebebi uyku esnasında inflame dokular arasında ödemin artışıdır. Kas ve eklemlerin birlikte çalışmasıyla ödem ve inflamasyon ürünleri lenfatik ve venöz drenajla absorbe olarak dolaşıma döner ve sabah tutukluğu ortadan kalkar. Zamanla tutulan eklem sayısı artar.

#### **2.1.7.1. El ve Ayak Tutulumu:**

Özellikle el eklemlerinin tutulması önceliklidir (65). Hastaların % 8-15'inde akut başlangıç görülür ve birkaç gün içinde semptomlar tepe noktaya ulaşır. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır. Hastaların %15-20'sinde subakut başlangıç vardır. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkar. Sistemik komplikasyonlar sinsi başlangıca göre bu grupta daha fazladır (85). En çok tutulan eklemlerin başında proksimal interfalengeal eklemler (PIF), metakarpofalengeal eklemler (MKF), el bilekleri (%70-90) gelir. Dizler, dirsekler ve metatarsofalengeal eklemler de %60'a yakın oranda olaya katılırlar. Kalça, omuzlar, ayak bilekleri daha az tutulan eklemlerdir. Servikal vertebranın atlantoaksial subluksasyonu görülebilir (65). Klinik olarak sinoviyal inflamasyon şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına yol açar. Muayenede ısı artışı, sıklıkla diz gibi büyük eklemlerde belirgindir ama kızarıklık nadirdir. Ağrı genellikle bol miktarda ağrı lifleri bulunan ve gerilmeye ya da şişmeye belirgin şekilde duyarlı olan eklem kapsülünden kaynaklanır. Eklem şişmesi, sinoviyal sıvı birikiminden, sinoviyal hipertrofilerden ve eklem kapsülünün kalınlaşmasından ileri gelmektedir (86). Hastalığın başlangıcında PIF eklemlerin tutulması parmak görünüşünün mekiksi (fusiform) olmasına yol açar ve zamanla bu mekiksi görünüş, yerini iki ayrı deformite tipine terk edebilir. Ekstansör tendonun

zayıflaması ve lateral bandların palmar yöne yer değiştirmesi, PİF eklemdede hiperfleksiyon ve DİF (distal interfalangeal) eklemdede de hiperekstansiyon oluşmasına yol açar, buna “düğme iliği deformitesi” denir. PİF eklemdede hiperekstansiyon ve DİF eklemdede hiperfleksiyon oluşmasıyla ortaya çıkan deformiteye de “kuğu boynu deformitesi” denir. MKF eklemlerinin volar yüze doğru subluksasyonu sonucu, parmakların ulnar tarafa kayması ile oluşan şekil bozukluğuna da “ulnar deviasyon” denir. MKF eklem fleksörlerinin kontraksiyonu sonucu MKF ekleminde “fleksiyon kontraktürü” oluşur (65). Hastaların %20’sinde ilk tutulan eklemler ayak eklemleridir. Yük taşımaları nedeni ile üst taraf eklemlerine göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar. En sık metatarsofalangeal, daha sonra subtalar ve en az da tibiotalar eklemler tutulur. Medial malleolun hemen arkasında bulunan ve posterior tibial sinirin geçtiği tarsal tünelin sinovit sonucu sıkışması ile ayak tabanında yanma ve uyuşmalar görülebilir. Metatarsal eklemlerin tutulması sonucu ayak ön kısmında genişleme, hallux valgus ve çekiç parmak şeklinde deformiteler geç dönemde gelişir, ayak statiiğinin bozulması sonucu gelişen kallus, bunyon ve kronik fistüller de yürümeyi oldukça zorlaştırır (87).

#### **2.1.7.2. Tendon, Tendon Kılıfları ve Bursalar:**

RA’da tendonda kalınlaşma, fibrinoid değişiklik, iltihabi hücre infiltrasyonu ve fibrozis olabilir. Sonuçta eklem veya çevresinde ağrılı veya ağrısız şişlikler, krepitasyon, nodül oluşumu, tetik parmak ve tendon kopmaları meydana gelebilir. El bileğinde parmak fleksör tendon kılıflarının tutulması karpal tünel sendromuna yol açabilir. Gastroknemius ve semimembranosus kaslarının yapışma yerindeki bursanın iltihabı sonucu Baker kistine neden olur. Baker kistinin yırtılması sonucu Baker kist rüptürü veya psödotromboflebit tablosu oluşabilir (88).

#### **2.1.7.3. Vertebra Tutulumu:**

Servikal vertebralardan en sık atlantoaksiyel (C1-C2) eklem tutulumu görülür. Oksipital bölgeye yayılan ağrı, boyun hareketleri ile ağrıda olan değişiklik, üst ekstremitelerde parestezi, pozisyon hissinin kaybı, reflekslerde

artış, mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu ciddi ve uyarıcı belirtiler olarak algılanmalıdır.

Romatoid artrit dorsal ve lomber vertebraları tutmaz bu nedenle bel ağrısından yakınan romatoid artritli bir hastada ilk planda mekanik nedenler, osteoporotik çökme kırıkları, infeksiyon veya malignite düşünülmelidir (87).

#### **2.1.7.4. Deri ve Deri Altı Doku:**

RA'da en iyi bilinen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir. Olgunlaşmış bir romatoid nodül, merkezde bir nekroz alanı, etrafında fibroblastlardan oluşan bir halka ile sınırlanmış ve onun da etrafında kronik inflamatuvar hücrelerin perivasküler birikimleri ile birlikte olan kollajen kapsülden oluşur. RA'lı hastaların % 20-30'unda ortaya çıkan romatoid nodüller daha çok ekstansör yüzeyle ve en çok olekranon ve proksimal ulnada bulunur. RA'da deri atrofisi, palmar eritem, raynaud fenomeni, özellikle juvenil RA'da raş görülebilir (85).

#### **2.1.7.5. Kalp Tutulumu**

RA'da granümatöz proliferasyon ve vaskülitise bağlı olarak çeşitli kardiyak tutulumlar olabilir. Otopsilerde RA'luların %50'sinde perikardit saptanmıştır. Kalp kapak kalınlaşması sık görülür, bazen kapak yetmezliği oluşabilir. Miyokardite ender olarak rastlanabilir (85).

#### **2.1.7.6. Akciğer Tutulumu**

RA'da krikaritenoid artrit, plöritis ve plevral effüzyon, intrapulmoner romatoid nodüller (pnömokonyozsuz bireylerde), Caplan sendromu (romatoid pnömokonyoz), diffüz intersitisyel fibrozis ve pnömonitis, küçük pulmoner arter ve arteriollerin obliteratif hastalığı sonucu pulmoner hipertansiyon oluşabilir (85, 88).

En fazla görülen akciğer tutulumu şekli plörezi olup genellikle asemptomatiktir. Plevra sıvısı hücre sayısı düşük, lenfosit hakimiyeti gösteren, düşük glikoz düzeyi ve yüksek titrede romatoid faktör içeren eksuda şeklindedir.

Parankimal tutulum için en klasik örnek, diffüz interstisyel fibroz olup geç dönemde ortaya çıkar (87).

#### **2.1.7.7. Göz Tutulumu**

RA'da episklerit, sklerit, üveit (daha çok juvenil RA'da), band keratopati, keratokonjonktivitis sicca ve nadiren diplopi (Brown Sendromu) görülebilir (88). Kuru göz ile kendini belli eden keratokonjonktivitis sicca, en sık görülen göz bulgusu olup hastalığın geç dönemlerinde görülür. Gözde ani kızarma ve ağrı yapan ancak nadiren vizyonu etkileyen episklerit, nodüler veya diffüz olabilir, selim seyirlidir. Daha seyrek görülen sklerit kötü seyirli olup vizyonu etkiler ve zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanır. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bunlara örnek olarak katarakt ve glokom yapabilen steroidler, keratopati ve retinopati yapabilen antimalaryal ilaçlar ve konjonktiva ve korneada birikim gösterebilen altın sayılabilir (87).

#### **2.1.7.8. Hematolojik Tutulum**

RA'da anemi sık görülür. RA'da aneminin nedenleri kronik hastalık anemisi, ilaçların gastrointestinal sisteme yan etkileri sonucu demir eksikliği anemisi, sitotoksik ilaç tedavisine ikincil folik asit ve vitamin B12 eksikliği sonucu megaloblastik anemi ve felty sendromunda (kronik RA, splenomegali, nötropeni) görülebilen hipersplenizm olabilir (88).

#### **2.1.7.9. Vaskülit**

Romatoid vaskülit şiddetli RA ve yüksek RF seviyeleri olan hastalarda daha sık görülen, tüm sistemleri etkileyebilen bir komplikasyondur. Erken dönemde görülmesi kötü prognoz işaretidir (87). Romatoid vaskülit en agresif formunda deri ülserasyonları, deri nekrozu, polinöropati, mononöritis multiplex (periferik bir sinirin ani ve ağrılı tutulumu olup düşük ayak veya düşük el gibi dramatik görüntülere neden olabilir), visseral organlarda infarkt oluşabilir (85, 88).

#### **2.1.7.10. Felty Sendromu**

Deformite yapmış, seropozitif ve nodüllü hastalarda görülen bir geç dönem komplikasyonudur. Klasik tanımı, ağır RA, splenomegali ve lökopenidir. Bu hastalarda infeksiyonlara eğilim görülmektedir (87).

#### **2.1.7.11. Amiloidozis**

Batı ülkelerinde sekonder amiloidozisin en sık sebeplerinden biri RA'dır (85).

#### **2.1.7.12. Sjögren Sendromu**

Hastalığın geç dönem komplikasyonudur.

#### **2.1.7.13. Osteoporoz**

Romatoid artrit, periartiküler ve sistemik osteoporoz yapar. Hastalık aktivitesi, inaktivasyon ve steroid kullanımı gibi nedenler etkendir (87).

#### **2.1.7.14. Renal Tutulum**

Postmortem çalışmalar RA'da nonspesifik interstisyel fibrozis ve kronik pyelonefritin sık olduğunu göstermiştir. Genelde RA'daki renal hasar amiloidoz veya ilaçların yan etkilerine bağlı olarak gelişir (85).

#### **2.1.7.15. Karaciğer**

Romatoid artrit aktif dönemlerinde transaminaz ve alkali fosfataz yüksek bulunabilir. Methotrexate, non steroidler gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen karaciğer patolojileri daha sık görülür ve klinik açıdan daha önemlidir (87).

### 2.1.8. Teşhis Kriterleri

En kısa süre içerisinde tedavinin başlanması gerektiği için erken tanı önemlidir (89).

The American College of Rheumatology 1987 (Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) RA teşhisi için şu kriterleri belirlemiştir:

- 1) En az 1 saat süren sabah sertliği
- 2) Üç ya da daha fazla eklem bölgesinde şişlik
- 3) Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve el bileği eklemlerinde şişlik
- 4) Simetrik tutulum
- 5) Romatoid nodüller
- 6) Romatoid faktör pozitifliği
- 7) El ve/veya el bileklerinde radyografik erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni

Bu bulgulardan en az 4 tanesinin 6 haftadan uzun süredir var olması RA tanısını koydurmaktadır (28). Ancak 2010 yılında European League Against Rheumatism (EULAR) ve American College of Rheumatism birlikte yaptıkları bir çalışmayla bu kriterlerin erken teşhiste yetersiz kaldığı düşüncesiyle RA tanı kriterlerini revize etmişlerdir.

1. Eklem tutulumu:	Puan
• 1 büyük eklem	0
• 2-10 büyük eklem	1
• 1-3 küçük eklem	2
• 4-10 küçük eklem	3
• 10'dan fazla eklem (en az biri küçük eklem)	5



## 2. Serolojik testler:

- RF ve anti-sitruiline protein antikoru (ACPA) negatif 0
- RF veya ACPA düşük pozitif 2
- RF veya ACPA yüksek pozitif 3

## 3. Akut faz reaktanları

- C-reaktif proteini ve eritrosit sedimentasyon hızı normal 0
- CRP veya ESH anormal 1

## 4. Semptomların süresi

- 6 haftadan az 0
- 6 haftadan fazla 1

Kişinin yukarıdaki kriterlerden 6 puan ve üzeri alması RA teşhisi koydurmaktadır (90).

### 2.1.9. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artrit özgül bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte birçok laboratuvar testinde anormallik görülür. Bugün tanı aşamasında en sık kullanılan testler akut faz reaktanları ve RF ile anti-CCP(anti siklik sitrulin peptid) gibi otoantikordlardır (91).

#### 2.1.9.1. Hematolojik Anormallikler

RA'da eklem tutulumunun şiddeti ile ilişki gösteren birden fazla nedeni olan genellikle normokrom normositer bir anemi görülür. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf dğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir. Ayrıca TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemik

iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'da anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (92,93).

### **2.1.9.2. Akut Faz Reaktanları**

Aktif RA'lı hastalarda akut faz reaktanları genellikle yüksek bulunur. En sık kullanılan ve en ucuz olan eritrosit sedimentasyon hızı ile C-reaktif proteindir. Aktif RA'lı hastalarda ESH ve CRP dışında trombosit sayısında da artış görülebilir (91).

### **2.1.9.3. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular**

Romatoid Faktör, IgG'nin Fc kısmına karşı oluşan bir anti-immunglobindir ve sıklıkla IgM yapısındadır. RA hastalarının %85'inde pozitif bulunmaktadır. RF pozitif olduğu bilinen hastalarda testin daha sonra tekrarlanması sonucunda elde edilecek değerlerin herhangi bir anlamı yoktur. RF negatif RA'lı hastalarda hastalığın genelde daha hafif seyrettiği kabul edilmektedir. Yüksek titrede RF pozitifliği olan hastalarda ekstra-artiküler bulgular olan romatoid nodüller, romatoid vaskülit daha sık görülmektedir (94).

Anti-CCP (Anti cyclic citrullinated peptide) antikörler, Siklik sitrullinlenmiş peptid, flagrinin major epitop peptidindeki iki serin rezidüsünün sistine çevrilmesi ve disülfid bağı ile bağlanarak sirküler forma geçmesi ile oluşan artifisyel bir moleküldür. Sitrülline karşı oluşan otoantikör anti-cyclic citrullinated peptide olarak adlandırılmıştır (95). Bu otoantikörler RA için çok spesifiktir (%98) ve çok erken hastalık döneminde veya hastalığın başlangıcından birkaç yıl önce saptanabilir. Yapılan çalışmalarda Anti-CCP ile RF duyarlılık açısından kıyaslanabilir bulunmuş, özgüllük açısından ise Anti-CCP çok daha özgül bulunmuştur. RF negatif hastalarda Anti-CCP çok önemli tanısal değere sahiptir. RA hastalarında, radyolojik hasar gelişim ihtimalini öngörmede de Anti-CCP, RF'den daha üstündür (96, 97).

### **2.1.10. Görüntüleme**

Hastalığın özellikle ilk 2 yıl içinde eklem harabiyetinin %70'inden fazlasını yapması nedeniyle erken tanı çok önemlidir. Direkt grafinin erken tanıda yeri sınırlı olup son yıllarda yüksek frekanslı ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme hastalıkların erken tanısında çığır açmıştır. Hastalığın erken döneminde direkt grafide patoloji saptanamazken USG ve MR'de erken bulgular görülebilir. Bu yöntemler ile RA'da hem yumuşak doku lezyonları hem de erozyonların erken dönemde tanınması sağlanmıştır (98).

### **2.1.11. Tedavi**

RA'nın erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir ve tedavide multidisipliner yaklaşım gereklidir. RA tedavisinde amaç; eklem yapılarının korunması ve hasarın önlenmesi, yaşam kalitesinin ve fonksiyonların korunması ve ağrı ve inflamasyonun en aza indirilmesidir. Tedavide kullanılan ilaçların hiçbiri hastalığı tamamen ortadan kaldıramamaktadır, ancak son yıllarda hastalığın tedavisinde çok olumlu değişiklikler olmuştur. Hastalığın erken tanı ve tedavisinin uzun vadedeki prognoza olumlu katkısı, özellikle erken hastalıkta ilaçların kombine kullanılmasının tek tek kullanılmasından daha etkili olduklarının gösterilmesi ve biyolojik etkili ilaçların kullanıma girmesi örnek verilebilir. Tedavide kullanılan ilaçlar; Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar (SOYGİ), hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARDs) ve kortikosteroiddir (99).

#### **2.1.11.1. Steroid Olmayan Yangı Giderici İlaçlar (SOYGİ)**

Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek terapötik etkilerini gösterirler. Hem analjezik hem de antiinflamatuvar etki göstererek eklem ağrısını ve sabah tutukluğunu azaltırlar. Ancak hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir. Bu yüzden uzun dönem tedavide hastalığı modifiye edici ilaçlarla birlikte kullanılmalıdırlar (48).

### **2.1.11.2. Kortikosteroidler**

Düşük doz, pulse ve intraartiküler olarak kullanılabilirler. SOYGI'ye göre daha potent antiinflamatuar olmalarının yanında düşük dozda hastalık modifiye edici etkileri de mevcuttur. RA'da düşük doz (10mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) steroid tedavisi; 2 yıldan az süreli aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon gelişmiş olsun veya olmasın eklem hasarının hızını azaltmak için ve 3-5 yıldır aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon varsa daha fazla erozyon gelişmesini önlemek için önerilir. 5 yıldan daha uzun süreli aktif hastalığı olanlarda eklem erozyonu olsun veya olmasın tedaviye steroid eklenmesi önerilmez (100). Yüksek doz kortikosteroid tedavisi; düşük doz steroide cevap vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda 1mg/kg/gün dozunda kullanılır (101).

### **2.1.11.3. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARDs)**

Bu grup ilaçlar; yavaş etkilidir, etkileri haftalar, aylar sonra ortaya çıkar, inflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan CRP ve sedimentasyon hızında düşüş ve fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlarlar ve radyolojik olarak erozyon gelişimini ve radyolojik kötüleşmeyi önlerler. Bu ilaçlar; antimalaryaller (klorokin ve hidroklorokin), altın tuzları, D-penisilamin, sülfasalazin ve immünsupresiflerdir (azatioprin, siklofosamid, metotreksat ve leflunomid). Son zamanlarda geliştirilmiş biyolojik ajanlar (TNF- alfa blokerleri) da bu grupta yer almaktadır (99).

Metotreksat inflamatuvar sitokin üretimini inhibe eder, ROT'lerin neden olduğu inflamasyonu azaltır. Adenozin deaminasyonunu inhibe ederek adenozin aracılı vazodilatasyonu artırır. RA'da sinovium hücrelerinde IL-6 aracılı ROS üretimini inhibe eder (102).

## **2.2. İnsülin Direnci**

### **2.2.1. İnsülin Sentez ve Salınımı**

İnsülin pankreas adacıklarının beta hücrelerinde önce tek zincirli, 86 aminoasitlik prekürsör polipeptid olan preproinsülin olarak sentezlenir; sonra aminoterminal sinyal peptidi proteolitik olarak kaldırılır ve proinsülin oluşturulur. Proinsülin yapısal olarak insülin reseptörüne zayıf olarak bağlanan IGF-I ve IGF-II (insülin like growth faktör)'ye benzer. Proinsülinin iç yapısındaki 31 aminoasitlik kısım çıkartılarak C peptid ve birbirlerine disülfid bağları ile bağlı insülinin 21 aminoasitlik A ve 30 aminoasitlik B zincirleri oluşturulur. İnsülin molekülüyle C peptid beraber depolanıp beraber sekrete edilirler, ayrıca C peptid karaciğerdeki yıkılıma insülininden daha dayanıklı olduğu için insülin sekresyonunun kullanışlı bir belirteci olup hipogliseminin sebebinin araştırılmasında endojen ve eksojen insülinin ayırımında önemlidir (103). Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar ve bu insülinin % 50'si bazalde, kalanı ise yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatil olup yemekten 8-10 dakika sonra periferik insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glikozunda hızlı düşüş izler ve glikoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner. Bazal insülin salgısı, dışarıdan bir uyarın olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır, 80-100 mg/dl'nin altındaki glikoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı ise eksojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar ve en güçlü uyarın glikozdur (104).

### **2.2.2. İnsülin ve Glukoz Taşıyıcıları**

Karbonhidrattan zengin beslenme yemekler arasındaki normal kan glukoz düzeyinin artışına neden olur, fazla glukoz kalp ve iskelet kası (glikojen olarak depo edilir) ve adipositler (triacilgliserol olarak depo edilir) tarafından alınır. Kas ve yağ hücrelerine glukoz alımı glukoz taşıyıcısı GLUT4 tarafından sağlanır. Özetle,

1. GLUT4 hücre içindeki membran veziküllerinde depolanır.
2. İnsülin reseptörüne bağlanınca veziküller hücre yüzeyine hareket eder ve plazma membranıyla birleşir ve membrandaki GLUT4 sayısı artar.
3. İnsülin düzeyi düştüğünde GLUT4, ufak veziküller oluşturmak üzere endositozla plazma zarından hücre içine alınır.
4. Küçük veziküller büyük endozomlarla birleşir.
5. GLUT4'ten zengin endozomlar, insülin düzeyi arttığında yüzeye çıkmaya hazır ufak veziküller oluşturmak üzere tomurcuklanır (105).

### **2.2.3. İnsülin Direnci**

İnsülinin pankreasın beta hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir (106). İnsülin direnci (İD), kas ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşur. Bu özellik İD'nin en göze çarpan tablosudur. İD insanlarda birçok önemli hastalıkta ana rol oynamaktadır (107).

#### **2.2.3.1.İnsülin Direnci Sınıflaması**

##### **2.2.3.1.1. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması**

###### **2.2.3.1.1.1. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci:**

3 başlık altında sınıflandırılabilir (108).

a) Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal insülin molekülleri oluşabilir Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülininden insülin dönüşümü tam olmayabilir. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak insülin direnci oluşur (109).

b) Dolaşan insülin antagonistleri: Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur (110).

c) İskelet kası morfoloji, kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar: İskelet kası kapiller dansitesi ve lif tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek tip 2 diyabetiklerde insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 1 lifler insüline duyarlıdır. Tip 2b lifler ise daha az kapillere sahiptir ve insüline duyarlı değildir. Tip 2b liflerinin artışının insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (111).

### **2.2.3.1.1.2. Reseptör Düzeyde İnsülin Direnci**

Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur (108).

İnsülin reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör affinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (112).

İnsülin reseptör gen mutasyonları: İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır (113). Bu mutasyonların her biri insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkiyle birlikte bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle karakterizedir (114). Fakat yinede Tip 2 diyabetiklerde insülin reseptör sayısında dolayısıyla insülin bağlanmasıdaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır (110).

### **2.2.3.1.1.3. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
3. Glikoz transportunda azalma

4. Glikoz fosforilasyonunda azalma
5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glikolizis/glikoz oksidasyonunda defektler

#### **2.2.3.1.2. İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz Aktivitesinin Azalması**

Tip 2 diyabetiklerde reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (115). Hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı görülmüştür. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesini normalleştirilmesi ise tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir (116).

#### **2.2.3.1.3. İnsülin Reseptör Sinyal İleti Sisteminde Anomaliler**

İnsülin reseptör sinyal iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların son yıllarda önemi giderek artmakta olup bunlar; insülin reseptör substrat 1 (IRS-1), Fosfatidil İnozitol 3-kinaz (PI-3 kinaz) ve Rad (Ras associated with diabetes) dır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS -1' deki spesifik tirozin kalıntılarına fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan bu sinyaller de hedef hücre membranlarına glikozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 diyabetiklerde bu uyarı bozulmuş olup hem IRS-1 fosforilasyonu ve hem de insülin ile uyarılmış PI3-kinaz aktivasyonlarının azalması insülin sinyal ileti yolundaki majör anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

#### **2.2.3.1.4. Azalmış Glikoz Transportu**

İnsülin sinyal ileti uyarısının azalmasına ya da glikozu hücre içine taşıyan spesifik transporter proteinlerin doğrudan azalmasına bağlıdır (117). Hemen hemen tüm hücrelerde glikozun hücre içine alınması plazma membranlarında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glikoz transporter proteinlerince



sağlanır. İskelet kası hücrelerinde iki majör GLUT proteini bulunmuştur; GLUT-1 primer olarak bazal glikoz alımında görev alırken, GLUT-4 majör insülin bağımlı glikoz transportörü olarak görev yapmaktadır. Normal kas hücrelerinde GLUT-4 plazma membranı ve intraselüler depolar arasında sürekli olarak yer değiştirmektedir ve insülin yokluğunda %90'ı hücre içerisinde tutulmaktadır. İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glikoz kullanımının %5-20'sinden yağ dokusu %80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT 4 transporterin önemi açıktır (118). Fakat yapılan çalışmalarda GLUT 4 transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (117). Bir çalışmada reseptör tirozin kinaz aktivitesindeki defekt sonucu sinyal peptidlerinin fosforlanmasının azaldığı bunun da glikoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir (119).

#### **2.2.3.1.5. Glikoz Fosforilasyonu Azalması**

Glikozun hücre içine transportundan sonraki aşama glikoz fosforilasyonudur. Tip 2 diyabetiklerde hücre içi glikoz fosforilasyonu bozulmuş olup erken bir defekt olarak karşımıza çıkar. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glikoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır (118).

#### **2.2.3.1.6. Glikojen Sentezinde Bozulma**

Yapılan birçok çalışma da ileride diyabet gelişecek normal glikoz toleranslı bireylerde insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (120).

#### **2.2.3.1.7. Glikolizis/glikoz oksidasyonu**

İnsülin aracılığıyla olan glikoz kullanımındaki diğer majör yol glikolizis/glikoz oksidasyonu olup bu diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber bir kısım diyabetiklerde sağlam kalmıştır. Fakat bozukluk olanların da insülin direncine katkısı azdır. Bu defekt gözlemlendiğinde ise bunun artmış FFA/lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir (121).

#### 2.2.4. İnsülin Direnci Ölçümü

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas C-peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini sağlamıştır (122). Çeşitli yöntemlerle ölçülen IR (insülin direnci) için farklı değerler kullanılsa da IR'ı tanımlayan kabul edilmiş klinik kullanıma yararlı sayısal bir değer bulunamamıştır (123). Periferik IR'nı saptamak için 1979'da DeFronzo ve arkadaşları (124) tarafından tanımlanan hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği "altın standart" metod olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem  $\beta$ -hücre sensitivitesini göstermemekte, kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuvarlarla sınırlamaktadır. Bu nedenle IR'ı saptamak için klinik uygulanımı daha kolay olabilecek yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Minimal model, homeostasis model assessment (HOMA), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), açlık insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde durulan yöntemlerdir. Hepsinin avantaj ve dezavantajları vardır. En pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu düşünülebilir. Ancak normal ve IR olan kişiler arasında ciddi düzeyde benzerlikler olması, insülin ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir (123, 124). Matthews ve arkadaşları (125) tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem IR hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. HOMA testi ile ölçülen IR'nın, hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen IR ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu yöntemde DM olan ve olmayan kişilerde, açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak IR saptanır. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük bulunmuştur. 2,7'nin üzeri insülin direncini yansıtır (125,126).

$$\text{HOMA} = \text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık glukoz değeri } (\text{mg/dL}) / 405$$

### **2.2.4.1. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları**

#### **2.2.4.1.1. İnsülin Glikoz ve C-peptit Oranları**

Klinikte pratik, geniş vaka gruplarını içeren popülasyon çalışmalarında hastadan elde edilen açlık insülin, C-peptit ve glikoz değerlerini birbiriyle oranlayarak periferik insülin rezistans varlığı hakkında fikir sahibi olunabilir. Oranlar “altın standart” olan hiperinsülinemik ögisemik klemp testi (HECT) ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon gösterir ( $p < 0.01$ ). İnsülin(pm)/glikoz oranı  $> 22$ , insülin(pm)/C-peptit(pm) oranı  $> 0.1$  bulunması insülin rezistansını gösterir (127).

#### **2.2.4.1.2. İnsülin Tolerans Testi (ITT)**

12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0,05-0,1 iu/kg dozunda kısa etkili insülin iv verildikten sonra 0,3,6,9,12 ve 15. dakikalarda alınan glikoz değerlerinden glikoz yarılanma zamanı ( $t_{1/2}$ ) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur. ITT:  $0.693/T_{1/2}$  (%.dk-1) olarak hesaplanır. ITT normal bireylerde 6, obezlerde 4, tip 2 diyabette 22 %.dk-1 olarak bulunmuştur (128).

#### **2.2.4.1.3. Homeostasis Model Assesment (HOMA)**

$\beta$ -hücre fonksiyonu ve İD'nin homeostatik model değerlendirmesi HOMA ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (125). Glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve İD'ni değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. Bu modelde normal  $\beta$ -hücre fonksiyonu %100 ve normal İD 1 olarak düzenlenmiştir (129).

Glukoz ve insülin arasındaki ilişki bazal durumda karaciğer ve  $\beta$ -hücreleri arasında feedback mekanizmalarla sağlanan hepatik glukoz üretimi ve insülin sekresyonu arasındaki dengeyi gösterir. Hepatik glukoz salınımı ve alımı plazma glukozu ve insülin konsantrasyonuna bağımlıdır (130). Normal insanlarda bazal glukoz turn overının %50'si sinir sistemindedir ve bu glukozu bağımlı bir işlemdir. Geri kalan glukoz alınımı glukoz ve insülinin ikisine de bağımlı olarak kas ve yağ dokusu tarafından yapılır.  $\beta$ -hücre fonksiyonunda

azalma plazma glukoz konsantrasyonuna karşı  $\beta$ -hücre yanıtındaki değişikliğe göre modellendirilmiştir. İnsülin duyarlılığı, karaciğer ve periferde plazma insülin konsantrasyonunun azalmış etkisiyle orantılı olarak örneklendirilmiştir. Hepatik insülin duyarlılığı ile periferik insülin duyarlılığı arasında ayırım yapılmamıştır.

HOMA1: Orijinal HOMA modeli

HOMA1, Mathews ve arkadaşlarının orijinal modelidir (125).

Basit olarak:  $HOMA-İD = (API \times APG) / 22,5$

$HOMA-\%B = (20 \times API) / (APG - 3,5)$

denklemleri İD ve  $\beta$  hücre fonksiyonunu gösterir. API açlık plazma insülin konsantrasyonunu (mu/l) ve APG açlık plazma glukoz konsantrasyonunu (mmol/l) gösterir (125).

HOMA 2: Yenilenmiş HOMA modeli (bilgisayar modeli)

Yeni model hepatik ve periferik glukoz direncindeki değişimi tanımlar. İnsülin sekresyon eğrisi plazma glukoz konsantrasyonu  $> 10$ mmol/l olduğunda yanıt olarak insülin sekresyonundaki artışı ayırt edecek şekilde değiştirilmiş, renal glukoz kaybı da modele eklenerek, hiperglisemik kişilerde de kullanılabilirliği sağlanmıştır. HOMA 2'de insülin duyarlılığı (%S) ve  $\beta$ -hücre fonksiyonunu (%B) tanımlamada açlık plazma glukozuyla birlikte insülin veya C-peptid konsantrasyonlarından birisi kullanılarak belirlenir. Değerler girilirken klinik değerlendirme gereklidir. Örneğin, plazma glukozu  $< 2,5$  mmol/l olduğu bir durumda hipoglisemi olabilir veya ölçümde hata vardır. Bu durumda bu değer kullanılmamalıdır (129,130). C-peptid ve insülin birlikte bakılabiliyorsa C-peptid sekresyonunun göstergesi olduğu için  $\beta$  hücre fonksiyonunu (%B) hesaplamada C-peptid kullanılması daha mantıklıdır. İnsülin duyarlılığı (%S), insülin konsantrasyonunun fonksiyonu olarak glukoz kullanımından elde edildiği için %S hesaplanmasında insülin düzeyinin kullanılması daha doğru olacaktır. Yine de klinik pratikte C-peptid ölçümü maliyeti artırması ve deneyimli ölçüm gerektirdiği için her iki fonksiyonun ölçümünde insülin ve glukoz kullanılmaktadır. Test, 10 saat açlık sonrası sabah glukoz, insülin veya C-peptid

için 3'er kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere (glukoz için mmol/l, insülin için pmol/l, C-peptid için mmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır (130). Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glukoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir. İD'ni yansıtan HOMA-İD değeri, HOMA formülü ile hesaplanır (129, 130).

#### **2.2.4.1.4. Continuous Infusion of Glucose With Model Assessment (CIGMA)**

Glikoz İntoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir, 10 saatlik açlık sonrası başlanır en geç saat 10:00'da bitmelidir. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyalize edilir (60°C sıcaklıktaki – sıvı olmayan- ortamda 30 dakika bekletilerek ). Diğer koldan 5mg/ideal kilo dozunda glikoz infüzyonu başlatılıp testin 50, 55 ve 60.dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu 3 değerın ortalamasından elde edilen veriler (glikoz mmol/l, insülin mu/l, C-peptit mmol/l birimlerine dönüştürülerek) hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir ilişki vardır (normal bireylerde r:0.79, p<0.0002; diyabetik hastalarda r:0.91, p<0.0002) (131).

#### **2.2.4.1.5. Minimal Model**

İntravenöz glikoz tolerans testi yapılarak elde edilen glikoz ve insülin (veya C-peptit) değerlerinden glikoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 8.00'de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır. Bergman ve ark. tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MINMOD) yardımıyla glikoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Minimal model, daha az invaziv oluşu, yapılımları için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir (132).

#### **2.2.4.1.6. Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Testi (HECT)**

Periferik insülin direncini belirlemede “altın standart” olarak kabul edilmekte olup testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır, eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. İnsülin direnci olmayanlarda glikoz kullanım hızı 4,7-8,8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin rezistansı olan bireylerde glikoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (133).

#### **2.2.4.1.7. OGTT’de 1. Saat İnsülin Düzeyi**

Normal bireylerde OGTT’de, glikoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 80 µU/ml’nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri insülin direncini gösterir (134).

#### **2.2.5. Karaciğerde İnsülin Direnci**

İnsülinin karaciğer glikoz üretimi üzerindeki direk etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan farelerden elde edilmiştir. Bozulmuş glikoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine değinilmektedir (135). Karaciğerde, insülin direncinde, artmış neoglikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glikoz alımında bozukluk söz konusudur. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur (136).

#### **2.2.6. Kas ve Yağ Dokuda İnsülin Direnci**

Kas ve yağ doku hücrelerinde saptanan insüline bağlı glikoz taşınmasındaki bozukluk, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmada

suçlanmaktadır. Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede azalmıştır. Kas hücresinde ise GLUT-4 ekspresyonu azalmamış olup, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk mevcuttur (137). İnsülin direncinde, kas ve yağ dokuda, insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesinde azalma olur (138).

### **2.2.7. Beyinde İnsülin Direnci**

Glikozun dolaşımdan serebral hücrelerin çoğuna geçişi GLUT-1'lerle olur ve insülinle bağımsızdır. GLUT-1'ler kan beyin bariyerinde mikrodamarlarda yerleşmiştir. Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı GLUT-4'leri eksprese ederler. Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır (139).

### **2.2.8. Beta Hücresinde İnsülin Direnci**

Beta hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glikoz tolerans bozukluğu da başlar. Beta hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tip 2 diyabettekine benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glikokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (136).

### **2.2.9. Romatoid Artrit ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki**

RA hastalarında insülin direnci ESH, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi birçok inflamasyon belirteciyle, hastalık aktivitesiyle ve hasarın derecesi ile ilişkili bulunmuştur (140).

Romatoid artrit hastalarında insülin duyarlılığının değişmesine neden olabilecek birçok mekanizma bulunmaktadır. Bunlar inflamasyon mediatörleri, inflamatuvar hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar, obezite ve oksidatif stres olarak sıralanabilir (141).

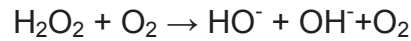
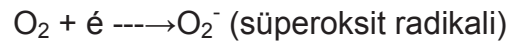
## 2.3. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla ortadan kaldırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlardaki azalma önlenemez. Oksidan/Antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (140,141).

### 2.3.1. Reaktif Oksijen Türleri

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına "radikal" denir ve radikaller molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ( $X\cdot X$ ). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen ( $O_2$ ) olarak bulunan kararsız bir elementtir (142-147). Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2p son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde "singlet oksijen" oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse "oksijen radikali" elde edilir. Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilir ve sonuç olarak nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler (142, 143).

#### 2.3.1.1 Süperoksit Radikalleri ( $O_2^-$ )



Canlılarda ilk gösterilen radikal olan süperoksit, hemen hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, serbest süperoksit radikal anyonu olarak meydana gelir. Süperoksit direk olarak hücreye fazla zarar vermez. Asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Başlıca kaynağı



sitoplazmadaki p450 sistemidir (148). Aerobik canlılarda süperoksitlerin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye çevrilmesi katalitik aktivitesi çok yüksek bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından gerçekleştirilir:



Başlıca şu mekanizmalarla üretilmektedir:

(a) Biyomoleküler oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit radikali oluşur. Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotitler gibi yüzlerce biyolojik molekül aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olurlar.

(b) Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere, yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir.

(c) Mitokondride enerji metabolizması esnasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH-dehidrogenaz ve koenzim-Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçığının olmasıdır.

(d) Aktive edilen fagositik lökositler, bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve buldukları ortama verirler.

Hücresel koşullarda üretilen süperoksit, oksitleyici veya indirgeyici olarak davranabilir. Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom-c ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir (149-151).

### **2.3.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO<sup>·</sup>)**

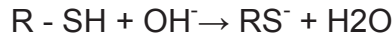
Hidrojen peroksitin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Fe<sup>+2</sup> veya Cu<sup>+2</sup> ile reaksiyona girmesiyle de OH<sup>·</sup> oluşmaktadır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde bu oluşan OH<sup>·</sup> olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş olup günümüzde Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir. Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su

tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta hidrojen (H<sup>•</sup>) ve hidroksil radikali (OH<sup>•</sup>) meydana gelir.



Yine OH<sup>•</sup> DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH<sup>•</sup> radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Sonuçta hasarın derecesine bağlı olarak mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (152,153).

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra OH<sup>•</sup> radikalleri tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedirler.



Sülfür radikalleri, O<sub>2</sub> ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluştururlar. RSO<sub>2</sub> ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar. OH<sup>•</sup>'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH<sup>•</sup> membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine saldırır. Böylece OH<sup>•</sup> radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (154-156). Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmaları. Sitokrom P450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi

hücrese serbest radikalleri oluştururlar (157,158). Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (159). Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom p450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur (160). Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (161).

### **2.3.1.3. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Katalaz enzimi tarafından su ve oksijene parçalanır (162).

### **2.3.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)**

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde önemli rol oynarlar (163).

### **2.3.1.5. Singlet O<sub>2</sub> (O<sub>2</sub><sup>↑↓</sup>)**

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri (ROO·), alkoksil radikalleri (RO·) karbon merkezli radikaller (R·) veya tiol radikalleri (RS·) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (164).

### **2.3.2. Reaktif Nitrojen Türleri ( NO, NO<sub>2</sub>, NO<sup>+</sup>, NO<sup>-</sup>)**

Lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir. Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (165). NO· bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş

elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (166). Endotel hücrelerinde Nitrik Oksid Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenmektedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Ayrıca tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. Akonitaz enzimine bağlanarak enzimin aktivitesini düşürür ve hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO'in ROS'leri ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOOH) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla OH<sup>-</sup> radikalinin oluşumuna yol açtığı belirtilmektedir (165).

### **2.3.3. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

#### **2.3.3.1. Lipidlere Etki**

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine olup bu etki lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (167, 168). Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini vererek hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltmak suretiyle zar bütünlüğünün bozulmasına neden olurlar (169, 170).

#### **2.3.3.2. Proteinlere Etkileri**

Proteinler, serbest radikallerin etkilerinden lipidlere kıyasla daha az etkilenirler. Özellikle doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi daha yüksektir. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. Albumin ve Ig G gibi disülfid bağı fazla olan proteinlerin ise üç boyutlu yapıları bozulur (171).

#### **2.3.3.3. Karbonhidratlara Etki**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabetes ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (172). Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer

lökositlerden (PML) ekstrasellüler sıvıya salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2$  buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar (173).

#### **2.3.3.4. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri**

Radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek mutasyona neden olur ve hücre ölümüne yol açarlar. Hidroksil radikali, bazlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçip DNA'ya ulaşır ve hücre fonksiyonlarının bozulmasına hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA daha kolay zarar görebilen bir moleküldür (174).

#### **2.3.4. Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları**

- Hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (171).

Serbest radikaller tüm bu etkilerinden dolayı çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli rol oynarlar. (Diabet ve diabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, psöriasis, romatoid artrit, behçet hastalığı, kanser ve yaşlılık gibi) (175-180 ).

### **2.3.5. Antioksidan Savunma**

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar, gerçekleşen bu olaya ise antioksidan savunma denir.

Oksidanlara karşı mücadelede yapılması gereken ilk girişim oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması olmalıdır. İkinci girişim ise ROP'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir yada birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü adım, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyona hücumunu ve orada aşırı birikimini engellemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır (181-184).

#### **2.3.5.1. Enzimatik Antioksidanlar**

##### **2.3.5.1.1. Süperoksit Dismutaz**

SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (185,186).

##### **2.3.5.1.2. Glutatyon Peroksidaz ( GSH-PX)**

Glutatyon Peroksidaz enzimi  $H_2O_2$ 'lerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Glutatyon peroksidaz enzimi reaksiyon esnasında redükte glutatyonu (GSH) elektron alıcısı olarak kullanır ve sonuçta oluşan okside glutatyon (GSSG) NADPH bağımlı glutatyon redüktaz enzimi tarafından rejenere edilir. Glutatyon peroksidazın katalizlediği reaksiyonla, membran lipitlerinin ve hemoglobinin peroksitlerle oksidasyonuna karşı koyulur (187,188).

Vijayalakshmi ve ark. artritte karaciğer, böbrek ve kalpte düşük GSH-Px aktivitesi bulmuş, bu bulgular Braven ve ark. tarafından desteklenmiştir, bu yazarlar da RA hastalarında eritrosit GSH-Px aktivitesinin rölatif olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çimen ve ark. da GSH-Px'in romatik olaylarda önemli rolü olabileceğini vurgulamaktadır (189-191).

#### **2.3.5.1.3. Katalaz**

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (192).

#### **2.3.5.1.4. Glutation-S-Transferaz**

GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak yabancı maddeleri glutatyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir (193).

#### **2.3.5.1.5. Myeloperoksidaz**

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzim olup, fagositte edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. MPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile birlikte tiyosiyonat iyonların veya halojen iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki (oksijene bağlı) göstermektedir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve diğer halojenlerin konsantrasyonlarındaki artış antibakteriyel etkiyi artırmaktadır (194-196).

### **2.3.5.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksiti detoksifiye eder.

### **2.3.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

#### **2.3.5.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit)**

C vitamini lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek lipitleri oksidasyona karşı korur. C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının  $\alpha$ -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur. C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş, oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin bakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir (193). Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler (197).

#### **2.3.5.2.2. $\beta$ -Karoten**

$\beta$ -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler (198).

#### **2.3.5.2.3. E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)**

$\alpha$ -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (199).



#### **2.3.5.2.4. Transferin ve Laktoferrin**

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

#### **2.3.5.2.5. Seruloplazmin**

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

#### **2.3.5.2.6. Albümin**

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH<sup>-</sup> radikali albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler (200).

#### **2.3.5.3. Diğerleri: (199)**

Polifenoller

Ürik asit

Melatonin

Bilirubin

Glutation

Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Ferritin

Mannitol

Ubikinon (Koenzim Q)

Allopurinol/Oksipurinol

Sistein/Asetilsistein

Haptoglobin

Adenozin

Hemopeksin

Lipoik asit

Histidin

Selenyum

Sitokinler

### **2.3.6. Total Oksidan Stres (TOS)**

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur.

### **2.3.7. Total Antioksidan Status / Seviye (TAS)**

Total antioksidan kapasite (TAK)'yi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (201,202). TAS/TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutathionun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir (202, 203).

### **2.3.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)**

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (204).

$$OSI = TOS / TAS$$

### **2.3.9. İskemi Modifiye Albumin**

İskemi modifiye albumin, ilk olarak 1990 yılında David Bar ve Bhagavan tarafından hipoksik kalp dokusunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda dolaşımdaki albuminin değişiminin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. İMA'nın tesbiti myokard iskemisi sırasında insan serum albumininin N terminal bölgesinin kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır (205-207). İnsan serum albumini 585 aminoasitten oluşur. Albuminin N terminal bölgesi kobalt, bakır, nikel gibi ağır metallerin bağlanma yeridir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki sodyum-potasyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler sonucu serbest radikallerin ve laktik asidozun artması gibi nedenlerle albuminin N terminal bölgesinin hasarı ile metal bağlama kapasitesi azalır (205, 207-211). David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6 saatte bazal değerlerine indiği gösterilmiştir (211).

Kaefer ve ark.nın yaptığı çalışmada tip 2 DM'te özellikle kötü glisemik kontrolü olan ve artmış inflamatuvar aktivitesi olan hastalarda İMA ve hsCRP düzeyinde bir yükselme görülmüştür. Hiperglisemi ve inflamasyonun albuminin kobalt bağlama kapasitesini azalttığı ve daha yüksek İMA düzeylerine neden olduğu belirtilmektedir (8).

### **2.3.10. Romatoid Artrit ile Oksidatif Stres:**

Birçok romatizmal hastalıkta ve özellikle enflamatuvar artritlerde oksidatif stresin rolü olduğu belirtilmektedir. Romatoid artritli eklemlerde oksidatif stresi tetikleyen faktörler sinovyal eklemin kavitesinde artmış intraartiküler basınç,

azalmış kapiller permabilite, sinovyal dokudaki vasküler değişiklikler (anormal ve kompliansı bozulmuş damarlanma) ve sinovyal dokudaki artmış metabolik hız olarak sayılabilir. Ayrıca lokal olarak enflamatuvar sinovyal sıvıdaki aktive lökositler reaktif oksijen bileşikleri oluşturup doku hasarının oluşmasına katkıda bulunabilirler (212, 213).

### 3.GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 10.12.12 tarih ve 050.99-195 sayılı onayı alındı.

#### 3.1. Hasta Seçimi:

ÇOMÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğince takip edilen Romatoid Artrit tanısı almış 18-65 yaş arası, aldıkları tedavi ve BMI açısından benzer 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise kan alma birimine başvuran kronik, romatolojik hiçbir hastalığı olmayan yaş, cinsiyet, BMI yönünden hasta grubuyla benzer özelliklere sahip gönüllü 30 kişiden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildi ve onamları alınarak kişiler çalışmaya dahil edildi.

#### Çalışmaya Almama Ölçütleri

Romatoid Artritle birlikte geçirilmiş veya mevcut kalp hastalığı

Malignite

Nörolojik hastalıklar

Obezite

Renal hastalık

Hipertansiyon

Kronik hastalığı olanlar

Gebeler

### 3.2. Anket Uygulaması

Hasta ve kontrol grubuna anket uygulandı. Ankette sigara kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlarsa miktarı sorgulandı ve paket/yıl olarak kaydedildi. Alkol kullanıp kullanmadıkları ve kullanım sıklığı sorgulandı. Diabetes Mellitus tanısı alıp almadıkları sorgulandı. Kişilerin tansiyonları ölçülüp kaydedildi, ağırlık ve boy ölçümleri yapılarak body mass indexi ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı. BMI 30 ve üzeri olanlar obez olarak değerlendirildi (214). Ailede diabet, romatizmal hastalıklar ve hipertansiyon hikayesi sorgulandı. Hasta grubunda ek olarak kişilerin şikayetlerinin kaç yaşında başladığı ve tanı aldıklarında kaç yaşında oldukları sorgulandı. Hastalık süresi ve tedavi süresi hesaplandı. Hastaların kullandıkları ilaçlar sorgulandı.

### 3.3. Laboratuvar Parametreleri

Hastaların FTR polikliniğinde muayeneleri sonrasında hemogram (CBC), ESR, AKŞ, AST, ALT, üre, kreatinin, CRP, albumin testleri FTR uzmanı tarafından rutin olarak istendi. Kan alma işlemi 10-12 saatlik bir gece açlığından sonra antekubital venden yapıldı. Rutin istemler için kan alınırken ek bir girişim yapmadan çalışma için bir sarı kapaklı, jelli biyokimya tüpüne de kan alındı. Biyokimya (AKŞ, AST, ALT, üre, kreatinin, HDL, VLDL, LDL, total kolesterol, trigliserid), CRP, insülin testleri ve İMA, TAS, TOS için numuneler 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj için Nüve NF 1200 marka santrifüj cihazı kullanıldı. Biyokimya, CRP, insülin, hemogram, ESR testleri aynı gün çalışıldı. İMA, TAS, TOS için hasta serumları ayrılarak  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de çalışma gününe kadar saklandı.

### 3.4. Örneklerin Analizi:

**ESR:** Alifax New T3 Module cihazında fotometrik kapiller akış kinetik analiz prensibi ile çalışılmıştır. Cihaz eritrositlerin agregasyon kapasitesini ölçerek sedimentasyon kinetiğini hesaplamakta ve mm/saat cinsinden sonuç vermektedir.

**Hemogram:** Hemogram testleri Beckman Coulter LH 780 Analyzer cihazında impedans ve flow cytometry yöntemleri kullanılarak çalışıldı. Aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışıldı.

Biyokimya ve hormon testleri Roche Cobas 6000 cihazında (c501-e601) örneğin alındığı gün çalışıldı.

**ALT :** L-alanin ile 2- oksoglutarat arasındaki reaksiyonu katalize eder, oluşan piruvat, NADH tarafından indirgenerek L-laktat ve NAD oluşur. NADH oksidasyonunun hızı katalitik ALT aktivitesiyle doğru orantılı olup absorbanstaki azalmanın ölçülmesiyle ALT tayini yapılır.

**AST:** Numune içindeki AST, oksaloasetat ve L-glutamatın oluşması için L-aspartat ile 2- oksoglutarat arasında bir amino grubunun transferini katalize eder. Oksaloasetat daha sonra NAD<sup>+</sup>'nin oluşması için malat dehidrogenaz varlığında NADH ile reaksiyona girer. NADH oksidasyonunun hızı katalitik AST aktivitesiyle doğru orantılıdır. Absorbanstaki azalmanın ölçülmesiyle tayin edilir.

**Albumin:** 4,1 pH değerinde albumin bir anyonik boya olan bromkresol yeşiline bağlanabilecek kadar yeterli bir katyonik karakter gösterip mavi-yeşil bir kompleks oluşturur. Mavi-yeşil boyanın renk yoğunluğu numune içindeki albumin konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak ölçülür.

**Kolesterol:** Kolesterol esterleri kolesterol esterazın etkisiyle serbest kolesterol ile yağ asitlerine parçalanır. Kolesterol oksidaz daha sonra kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida oksidasyonunu katalize eder. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşan hidrojen peroksit fenol ve 4-aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı bir kuinon-imin boya oluşturur. Oluşan boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.

**HDL Kolesterol:** Magnezyum iyonları bulunduğunda, dekstran sülfat polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş enzimlere karşı direnç gösteren LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler meydana getirir. HDL kolesteroldeki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplarına PEG

bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir. Kolesterol, oksijen bulunan ortamda, kolesterol oksidaz aracılığıyla  $\Delta^4$ -kolestenon ve hidrojen peroksite oksitlenir. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşturulmuş  $H_2O_2$ , 4-aminoantipirin ve HSDA [sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin] ile reaksiyona girerek mor-mavi bir renk oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak ölçülür.

**LDL Kolesterol:** Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz ile serbest kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır. Kolesterol, oksijen bulunan ortamda, kolesterol oksidaz aracılığıyla  $\Delta^4$ -kolestenon ve hidrojen peroksite oksitlenir. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşturulmuş  $H_2O_2$ , 4-aminoantipirin ve HSDA [sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin] ile reaksiyona girerek mor-mavi bir renk oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak ölçülür.

**VLDL Kolesterol:** Ölçülen trigliseridin 5'e bölünmesiyle tayin edildi.

**Trigliserid:** Yöntem Wahlefeld tarafından yapılan ve trigliseridlerin gliserole hızlı ve tam hidrolizi, ardından dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksite oksidasyonu için mikroorganizmalardan elde edilen lipoprotein lipazın kullanıldığı çalışmaya dayanmaktadır. Oluşan  $H_2O_2$ , peroksidazın katalitik etkisi altında 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girip kırmızı bir renk oluşturur. Oluşan kırmızı renk yoğunluğu trigliserit konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak ölçülür.

**Glukoz:** Hekzokinaz glikozun glikoz-6-fosfata ATP ile fosforilasyonunu katalize eder. Glikoz-6- fosfat dehidrojenaz, ortamda NADP bulunduğunda glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata yükseltir. Başka karbonhidrat yükseltgenmez. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum oranı glikoz konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

**Kreatinin:** Jaffe yöntemi ile kolorimetrik olarak tayin edilir. Alkalin solüsyonunda kreatinin pikrat ile sarı-turuncu renkte bir kompleks oluşturur.



Oluşan kompleksin oranı örnekteki kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

**CRP:** İmmünotürbidimetrik yöntemle aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışılmıştır. İnsan kaynaklı CRP, monoklonal anti-CRP antikoları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edilir.

**İnsülin:** Sandwich kemilüminesans yöntemi ile aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışılmıştır. Numunedeki insülin, insüline spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş insüline spesifik monoklonal antikor bir sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bağlanmamış maddeler yıkama solüsyonu ile ortamdan uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulaması kemilüminesans emisyonuna neden olup bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Sonuçlar kalibrasyon eğrisi üzerinden  $\mu\text{g/ml}$  olarak tayin edilir.

**Albumin Kobalt Bağlanma Testi:** Test; albuminin kurşun, nikel, kobalt gibi metallerin taşınmasında görevli  $\text{NH}_2$  terminalinde, iskeminin indüklediği extrasellüler hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve Na-K pompası disfonksiyonu sonucu meydana gelen endotelial hasarın, albumin kobalt bağlanmasını azaltması esasına dayanır. Serum örneğine eklenen kobaltın bir kısmı albumine N-terminal amino grup bölgesinden bağlanır. Bağlanmayan serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir, 470 nm'de spektrofotometre tarafından algılanan kahverengi bir renk meydana getirir. Böylece rengin şiddeti, serumdaki IMA düzeyi ile doğru orantılıdır. DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı IMA değerini yansıtır (215).

**Testin Yapılışı:** Düz bir cam tüpe alınan 200 µL hasta veya kontrol serumuna 50 µL % 0,1'lik kobalt klorid ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ , sigma) eklendi. Yeterli kobalt albumin bağlanmasının sağlanması amacıyla hafif bir çalkalama sonrası solüsyon 10 dakika bekletildi. 50 µL dithiothreitol (DDT) (Sigma, 1,5 mg/ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) eklendi ve 2 dakika sonra 1 ml % 0,9 ' luk NaCl eklenmesiyle reaksiyon durduruldu. 470 nm spektrofotometre kullanılarak (HITACHI U-2900) absorbans kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi (ABSUs).

**TAS Ölçümü:** Örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS (Etilbenzotiazolin Sulfonik Asit) katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır (216). Örneklerdeki antioksidanlar lacivert-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna indirger. 660 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değişikliği örneğin total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equiv. /L olarak ifade edilir.

**TOS Ölçümü:** Örnekteki oksidanlar ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonla dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda kromojenle birlikte renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekteki oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ile kalibre edilir ve sonuçlar litrede mikromolar  $\text{H}_2\text{O}_2$  eşivalanı ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv/L) olarak verilir (217).

Örneklerin oksidatif stres indeksi, örneklerin toplam oksidan status düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status oranına yüzdesi olarak belirtilir. Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilir.

1 ay  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ ' de saklanan serumlar yukarıdaki prosedüre göre Vital Scientific marka tam otomatik biyokimya otoanalizöründe kolorimetrik yöntemle Rel Assay Laboratuvarı, Gaziantep'te çalışıldı. TAS için RL 0017 TOS için RL 0024 kodlu Rel Assay kitleri kullanıldı.

### 3.5. Hastalık Aktivitesinin Saptanması

DAS28 günlük klinik kullanımda RA hastalık aktivitesini değerlendirmede altın standart haline gelmiştir. Biz de çalışmamızda DAS28'i kullanarak hastalık aktivitesini değerlendirdik. Bunun için 28 eklem değerlendirildi. Bu 28 eklem; 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 metakarpofalangeal, 2 başparmak interfalangeal, 8 distal interfalangeal ve 2 diz eklemidir. DAS28'de kullanılan HES (hassas eklem sayısı) ve ŞES (şiş eklem sayısı), 28 eklemde 0: hayır ve 1: evet olarak değerlendirildi. Hastalıktan dolayı olan şikâyet düzeyi, 100 milimetrelik düz çizgi üzerinde hasta tarafından işaretlenerek görsel analog skoru (VAS) milimetre cinsinden ölçüldü. Hastaların aynı dönemde bakılmış ESR ve CRP düzeyleri kayıt edildi. Bu veriler kullanılarak aşağıdaki formül ile DAS28 skoru her hasta için bilgisayarda hesaplandı: (218)

$$\text{DAS28} = (0.56 \times \sqrt{\text{HES}}) + (0.28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0.70 \times \text{Ln}(\text{ESR})) + (0.014 \times \text{VAS})$$

2,6'dan küçük değerler bulunması halinde hasta remisyonda kabul edildi. 2,6-3,2 arası değerler düşük klinik aktivite, 3,2 -5,1 arası değerler orta klinik aktivite, 5,1'in üzeri değerler ise yüksek klinik aktivite varlığı olarak kabul edildi. VAS: Hastalara 100 mm'lik bir çizgi üzerinde o anki ağrı şiddetine karşılık gelen noktaya tek bir çizgi koyması istendi. 0: ağrı yok, 10 cm: dayanılmaz ağrı olarak işaretlendi. Hastanın işaretlediği nokta VAS olarak kullanıldı (219).

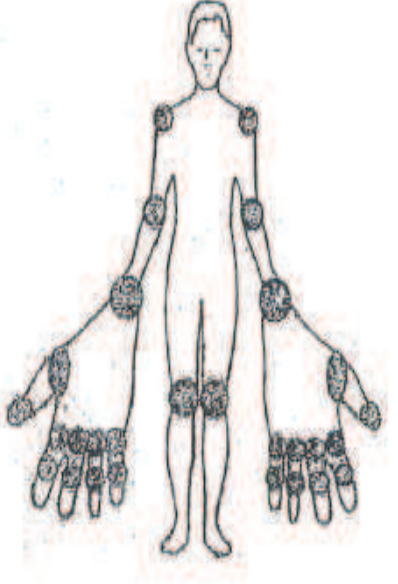
### 3.6. İnsülin Direnci Ölçümü:

İnsülin direncini değerlendirmek için homeostasis model assesment testi kullanıldı. HOMA-IR formülü ile insülin direnci hesaplandı.

$$(\text{HOMA-IR: Açlık insülini} (\mu\text{u/ml}) \times \text{AKŞ} (\text{mg/dl}) / 405)$$

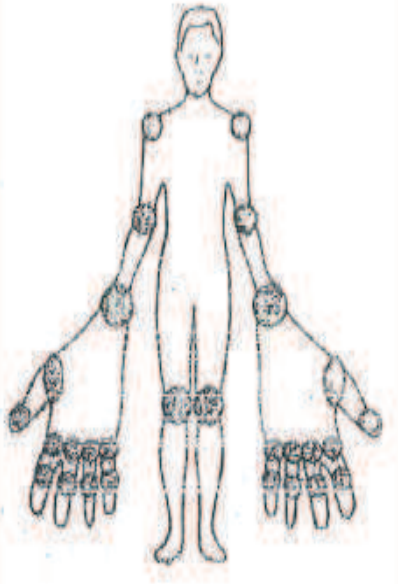
## EK-1 Romatoid Artritli Hasta Aktivite Değerlendirme Formu

**Şiş Eklemler**



**Toplam**

**Hassas Eklemler**



**Toplam**

SEDİM:

CRP:

Hastalık Aktivitesinin Global Değerlendirmesi (HASTA)= VAS

Aktif değil (0)..... Çok Aktif (100)

DAS 28 :

### 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik verilerin analizinde SPSS programı 19,0 versiyonu kullanıldı. Veri kontrolü ve analizleri bu programda yapıldı. Tanımlayıcı verilerin sunumunda yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare, sürekli değişkenlerin analizinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi yöntemleri kullanıldı. Korelasyon analizinde örneklem büyüklüğü uygun ve verilerin dağılımı normal olduğu için pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlarda p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı şekilde yorumlandı.

## 4. BULGULAR

52 hasta ve 30 kontrol olmak üzere 2 grup çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubu hastaların % 21,2'si erkek (n=11), % 78,8'i (n=41) kadın olup yaş ortalaması 55±10,5 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu olguların ise % 23,3'ü (n=7) erkek, % 76,7'si (n=23) kadın olup yaş ortalaması 54,2±15,4 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımı, Çanakkale, 2013

	Hasta (n=52)		Kontrol (n=30)		p*
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ortalama± Standart Sapma	Ortanca (Minimum- Maksimum)	
Yaş	55±10,5	57,0 (22-65)	54,2±15,4	53 (30-89)	0,77

\*İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

Tablo 4. 2. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı, Çanakkale, 2013

	Cinsiyet			
	Erkek		Kadın	
	n	%*	n	%*
Hasta	11	21,2	41	78,8
Kontrol	7	23,3	23	76,7
P**	0,818			

%\*: Satır Yüzdesi

p\*\*: Ki-Kare Testi

Hastaların hastalık süresi ortalaması  $7,7 \pm 5,7$  yıl, tedavi süresi ortalaması  $6,5 \pm 5,6$  yıl, DAS-28 ortalaması  $4,3 \pm 1,4$  olarak saptanmıştır. Hastaların %13,5'i (n=7) remisyonunda, %5,8'i (n=3) düşük aktiviteli, %54'ü (n=28) orta aktiviteli, %27'si (n=14) ciddi aktiviteli olarak bulunmuştur. Hastaların VAS ortalaması  $46,02 \pm 30,17$ 'dir.

Hasta ve kontrol grubu arasında aile hikayesi, alkol kullanımı ve ek hastalık durumları kıyaslandığında gruplar arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının ek hastalık durumuna göre dağılımı, Çanakkale, 2013

	Ek hastalığı (diabet) olanlar		Ek hastalığı (diabet) olmayanlar	
	n	%*	n	%*
Hasta	46	88,5	6	11,5
Kontrol	23	76,7	7	23,3
p**		0,212		

%\*: Satır Yüzdesi

p\*\*: Ki-Kare Testi

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının alkol kullanma sıklığına göre dağılımı, Çanakkale, 2013

<b>ALKOL</b>								
	<b>kullanmıyor</b>		<b>Haftada 1 kez</b>		<b>Haftada 2 kez</b>		<b>Haftada 4 kez</b>	
	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Hasta	51	98,1	1	1,9	0	0	0	0
Kontrol	28	93,3	0	0	1	3,3	1	3,3
p**:	0,252							

\*: Satır Yüzdesi

\*\* : Ki-Kare Testi

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının ailede romatizma hikayesine göre dağılımı, Çanakkale, 2013

<b>AİLEDE ROMATİZMA</b>				
	<b>Ailede Romatizma Yok</b>		<b>Ailede Romatizma Var</b>	
	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Hasta	36	70,6	15	29,4
Kontrol	24	80	6	20
p**:	0,351			

\*: Satır Yüzdesi

\*\* : Ki-Kare Testi



Tablo 4. 6. Hasta ve kontrol gruplarının ailede diabetes mellituslu birey bulunma durumuna göre dağılımı, Çanakkale, 2013

<b>AİLEDE DM</b>				
	<b>Ailede Diabetes Mellitus Yok</b>		<b>Ailede Diabetes Mellitus Var</b>	
	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Hasta	41	80,4	10	19,6
Kontrol	24	82,8	5	17,2
<b>p**</b>	0,794			

%\*: Satır Yüzdesi

p\*\*: Ki-Kare Testi

Tablo 4. 7. Hasta ve kontrol gruplarının ailede hipertansiyon durumuna göre dağılımı, Çanakkale, 2013

<b>AİLEDE HT</b>				
	<b>Ailede Hipertansiyon Yok</b>		<b>Ailede Hipertansiyon Var</b>	
	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Hasta	42	82,4	9	17,6
Kontrol	23	76,7	7	23,3
<b>p**</b>	0,535			

~\*: Satır Yüzdesi

p\*\*: Ki-Kare Testi

Tablo 4. 8. Hasta ve kontrol grubu arasında parametrelerin kıyaslanması,

Çanakkale, 2013

	Hasta (n=52)		Kontrol (n=30)		p*
	Ortalama±Standart sapma	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
İMA	0,40±0,1	0,4 (0,2-0,6)	0,36±0,1	0,36 (0,2-0,6)	0,056
OSİ	0,34±0,05	0,4 (0,3-0,5)	0,3±0,05	0,3 (0,2-0,4)	<b>0,002</b>
TOS	5,23±0,76	5,2 (3,7-7,8)	4,9±1	5 (2,7-6,3)	0,068
TAS	1,55±0,2	1,5 (1,3-2,1)	1,6±0,2	1,6 (1,2-2,1)	0,235
Albumin	4,5±0,3	4,5 (3,7-4,9)	4,6±0,3	4,6 (3,8-5)	0,184
ESR	36,5±21	32 (4-90)	24,6±18,7	18,6 (2-66)	<b>0,012</b>
İnsülin	12,6±10,3	9,9 (2,6-51,3)	16,7±27	10,9 (4-156)	0,332
AKŞ	98,8±26,9	92 (71,4-241)	113±42,8	101,5 (76,4-313)	0,069
HOMA-IR	3,5±4,6	2,2 (0,5-29,4)	5±9,8	2,9 (0,8-55)	0,308

ALT	18,2±8,6	16 (3,5-48,2)	19,7±13,6	16,1 (8,9-71,7)	0,538
AST	19±6,4	18 (8,4-39,2)	19,6±10,2	16,8 (11,3-61,5)	0,743
Kreatinin	0,8±0,4	0,7 (0,5-2,2)	0,9±0,3	0,8 (0,6-1,9)	0,364
Üre	33,7±15,5	29 (16,3-100)	34,8±15,2	28,5 (18,4-78,7)	0,759
Kolesterol	189,4±30	190,4 (107,6-253,7)	192,5±39,2	186,3 (120-283,4)	0,682
Trigliserid	102,3±47,9	93,6 (43,4-272)	119,8±64,7	106,4 (41,3-335,5)	0,166
LDL Kolesterol	109,7±27,6	107,8 (44,5-184,3)	120,8±33,7	112,7 (76,8-199)	0,109
HDL Kolesterol	61,6±18	57,3 (27,5-120)	53±12,8	52,3 (34,5-73,4)	<b>0,025</b>
VLDL Kolesterol	22±13,4	19 (9-89)	24,6±13	22,5 (8-67)	0,397
CRP	1,4±1,2	0,9 (0-4)	1,2±3	0,2 (0-15)	0,809
WBC	7,6±2,6	7,2 (3,9-17)	7±1,7	6,5 (4,3-11)	0,240
RBC	4,4±0,6	4,4 (3,3-5,6)	4,6±0,5	4,6 (3,8-5,9)	0,187

HGB	11,9±1,7	11,9 (8-15,7)	12,9±1,1	12,8 (11,2-15,2)	<b>0,005</b>
HCT	37,4±4,6	37 (27-49)	39,8±3,2	39,6 (34-47)	<b>0,012</b>
PLT	285±97,6	270 (137-559)	236±57,3	229 (113-351)	<b>0,014</b>
MCV	85,3±8,9	86,7 (62,2-101,3)	87,7±5,3	89,5 (70,5-96)	0,186
MPV	8,5±1,2	8,3 (6-12,5)	8,9±0,8	8,7 (7,7-10,6)	0,135
BMI	26,6±3,3	27,2 (18,8-29,8)	26,8±3,2	28 (18,8-30)	0,788
Sigara	11,7±23	0 (0-90)	5,8±14,8	0 (0-74)	0,210

\*İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (İMA: İskemik modifiye albümin; OSİ: Oksidatif stres indeksi; TOS:

Total oksidan status; TAS: Total antioksidan status; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model of assesment –insulin resistance; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low densitylipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein; CRP: C reaktif protein; WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell, HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Platelet; MCV: Mean corpuscular volüm; MPV: Mean platelet volüm; BMI: Body mass indeks)

ESR ortalaması hasta grubunda 36,5±21, kontrol grubunda 24,6±18,7'dir. ESR için cut off değeri 20 mm/saat olup hastaların 37'sinde (%71) ESR yüksek saptanmıştır.

İMA ortalaması hasta grubunda 0,40±0,1, kontrol grubunda 0,36±0,1 ve p:0,056 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

OSİ ortalaması hasta grubunda 0,34±0,05, kontrol grubunda 0,3±0,05 olarak saptanmıştır.

TOS ortalaması hasta grubunda  $5,23\pm0,76$ , kontrol grubunda  $4,9\pm1$  olarak saptanmıştır.

TAS ortalaması hasta grubunda  $1,55\pm0,2$ , kontrol grubunda  $1,6\pm0,2$  olarak bulunmuştur. OSİ hasta grubunda kontrol grubundan yüksek olup TAS-TOS düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır.

İnsülin ortalaması hasta grubunda  $12,6\pm10,3$ , kontrol grubunda  $16,7\pm27$  olarak bulunmuştur. İnsülin için cut off değeri  $24,9 \mu\text{iu/ml}$  olup hastaların 4'ünde (%7,6) yüksektir.

Akş ortalaması hasta grubunda  $98,8\pm26,9$ , kontrol grubunda  $113\pm42,8$ 'dir. Akş için cut off değeri  $106 \text{ mg/dl}$  olup hastaların 13'ünde (%25) yüksek saptanmıştır.

HOMA-IR ortalaması hasta grubunda  $3,5\pm4,6$ , kontrol grubunda  $5\pm9,8$ 'dir. (p:0,308)

CRP ortalaması hasta grubunda  $1,4\pm1,2$ , kontrol grubunda  $1,2\pm3$  olarak bulunmuştur. CRP için cut off değeri  $0,5 \text{ mg/dl}$  olup hastaların 35'inde (%67) yüksektir.

Ayrıca hasta grubunda OSİ, ESR, HDL, PLT değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,025$ ,  $p=0,014$ ).

Hemoglobin ve hematokrit değerleri ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,05$ ,  $p=0,012$ ).

Tablo 4.9. Hastalık aktivite skoru ile parametreler arasındaki ilişki, Çanakkale, 2013

<b>DAS-28</b>		
	<b>r</b>	<b>p*</b>
Yaş	-0,030	0,833
İMA	0,594	<b>0,0001</b>
OSİ	-0,036	0,798
TOS	-0,068	0,633
TAS	-0,055	0,701
Albumin	-0,354	<b>0,01</b>
ESR	0,566	<b>0,0001</b>
İnsülin	-0,240	0,086
AKŞ	-0,217	0,12
HOMA-IR	-0,236	0,093
ALT	-0,280	<b>0,045</b>
AST	-0,219	0,12
Kreatinin	-0,062	0,66

Üre	0,043	0,76
Kolesterol	-0,138	0,33
Trigliserid	-0,058	0,68
LDL Kolesterol	-0,055	0,69
HLD Kolesterol	-0,228	0,10
VLDL Kol.	-0,058	0,68
CRP	0,267	0,055
WBC	0,238	0,09
RBC	0,083	0,56
HGB	-0,198	0,15
HCT	-0,160	0,25
PLT	0,157	0,26
MCV	-0,291	<b>0,036</b>
MPV	0,056	0,69
BMI	-0,033	0,81
Hastalık süresi	-0,014	0,91
Tedavi süresi	0,023	0,87

\*Pearson korelasyon testi (İMA: İskemi modifiye albümin; OSİ: Oksidatif stres indeksi; TOS: Total oksidan status; TAS: Total antioksidan status; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model of assesment –insulin resistance; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low densitylipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein; CRP: C reaktif protein; WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell, HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Platelet; MCV: Mean corpuscular volüm; MPV: Mean platelet volüm; BMI: Body mass indeks)

DAS-28 ile İMA (r:0,594, p:0,0001) ve DAS-28 ile ESR (r:0,566, p:0,0001) arasında güçlü pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. DAS-28 ile albumin (r:-0,354, p:0,01), ALT (r:-0,280, p:0,045), MCV (r:-0,291, p:0,036) değişkenleri arasında zayıf negatif yönlü korelasyon bulunmuş olup, DAS-28 ile OSİ, TAS, TOS, CRP arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.10. İMA ile parametreler arası ilişki, Çanakkale, 2013

İMA		
	r	P
DAS-28	0,594	<b>0,0001</b>
Yaş	0,101	0,366
OSİ	0,118	0,290
TOS	0,094	0,402
TAS	-0,043	0,698
Albumin	-0,238	<b>0,031</b>
HOMA-IR	-0,011	0,92
VAS	0,579	<b>0,0001</b>
ESR	0,377	<b>0,0001</b>
İnsülin	-0,042	0,705
AKŞ	0,102	0,364
ALT	-0,281	<b>0,011</b>
AST	-0,192	0,084



Kreatinin	0,089	0,429
Üre	0,104	0,352
Kolesterol	-0,01	0,92
Trigliserid	0,075	0,501
LDL Kolesterol	0,029	0,793
HDL Kolesterol	-0,211	0,057
VLDL Kolesterol	-0,005	0,962
CRP	0,215	0,052
BMI	-0,024	0,82
Hastalık süresi	0,05	0,65
Tedavi süresi	-0,086	0,54
Sigara	0,066	0,55

\*Pearson korelasyon testi (DAS: Disease activity score; OSİ: Oksidatif stres indeksi; TOS: Total oksidan status; TAS: Total antioksidan status; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model of assesment –insulin resistance; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low densitylipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein; CRP: C reaktif protein; WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell, HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Platelet; MCV: Mean corpusculer volüm; MPV: Mean platelet volüm; BMI: Body mass indeks)

İMA-DAS-28 (r:0,594, p:0,0001) ve İMA-VAS (r:0,579, p:0,0001) düzeyleri arasında güçlü pozitif yönlü korelasyon, İMA-ESR (r:0,377, p:0,0001) arasında zayıf pozitif yönlü korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca İMA-Albümin (r:-0,238, p:0,031) ve İMA-ALT (r:-0,281, p:0,011) düzeyleri arasında zayıf

negatif yönlü korelasyon tesbit edilmiştir. Diğer parametrelerle İMA arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.11. OSİ değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013

OSİ		
	r	P
DAS-28	-0,036	0,798
Yaş	-0,178	0,110
İMA	0,118	0,290
TOS	0,753	<b>0,0001**</b>
TAS	-0,265	<b>0,016**</b>
Albümin	-0,018	0,869
HOMA-IR	0,072	0,523
VAS	0,244	0,081
ESR	0,025	0,821
İnsülin	0,084	0,451
AKŞ	-0,018	0,875
ALT	0,036	0,748
AST	-0,008	0,94
Kreatinin	-0,150	0,178
Üre	-0,255	<b>0,021**</b>
Kolesterol	-0,122	0,277

Trigliserid	0,014	0,904
LDL Kolesterol	-0,099	0,376
HDL Kolesterol	-0,119	0,287
VLDL Kolesterol	-0,089	0,427
CRP	-0,007	0,953
BMI	-0,041	0,71
Hastalık süresi	0,123	0,26
Tedavi süresi	-0,213	0,12

\*Pearson korelasyon testi (DAS: Disease activity score; İMA:İskemi modifiye albumin; TOS: Total oksidan status; TAS: Total antioksidan status; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model of assesment –insulin resistance; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low densitylipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein; CRP: C reaktif protein; WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell, HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Platelet; MCV: Mean corpuscular volüm; MPV: Mean platelet volüm; BMI: Body mass indeks)

OSİ parametresi ile TOS (r:0,753, p:0,0001) skoru arasında güçlü pozitif yönlü korelasyon, OSİ-TAS (r:-0,265, p:0,016) ve OSİ-üre (r:-0,255, p:0,021) arasında zayıf negatif yönlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Diğer parametrelerle OSİ arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.12. HOMA-IR değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013

<b>HOMA-IR</b>		
	<b>r</b>	<b>P</b>
DAS-28	-0,236	0,093
ESR	-0,121	0,280
İnsülin	0,963	<b>0,0001</b>
AKŞ	0,495	<b>0,0001</b>
ALT	0,010	0,926
AST	-0,102	0,361
Yaş	-0,121	0,278
VAS	-0,127	0,368
İMA	-0,011	0,920
TOS	0,179	0,107
TAS	0,144	0,196
Albümin	0,158	0,156
OSİ	0,072	0,523
Kreatinin	0,021	0,855
Üre	0,036	0,747
Kolesterol	0,075	0,500
Trigliserid	0,666	<b>0,0001</b>
LDL Kolesterol	0,024	0,833

HDL Kolesterol	-0,184	0,099
VLDL Kolesterol	0,518	<b>0,0001</b>
CRP	0,052	0,646
BMI	0,181	0,103
Hastalık süresi	-0,062	0,580
Tedavi süresi	-0,178	0,207

\*Pearson korelasyon testi (DAS: Disease activity score; İMA:İskemi modifiye albumin; TOS: Total oksidan status; TAS: Total antioksidan status; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model of assesment –insulin resistance; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low densitylipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein; CRP: C reaktif protein; WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell, HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Platelet; MCV: Mean corpusculer volüm; MPV: Mean platelet volüm; BMI: Body mass indeks)

HOMA-IR ile insülin (r:0,963,p:0,0001), trigliserid (r:0,666, p:0,0001), VLDL (r:0,518,p:0,0001), AKŞ (r:0,495, p:0,0001) arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon tesbit edilmiştir. HOMA-IR ile hastalık aktivite skoru, ağrı skoru ve oksidatif stres arasında ise herhangi bir korelasyon tesbit edilmemiştir.

Tablo 4.13. RA grubunda insülin direncinin oksidatif stres ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi

<b>HOMA-IR</b>		
	<b>r</b>	<b>P</b>
VAS	-0,133	0,346
İMA	0,043	0,761
OSİ	0,048	0,736
TOS	0,237	0,091
TAS	0,209	0,137
Albumin	0,146	0,3
ESR	-0,041	0,772
DAS-28	-0,232	0,098

\* Pearson korelasyon testi

Hasta grubunda HOMA-IR'nin, RA aktivitesi ve oksidatif stresle herhangi bir korelasyonu saptanmamıştır.

Tablo 4.14. TOS değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013

TOS		
	r	P
OSİ	0,753	<b>0,0001</b>
TAS	0,420	<b>0,0001</b>
Kreatinin	0,304	<b>0,006</b>
Trigliserid	0,213	0,055
HDL Kolesterol	-0,231	<b>0,037</b>

\*Pearson korelasyon testi,

TOS-OSİ (r:0,753, p:0,0001), TOS-TAS (r:0,420, p:0,0001) ve TOS-kreatinin (r:0,304, p:0,006) arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon; TOS-HDL Kolesterol (r:-0,231, p:0,037) arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Diğer parametrelerle TOS arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.15. TAS değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013

<b>TAS</b>		
	<b>r</b>	<b>*p</b>
Yaş	0,287	<b>0,009</b>
TOS	0,420	<b>0,0001</b>
OSİ	-0,265	<b>0,016</b>
Kreatinin	0,650	<b>0,0001</b>
Üre	0,440	<b>0,0001</b>
Trigliserid	0,284	<b>0,010</b>
VLDL Kolesterol	0,308	<b>0,005</b>
BMI	0,286	<b>0,009</b>

\*Pearson korelasyon testi

TAS ile kreatinin (r:0,650, p:0,0001), yaş (r:0,287, p:0,009), TOS (r:0,420, p:0,0001), üre (r:0,440, p:0,0001), trigliserid (r:0,284, p:0,010), VLDL (r:0,308, p:0,005),BMI (r:0,286, p:0,009) arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon;

TAS ile OSİ (r:-0,265, p:0,016) arasında ise anlamlı negatif yönlü korelasyon tesbit edilmiştir. Diğer parametrelerle TAS arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



Tablo 4.16. VAS değerinin parametreler ile ilişkisi, Çanakkale, 2013

VAS		
	r	*p
İMA	0,579	<b>0,0001</b>
Albümin	-0,300	<b>0,031</b>
ESR	0,326	<b>0,018</b>
DAS-28	0,792	<b>0,0001</b>

\*Pearson korelasyon testi

VAS ile İMA (r:0,579, p:0,0001), DAS-28 (r:0,792,p:0,0001), ESR (r:0,326, p:0,018) arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. VAS ile albumin (r:-0,300, p:0,031) arasında ise anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Diğer parametrelerle VAS arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## 5.TARTIŞMA

RA, sebebi bilinmeyen, yüksek mortalite oranına sahip, kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin RA'nın patolojik sürecinde rol oynadığı vurgulanmaktadır. Oksidatif stres ve yetersiz antioksidan cevap RA etyolojisi, hastalığın aktivitesi, eklem deformitesi ve kronik inflamasyonda önemli role sahip olup bağ doku hasarı, artiküler ve periartiküler deformasyonlara neden olabilir. Eklemlerdeki membran hasarı, hyalüronik asit yıkımı,  $\alpha_1$ -antiproteinazların inaktivasyonu ve antioksidan aktivite eksikliğinde ROS'ların rol oynadıkları düşünülmektedir (220). Ayrıca ROS'un artmış üretimi protein, lipid, nükleik asit ve matrix komponentlerinde hasara yol açabilir. RA'da ROS immun sistem hücrelerinde önemli hücre içi sinyal molekülü olarak rol oynayıp sinovial inflamatuvar ve proliferatif cevaba neden olabilir (221, 222, 223).

Hayashi ve arkadaşları 37 RA hastası (34'ü kadın, 3'ü erkek) üzerinde yaptıkları çalışmada hastalık aktivitesi ile oksidatif stres arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Hastalık aktivitesini DAS28 ile belirlemişler, hastaları yüksek aktiviteli ( $DAS28 \geq 3,2$ ) ve düşük aktiviteli ( $DAS28 < 3,2$ ) olarak iki gruba ayırmışlardır. Hastaların serumlarında ve tükürüklerinde reaktif oksijen metabolitleri (ROM) çalışılmıştır. Yöntem olarak Diacron ROM (D-rom) testini kullanarak serumdaki hidroperoksit düzeylerini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak serum ROM düzeylerinin DAS28 ve CRP düzeyi ile önemli ölçüde korele olduğunu belirtmişler, tükürükteki değerlerin ise serum değerleri ile korele olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yüksek hastalık aktiviteli kişilerde düşük aktivitelilere göre PLT, WBC, ESR düzeylerinin yüksek olduğunu fakat hemoglobin, albumin düzeylerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır (224). Biz çalışmamızda katılımcıları hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayırdık. Hastalık aktivitesini benzer şekilde DAS28 ile belirledik. OSİ, ESR, PLT düzeylerinin hastalarda daha yüksek olduğunu, HGB ve HCT düzeylerinin ise daha düşük olduğunu bulduk, ayrıca bu çalışmayla benzer şekilde ESR düzeyi ile İMA düzeyinin DAS28 ile korele olduğunu belirledik. Fakat CRP ve OSİ düzeyi ile DAS28 arasında herhangi bir korelasyona rastlamadık. Yine bu

çalışmayla benzer şekilde albumin düzeylerinin DAS28 ile negatif korelasyon gösterdiğini ayrıca ALT ve MCV düzeylerinin de negatif korelasyon gösterdiğini belirledik. OSİ düzeyi vücuttaki total oksidan kapasitenin total antioksidan kapasiteye oranı olduğu için çalışmada yapılan d-ROM testinden daha değerli olduğunu düşünmekteyiz. Hasta grubunda OSİ'nin yüksek çıkması RA'da oksidatif stresin arttığını göstermektedir. DAS28 ile İMA ve VAS ile İMA arasında korelasyon bulunması hastalık aktivitesi ile oksidatif stres arasında ilişki bulunabileceğini düşündürmektedir. İMA tedaviye cevabın takibinde faydalı olabilir. Her iki çalışmada da ESR düzeyinin DAS28 ile korele olması ve bizim çalışmamızda ayrıca VAS düzeyi ile de bu korelasyonun bulunması bu hastalıkta görülen komplikasyon ve semptomlarda inflamasyonun rolünü ortaya koymaktadır. Biz çalışmamızda hem DAS28 ile albumin hem de VAS ile albumin arasında negatif korelasyon belirledik. Bu da bize hastalık şiddeti ile albuminin ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Hassan ve ark. (225) 30 bayan RA hastası ve 30 bayan sağlıklı kontrol olmak üzere iki grup ile yaptıkları çalışmada RA'nın hastalık aktivitesi ve oksidatif stres, antioksidan durum arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Oksidatif stres markerı olarak MDA ve antioksidan olarak glutatyon (GSH) ve GSH P<sub>x</sub> çalışmışlardır. RA hastalık aktivitesini DAS28 kullanarak belirlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda DAS28'in MDA ile önemli ölçüde (+) yönde ve GSH ile (-) yönde korele olduğunu belirtmişlerdir. Fakat GSH P<sub>x</sub> ile hastalık aktivitesi arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Sonuç olarak ise oksidatif stres markerları ve yetersiz antioksidan cevabın RA'da kontrol grubundan daha fazla bulunduğunu ve bu durumun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Mishra ve ark. (226) 36 RA tanılı katılımcı (22 kadın,14 erkek) ve 36 kontrolden (25 kadın,11 erkek) oluşan iki grup ile yaptıkları çalışmada LDL, total kolesterol, trigliserid, CRP, MDA düzeylerinin RA grubunda kontrole göre yüksek olduğunu; ürik asit ve HDL kolesterol düzeylerinin ise kontrol grubundan düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda RA grubunda ESR, OSİ, PLT, HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş; CRP,

trigliserid, total ve LDL kolesterol düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark görülmemiştir. Fakat TOS ile HDL kolesterol arasında Mishra ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde anlamlı (-) yönlü korelasyon gözlenmiştir. TAS ile kreatinin, üre, trigliserid, VLDL kolesterol, BMI arasında ise (+) yönlü korelasyon görülmüştür. TAS'ın trigliserid ve üre, kreatinin değişimine cevaben koruyucu rol oynamak üzere yükseldiğini düşünebiliriz.

Mulherin ve ark. (227) RA hastalarında eritrosit glutatyon redüktaz (EGR) aktivitesi ve riboflavin eksikliğinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla 91 RA hastası ve 220 sağlıklı kontrol üzerinde çalışmışlardır. Hastaların 57'si aktif dönemde olup hastaların %67'si kontrol grubunun %43'ü bayanlardan oluşmaktadır. Çalışmada önce bazal EGR aktivitesi ölçülmüş sonra ortama FAD (flavin adenin dinükleotid) eklenerek stimüle EGR aktivitesi ölçülmüştür. Stimüle EGR'nin bazal EGR'ye oranı EGR aktivasyon kapasitesi (EGRAC) olarak değerlendirilmiş ve  $\geq 1,3$  değerler riboflavin eksikliği olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda bazal ve stimüle EGR düzeyinin hastalarda kontrol grubundan yüksek olduğu belirtilmiş, bu durumun kronik oksidatif strese cevaben oluştuğu düşünülmüştür. Riboflavin eksikliği ise hastalık aktivitesi, VAS, CRP, ESR ile ilişkili bulunmuştur. Hastaların HGB ve MCV değerlerinin kontrol grubuna göre düşük düzeyde olduğu tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalık aktivitesi İMA ve ESR ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca İMA ile VAS arasında da güçlü (+) yönde korelasyon tesbit edilmiştir. Hasta grubumuzda HGB ve HCT değerleri düşük bulunmuş olup kronik hastalık anemisini düşündürmektedir. ESR, PLT gibi inflamasyon belirteçleri ve OSİ de hasta grubumuzda yüksek bulunmuştur.

Özgüneş ve ark. (228) bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ile lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu antioksidan olan seruloplazminin RA'daki ilişkisini araştırmak amacıyla çalışma yapmışlar, çalışmada 33 RA tanısı almış ve 34 sağlıklı katılımcıdan oluşan iki grup kullanmışlardır. Hastaların 28'i bayan, 5'i erkek, kontrol grubunun 15'i bayan 19'u erkek olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da MDA ve seruloplazmin (CP) düzeyleri çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış MDA ve CP aktivitesi bulunduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca MDA ile CP aktivitesinin hasta grubunda

önemli düzeyde ilişkili olduğunu tesbit etmişler; kontrol grubunda ise herhangi bir korelasyona rastlamamışlardır.

Biamond ve ark. (229) da RA tanısı almış ve sağlıklı kişilerden oluşan iki grup katılımcı ile yaptıkları çalışmada serum ve sinovial sıvıda (SF) invitro olarak seruloplazmin ve MDA düzeyi çalışmışlar ve lipid peroksidasyonuna karşı seruloplazminin koruyucu rol oynadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar serum veya SF'den CP'nin uzaklaştırılmasından sonra koruma kapasitesinin %70 civarında azaldığını gözlemlemişlerdir. Biz de çalışmamızda hasta grubunda OSİ'yi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Ayrıca bir oksidatif stres markerı olan IMA'yi da hastalık aktivitesi ve ağrı skoru ile ilişkili bulduk. Fakat total antioksidan kapasite düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir korelasyon tesbit edemedik. Bu durumun hastaların tedavi gören, takip hastaları olmalarından ve kullandıkları ilaçlardan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Yıldırım ve ark. (230) RA hastalarında antioksidan enzim düzeyi ve düzeydeki değişimin DAS28 ile ilişkisini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışma için 20 RA tanılı hasta ve 20 sağlıklı kontrolden oluşan iki grup oluşturmuşlardır. Katılımcıların eritrositlerinde CuZn süperoksit dismutaz (CuZnSOD) ve GSH-P<sub>x</sub> düzeyleri bakılmıştır. Eritrosit CuZnSOD düzeyinin RA'da kontrol grubunda yüksek olduğunu belirtmişlerdir. DAS28 ortalaması 3,44 ± 1,23 olarak belirlenmiş ve DAS28 ile eritrosit CuZnSOD ve GSH-P<sub>x</sub> düzeyleri arasında önemli (+) yönlü korelasyon gözlenmiştir. CuZnSOD ve GSH-P<sub>x</sub> değerleri ile CRP arasında anlamlı (+) yönde korelasyon saptanırken ESR ile enzim düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun DAS28 ortalaması 4,2 ± 1,3 olarak belirlendi. Total antioksidan kapasite hasta ve kontrol grubu arasında benzerdi. Fakat total oksidan kapasitenin antioksidan kapasiteye oranı olan OSİ hastalarda belirgin yüksekti. TAS'ın CRP ve ESR düzeyleri ile de herhangi bir ilişkisi saptanmadı. TAS düzeyi üre, kreatinin, TRG, VLDL ve BMI ile hem hasta hem kontrol grubunda (+) yönde korele bulundu.

Sarban ve ark. (231) OA, RA ve sağlıklı kişilerden oluşan u grup katılımcıda TAS, MDA, ESR ve eritrosit antioksidan enzim düzeylerinin gruplar arası değişimlerini belirlemek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya 24 kişiden oluşan RA grubu (13K, 11E), 22 kişiden oluşan OA grubu (12K, 10E) ve 20 kişiden oluşan kontrol (10K, 10E) grubu dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda plazma TAS düzeyi RA'da OA ve kontrol grubundan önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Bizim alışmamızda TAS ile kontrol grubu arasında bir fark bulunmadı. MDA düzeyleri RA grubunda OA ve kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Bizim alışmamızda OSİ düzeyi hastalarda önemli düzeyde yüksek İMA düzeyi ise hastalık aktivitesi ve VAS ile önemli düzeyde ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar eritrosit GSH-P<sub>x</sub> ve CAT aktivitesinin ise RA grubunda OA ve kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Eritrosit SOD aktivitesi, HGB ve albumin düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. ESR ise RA'da kontrol ve OA grubundan yüksek bulunmuştur. Bizim alışmamızda da hasta grubumuzda ESR düzeyleri önemli düzeyde yüksek bulundu. HGB düzeyleri hasta grubunda azalmıştı ve albumin düzeyleri DAS28 ile (-) koreleydi. Çalışmada TAS-MDA ve TAS-ESR arasında güçlü (-) korelasyon ve ESR-MDA arasında (+) korelasyon bulunmuştur.

Banford ve ark. (232) da 85 RA (22E, 63K) ve 49 sağlıklı (22E, 27K) olmak üzere iki grup katılımcı ile yaptıkları çalışmada SOD aktivitesini değerlendirmişler ve SOD düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubundan önemli düzeyde düşük olduğunu belirtmişlerdir, Cu düzeyleri ise hasta grubunda yüksek bulunmuştur.

Mantle ve ark. (233) da RA, OA ve kontrol grubunda sinovial sıvı ve plazmada proteolitik enzim aktivite düzeyi, protein hasarı ve antioksidan kapasite arasındaki ilişkiyi incelemişler, çoğu proteaz düzeyinin ve proteinlerde oluşan hasarın RA'da OA'ya göre 2-3 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. SF veya plazma TAS düzeyi açısından ise u grup arasında herhangi bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Biz de hasta ve kontrol grubumuz arasında TAS düzeyleri açısından herhangi bir farka rastlamadık.

Kardiovasküler hastalıklar RA'da önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir, RA'da koroner kalp hastalığından ölüm oranı normal popülasyondan daha yüksektir. Hastalıkta görülen erken ve artmış ateroskleroz, artmış inflamasyon belirteçleri, oksidatif stres ve insülin direnci KVH'ların da patogeneğinde rol oynamaktadır. Dolayısıyla her iki hastalık benzer patojenik mekanizmaya sahiptir (234, 235, 236, 237). İMA'nın myokard iskemisini gösteren önemli bir markır olduğu bilinmekle beraber, İMA'yı yükselten mekanizmalar henüz yeterince anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde kronik hipoksi ve oksidatif stresle seyreden birçok hastalıkta İMA'nın yükseldiği belirtilmektedir (238, 239, 240,241). RA ile ilişkili oksidatif stres albumin-Co bağlanmasını etkileyerek İMA düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Biz çalışmamızda RA ve hastalık aktivitesi ile İMA arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hasta grubumuz ile kontrol arasında İMA düzeyleri açısından bir fark bulamadık. Fakat İMA ile DAS28 ve VAS arasında güçlü (+) yönde korelasyon ayrıca İMA-ESR arasında önemli düzeyde korelasyon olduğunu saptadık. İMA ile albumin arasında ise (-) yönde korelasyon belirledik. RA kronik bir hastalıktır fakat İMA akut iskemi durumlarında yükselen bir markırdır. Bu nedenle hasta grubunda İMA'nın kontrol grubundan yüksek çıkmaması beklenen bir sonuçtur. Hastalığın aktivitesi akut bir değişim olduğu için İMA'nın hastalığın aktif olduğu yani iskeminin de daha yoğun olduğu dönemde artması beklenmektedir. Çalışmamızda da beklediğimiz gibi DAS28 ve VAS, İMA ile korele bulunmuştur. İMA RA hastalarında tedavinin ve prognozun takibinde bize yol gösterici olabilir.

Kaefer ve ark. (8) Tip 2 DM tanısı almış 80 hasta ve 26 sağlıklı kişiden oluşan 2 grup ile yaptıkları çalışmada İMA düzeylerinin inflamasyon ve hiperglisemi gibi kronik komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın neticesinde İMA-AKŞ, İMA-hsCRP ve hsCRP-AKŞ arasında önemli düzeyde korelasyon görülmüştür. hsCRP ve HDL kolesterol arasında ise (-) korelasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak hiperglisemi ve inflamasyonun albuminin kobalt bağlama kapasitesini azaltarak İMA düzeylerinde yükselmeye neden olduğu belirtilmiştir. RA inflamatuvar bir hastalıktır. Biz de çalışmamızda İMA-ESR arasında güçlü korelasyon belirledik.

Valle Gottlieb ve ark. (242) Metabolik Sendrom tanısı almış 74 hasta ve 32 sağlıklı katılımcı ile yaptıkları çalışmada Metabolik Sendrom ve İMA arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve hastalarda yüksek İMA değerlerine rastlamışlardır. Ayrıca hastaların hs-CRP, okside LDL (OxLDL), anti OxLDL ve IL-6 düzeylerinin yüksek bulunduğunu belirtmişler, bu durumun periferik oksijen yetmezliği ile düşük derece inflamatuvar durum arasında önemli bir subklinik ilişkinin varlığına işaret ettiğini vurgulamışlardır. Biz de çalışmamızda İMA-ESR arasında güçlü korelasyon belirledik. Fakat İMA-CRP arasında herhangi bir korelasyona rastlamadık.

Duarte ve ark. (243) İMA'nın hiperkolesterolemili hastalarda lipid düzeyi ve inflamasyon markırları ile ilişkisini belirlemek amacıyla 37 hiperkolesterolemili ve 37 sağlıklı katılımcı ile çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda İMA-total kolesterol, LDL kolesterol, anti OxLDL ve İMA-hsCRP arasında önemli düzeyde korelasyon varlığını ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda serum lipid düzeyleri ile İMA arasında ve CRP-İMA arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı, İMA-ESR arasında güçlü (+) yönlü korelasyon tesbit edildi. Bu çalışma da inflamasyonun İMA oluşumunu tetiklediğini desteklemektedir.

RA hastalarının yaklaşık % 40'ında ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (3). Bu artmış morbiditeye yol açan etiyopatogenik mekanizmalar net olarak tanımlanamamakla birlikte insülin direncinin bu hastalarda görülen erken ve hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda genetik yatkınlık, obezite, immobilité, kullanılan ilaçlar, proinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres gibi bazı faktörlerin insülin direnci gelişiminde rol alıyor olduğu bilinmekle birlikte patogenez henüz net olarak anlaşılmış değildir (4). İnsülin direncinin RA hastalarında normal populasyona göre görülme sıklığı artmıştır ve (244, 245,246, 247, 248, 249, 250) bu hastalıkta IR, kronik proinflamatuvar durum ile yakından ilişkilidir (244). Kronik hiperglisemi durumunda TNF- $\alpha$  yükselerek insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini azaltır ve insülin duyarlılığını etkiler (251, 252). Sonuç olarak hiperglisemi ve hiperglisemiye bağlı komplikasyonlar görülür. Hiperglisemiye bağlı olarak diabet hastalarında oksijen stresine karşı antioksidan koruyucu



mekanizmada dengenin bozulduğu ve hücre hasarının arttığı bilinmektedir. Diabet hastalarının diabetik olmayan populasyona göre daha fazla oksidatif strese maruz kaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (253, 254, 255). Oksidatif stres hem RA hem de diabette önemli bir ortak patofizyolojik mekanizmadır. Biz de çalışmamızda RA'da insülin direncinin, her iki durumla da ilişkili olduğu düşünölen oksidatif stres ile ilişkisini belirlemek amacıyla oksidatif stres markırları olan TAS, TOS ve İMA düzeylerini değerlendirdik. Çalışmamızın sonucunda HOMA-IR'nin görölme sıklığının hasta ve kontrol grubunda benzer olduğunu saptadık. Ayrıca HOMA-IR ile inflamasyon belirteçleri, RA hastalık aktivitesi ve oksidatif stres arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Chung ve ark. (4) RA ve SLE hastalarında insülin direncini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada 103 SLE ve 124 RA hastası olmak üzere katılımcıları iki gruba ayırmışlardır. RA hastalarında HOMA-IR, IL-6, TNF-alfa, ESR, koroner kalsifikasyon ve DAS-28'in önemli düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastalarımızda kontrol grubumuza göre insülin direnci görölme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Paz ve ark. (254), insülin direncinin moleküler temelini ortaya koymak amacıyla yaptıkları deneysel çalışmada, TNF-alfa'nın kültüre hücrelerde insülin sinyal kaskatı üzerine direkt etkisinin olduğunu ortaya koymuşlardır. TNF- $\alpha$ 'nın; IRS-1 ve IRS-2'nin fosforilasyonunu arttırdığını, bu substratların fosforilasyonu neticesinde insülin reseptör tirozin otofosforilasyonunun ve reseptörün tirozin kinaz aktivitesinin azaldığını saptamışlar, neticede IRS moleküllerinin reseptöre bağlanma yeteneğinde belirgin oranda azalma olduğunu raporlamışlardır.

Koistinen ve ark. (255) obez, non-diabetik ve tip 2 diabetik katılımcılardaki TNF-alfa ekspresyonu ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla planladıkları çalışmada bu iki parametre arasında direkt bir korelasyon olmadığı sonucuna varmışlardır. Biz de çalışmamızda TNF-alfa ekspresyonunun arttığı RA hastalığında IR'nin oksidatif stresele ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda RA grubu ile kontrol grubu arasında

HOMA-IR değerleri açısından istatistiki olarak önemli bir farka rastlanmadı. HOMA-IR ile TAS, TOS, OSİ, İMA düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmanın sonucu bizim çalışmamız ile uyumludur.

Memişoğulları ve ark. (256) 38 Tip 2 Diabet ve 18 sağlıklı kişiden oluşan iki grup katılımcı ile yaptıkları çalışmada tip 2 diabet hastalarında lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma düzeyini incelemişlerdir. Çalışmanın neticesinde eritrosit MDA, serum seruloplazmin, glukoz, HbA1c, eritrosit katalaz aktivitesinin kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Serum albumin, transferin düzeyinin ve eritrosit glutatyon düzeyi, glutatyon peroksidaz aktivitesi kontrol grubundan önemli ölçüde düşük bulmuşlardır. SOD aktivitesi ise hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Sonuç olarak tip 2 Diabet hastalarında peroksitlere ve antioksidan sistemin yetersizliğine bağlı hasarların olabileceği belirtilmiştir. RA hasta grubumuzda ve kontrol grubumuzda HOMA-IR ile oksidatif stres markırlarımız olan OSİ, İMA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Kumawat ve ark. (257) diabette hipergliseminin oksidatif stresi tetikleemesinin hastalıkta gelişen komplikasyonların ana nedeni olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmada MDA ve bazı antioksidan enzim düzeyleri ile diabet arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmaya 300 diabet hastası (150 diabet tip1, 150 diabet tip 2) ve 150 kontrolden oluşan iki grup alınmıştır. Tip 2 DM'te antioksidan enzim düzeyleri önemli düzeyde düşük bulunmuştur (Glutatyon, GSH-P<sub>x</sub>, Glutatyon Redüktaz, SOD). Katalaz aktivitesi ve MDA düzeyleri ise artmış olarak bulunmuştur. Çalışmanın neticesinde araştırmacılar, diabette görülen komplikasyonların oksidatif stres düzeyinde artma ve antioksidan savunma mekanizmasında azalmadan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Bizim alışmamızda RA hasta grubumuzda ve kontrol grubumuzda HOMA-IR ile oksidatif stres markırlarımız olan OSİ, İMA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Ayrıca total antioksidan düzey markırımız olan TAS ile insülin direnci arasında da korelasyon bulunmadı.

Çavuşoğlu ve ark. (258) Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) hastalarında oksidatif stres durumunu göstermek için MDA, E vitamini, SOD, GSH-P<sub>x</sub>, katalaz ve inflamasyonun diabet üzerine etkisini incelemek için TNF-alfa ve IL-6 düzeylerini çalışmışlardır. GDM olgularında MDA, TNF-alfa ve IL-6'nın sağlıklı gebelerden yüksek olduğunu saptamışlardır. E vitamini, SOD, GSH-P<sub>x</sub> düzeylerinin GDM'de düşük olduğunu fakat katalaz düzeylerinin her iki grupta benzer olduğunu belirlemişlerdir. Neticede gestasyonel diabette oksidatif stresin etkili olduğunu ve inflamatuvar sitokinlerin de değişik mekanizmalarla tabloya eşlik ettiğini düşündüklerini belirtmişlerdir.

Song ve ark. (259) 92 normal glikoz toleranslı (NGT), 78 bozulmuş glikoz toleranslı (İGR) 113 yeni diabet tanısı almış üç grup olgu ile yaptıkları çalışmada oksidatif stres, antioksidan durum ve DNA hasarını incelemişlerdir. Plazma MDA, TAS, eritrosit GSH içeriği ve SOD aktivitesi çalışılmıştır. İGR'de eritrosit SOD aktivitesi NGT'ye göre düşük düzeyde bulunmuştur. Diabet tanılı grupta plazma MDA, TAS ve SOD aktivitesi NGT'ye göre düşük bulunmuştur. İR ile MDA konsantrasyonu arasında güçlü (+) ilişki, TAS ve SOD aktivitesi ile İR arasında negatif ilişki saptamışlardır. DNA hasarı ile hiperglisemi, İR ve β-hücre disfonksiyonu arasında önemli korelasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak hipergliseminin oksidatif stresi arttırdığı, antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı, oksidatif DNA hasarına yol açtığı ve neticede β- hücrelerinde disfonksiyona yol açarak diabetin gelişmesine neden olduğu belirtilmiştir.

Koca ve ark (260), tip 1 ve tip 2 diyabetin patogenezinde oksidatif stresin rolü ve leptinin olası etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada dört grup katılımcı ile çalışmışlardır. 20 tip 1 diyabet, 40 tip 2 diyabet, 10 genç kontrol (tip 1 diyabetin kontrolü), 10 yaşlı kontrol (tip 2 diyabetin kontrolü) ile yaptıkları çalışmada serum bakır, çinko, süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ve lipid hidroperoksit (ROOH) düzeyleri incelenmiştir. Tip 1 diyabet grubu kendi kontrol grubu ile kıyaslandığında, MDA ve ROOH değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığı, SOD aktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. Tip 2 diyabet grubu kendi kontrol grubu ile kıyaslandığında ise, ROOH değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığı, MDA düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak anlam ifade etmediği, SOD aktivitesinin anlamlı bir şekilde

azaldığı gözlenmiştir. Leptin düzeyleri açısından gruplar kendi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Şengül ve ark (261), 94 obez hastayı diabet durumuna göre 4 gruba ayırarak IR ve oksidatif stres durumlarını değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Obez 94 hastanın 12'ü diyabetik grupta, 15'ü yeni tanı diyabetik grupta, 17 tanesi prediyabetik grupta ve 50 tanesi de normal glukoz toleransı olan grupta değerlendirmiştir. Gruplar, serum TAS ve TOS değerleri açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde IR+ ve IR- obez olgular arasında TOS, TAS değerleri açısından da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımız ile uyumludur.

Ma ve ark (262), Tip 2 DM, diabetik ketozis ve kontrol olmak üzere üç grup olguya yaptıkları çalışmada CRP ve İMA düzeylerini değerlendirmişlerdir. Tip 2 DM ve ketozis durumunda CRP ve İMA düzeyleri yüksek bulundu. İMA düzeyleri tip 2 DM'de kontrol grubundan yüksekti. İnsülin tedavisinden sonra İMA ve CRP düzeyleri düşmüştü. Araştırmacılar, İMA'nın diabetik ketozis için bağımsız bir risk markırı olduğunu ve CRP'den daha sensitif olduğunu belirtmişlerdir.

Piwowar ve ark. (263), Tip 2 DM hastalarında İMA düzeylerini ve İMA'nın vasküler komplikasyonlar, glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi, obeziteyle ilişkisini değerlendirmek amacıyla 76 diabet hastası ve 25 kontrol olgu ile çalışma yapmışlardır. Diabet grubunda kontrole göre önemli düzeyde yüksek İMA düzeyleri bulmuşlardır. Vasküler komplikasyon açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Kötü glisemik kontrollü hastalarda iyi glisemik kontrollülere göre yüksek İMA düzeylerine rastlamışlardır. Risk faktörlerinden sadece kan basıncı ve LDL kolesterolle İMA arasında zayıf korelasyon saptamışlardır. Araştırmacılar bu çalışmanın diabetik hastalarda yüksek İMA düzeylerinin non-kardiak orijinli olabileceğini gösteren ilk çalışma olduğunu belirtmişlerdir. Diabette oksidatif stres ve hipergliseminin albuminde modifikasyonlara neden olabileceğini saptamışlardır.

Çağlar ve ark. (264), Polikistik Over Sendromu'nda IR varlığında ve yokluğunda İMA düzeylerinin değişimini ve hs-CRP ile ilişkisini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda HOMA-IR ile hs-CRP ve İMA'nın önemli düzeyde ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Dahiya ve ark. (265), 60 yeni tip 2 DM tanısı almış, vasküler komplikasyonu olmayan hasta ve 30 kontrol olgu ile yaptığı çalışmada İMA ve HbA1c düzeylerini değerlendirmişlerdir. Tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre İMA düzeylerinde herhangi bir fark bulamamışlardır. Ayrıca İMA ve HbA1c düzeyleri arasında da bir ilişki tesbit etmemişlerdir. Neticede İMA'nın Tip 2 DM'de vasküler komplikasyonlar oluşmadan anlamlı olmadığını vurgulamışlardır. Çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımız ile uyumludur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- RA grubumuzda vücuttaki total oksidan ve antioksidan durumu ortaya koyan OSİ değeri kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.
- 2- RA grubumuzda plateletler kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Plateletler dendritik hücreler aracılığıyla inflamasyonda rol oynayabilir.
- 3- ESR hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur, fakat kendisi gibi bir akut faz proteini olan CRP düzeyleri iki grup arasında fark göstermemektedir. CRP, ESR'den daha önce yükselir ve daha önce düşer. Hasta grubunun takip hastalarından oluşması hastalarda CRP'nin yüksek bulunmamasının nedeni olabilir.
- 4- Hemoglobin ve hematokrit değerleri hasta grubunda kontrol grubundan önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Bu sonuç kronik inflamatuvar hastalıklarda beklediğimiz bir durumdur.
- 5- RA grubunda İMA düzeyleri kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. İMA akut iskemi durumlarında yükselen bir markırdır. RA ise kronik bir hastalıktır. Bu nedenle hasta- kontrol arasında İMA'nın benzer olması beklediğimiz bir sonuçtur. Hastalığın aktivitesi arttıkça İMA da yükselmektedir. İMA, tedavinin ve hastalığın prognozunun takibinde yol gösterici olabilir.
- 6- HDL antioksidan ve antiinflamatuardır. Hasta grubumuzda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. HDL'nin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğinden dolayı koruyucu bir faktör olarak hasta grubunda yükseldiğini düşünmekteyiz.
- 7- Hastalık aktivite skoru ile İMA ve ESR arasında güçlü (+) korelasyon bulunmuştur. OSİ, hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır.

8- ESR, otoimmün hastalıklarda tedavinin takibinde kullanılan bir markıdır. Yüksekliği akut faz yanıtı ifade eder. Çalışmamızda ESR, hasta grubunda kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek saptanmıştır. Ayrıca İMA ile (+) korelasyon ve hastalık aktivitesini belirten VAS ve DAS-28 ile de (+) korelasyonu saptanmıştır. Bu sonuçlar ESR'nin, RA hastalarının takibinde önemli bir parametre olduğunu desteklemektedir.

9- Vizüel ağrı skoru ile İMA ve DAS-28 arasında güçlü (+) korelasyon; VAS ile ESR arasında zayıf (+) korelasyon saptanmıştır.

10- İnsülin direnci HOMA-IR ile değerlendirilmiş olup insülin, trigliserid, VLDL kolesterol ve AKŞ ile (+) korele bulunmuştur. Fakat hasta grubu ile kontrol grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Kontrol grubu popülasyonu daha geniş tutularak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

11- RA'da insülin direncinin inflamasyon markırları, hastalık aktivitesi ve oksidatif stresle ilişkisine rastlanmamıştır. Hastaların aldıkları tedavi nedeniyle TAS-TOS değerleri etkilenmiş olabilir.

12- İnflamatuvar hastalıklarda, oksidatif stres ve insülin direnci arasındaki ilişki, biri diğerini tetikleyebilen veya düzeyini arttırabilen bir kısır döngü gibi görünmektedir. RA'da gelişebilen aterosklerotik hastalıkların önlenmesinde, bu modifiye edilebilir kısır döngü oldukça önemli olabilir.

13- Hipergliseminin serbest radikal üretimini arttırarak ve antioksidan savunma sistemini bozarak oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir. Ancak araştırmamızda İMA ve OSİ değerleri ile AKŞ, insülin ve insülin direnci arasında herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır. Bu sonuç, çalışmaya katılan olguların rutin kontrole gelen kan şekerleri regüle hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yeni tanı almış, ilaç tedavisi almamış veya yüksek kan şekerli, kötü kontrole hasta grubunda yapılacak çalışmalar daha aydınlatıcı sonuçlar elde etmemizi sağlayabilir.

14- Çalışmamızda İMA ile insülin direnci arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. İnsülin direncinde vasküler komplikasyonlar gelişmeden İMA anlamlı düzeyde etkilenmeyebilir.

15- Hasta grubumuz DMARDs ile tedavi gören olgulardan oluşmaktadır. DMARDs RA'da sinovium hücrelerinde IL-6 aracılı ROT üretimini inhibe eder. RA grubunda İMA'nın artmamış olmasını DMARDs'ın oksidatif stres üzerindeki olumlu etkisine bağlayabiliriz. Yeni tanılı, tedavi başlanmamış hasta grubunda oksidatif stres ile ilgili daha net sonuçlar elde edilebilir.

16- Albumin düzeyleri hastalıkların takibinde sıkça kullanılır. Artmış oksidatif stres ve artan komplikasyonlarla da ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da İMA, DAS-28, VAS ile albumin arasında (-) korelasyon saptandı. RA'da hastalık aktivitesi, ağrı skoru ve oksidatif stres arttıkça albumin düzeyi düşmektedir. Albumin azaldıkça İMA artmaktadır. RA'nın şiddeti ile albumin düzeyi ilişkili olabilir.

17-İnsülin direnci, RA, oksidatif stres üçlüsü arasındaki ilişki oldukça kompleks ve çözümü zor bir problem gibi durmaktadır ve birbiriyle çelişkili sonuçlar sorunu daha da karmaşık bir hale getirmektedir. Daha geniş hasta popülasyonu kullanılarak ve daha fazla veri tabanı oluşturularak yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

18-Yapılan pek çok çalışmaya rağmen kesin bir bilgiye ulaşılamaması ve birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmesi RA patogenezinin çok karmaşık olduğunu ve organizmadaki moleküllerin bu kompleks davranışlarının anlaşılması için daha kapsamlı ve yoğun araştırmalar gerektiğini ortaya koymaktadır.

19- Son yıllarda bilgi düzeyinde önemli artışlar olmasına karşın RA etyopatogenezinin anlaşılması kompleks bir problem olarak kalmaya devam



etmektedir. Patogenez üzerine yapılan çalışmalar arttıkça, tedavi konusundaki alternatifler çoğalacaktır. Oksidatif stres ve insülin direncinin hastalıkla bağlantısının anlaşılması RA için yeni terapötik stratejiler geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

20- Yapılan literatür çalışmalarında RA hastalık aktivite skorunun İMA ile ilişkisini ve bu hastalıkta sıklığı artan insülin direnci ile oksidatif stres ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. GÜMÜŞDİŞ, G., DOĞANAVŞARGİL, E., (1999). Bağ Dokusu Hastalıkları Romatoid artrit.in: (eds). *Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası İstanbul*, pp: 269-279.
2. PINCUS, T., CALLAHAN LF., (1984). Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* ; 38:973.
3. LUSIS, AJ., (2000). *Atherosclerosis*. 407:233–41.
4. CHUNG, CP., OESER, A., SOLUS, JF., GEBRETSADIK, T., SHINTANI, A., AVALOS, I., (2008). Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*; 58: 2105-2112.
5. CHUNG, CP., OESER, A., SOLUS, JF., AVALOS, I., GEBRETSADIK, T., SHINTANI, A., (2008). Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*; 196: 756- 763.
6. HOCHBERG, MC., SILMAN, AJ., SMOLEN, JS., WEINBLATT ME, WEISMAN, MH., (2003). *Rheumatology*. 3rd ed. New York:753-937
7. BAR-OR, D., LAU, E., WINKLER, J., (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report, *the journal of emergency medicine*, November, 311-315.
8. KAEFER, M., PIVA, S.J., CARVALHO, J., SILVA, D., BECKER, A., COELHO, A., DUARTE, M., MORESCO, R., (2010). Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus, *Clinical Biochemistry* (43) 450-454.

9. SÖYLEMEZ, N., DEMİRBAĞ, R., SEZEN, Y., YILDIZ, A., AKPINAR, O., (2010). Vücut kitle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi, *Anadolu kardiyoloji dergisi*, 10:391-396.

10. MAHAJAN, A., TANDON, VR., (2004). Antioxidants and Rheumatoid Arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc*; 12: 139–142.

11. EREL, O., (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*; 38:1103-1111.

12. EREL, O., (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*; 37:112–119.

13. ÇALGÜNERİ, M., YASAVUL, Ü., (2003). Romatoid Artrit. İn: (ed). *Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı, Prestij Basımevi, Ankara*; pp:1477-1495.

14. HELLMANN, DB., STONE, JH., TIERNEY, LM., MCPHEE, SJ., PAPADAKIS, MA. (eds), (2005). Rheumatoid Arthritis. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, McGraw-Hill, New York, 2005; pp:801-807.

15. HAMEED, K., AKİL, M. (2010). Rheumatoid arthritis: clinical features and diagnosis, *ABC of rheumatology, Blackwell Publication Ltd. UK, Fourth Edition*, pp 71-75.

16. AYDENİZ, A., ŞENDUR, F., GÜRER, G. (2005). Erken romatoid artrit. *Romatizma* 20(3):27-30.

17. LIPSKY, PE. (2005). Rheumatoid Arthritis. İn: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York*, pp:1968-1977.

18. FIRESTEIN, G.S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423, 356-361
19. MCCARTY, DJ. (1993). Clinical picture if rheumatoid arthritis. in : *Arthritis and allied conditions*. McCarty DJ. (Eds). *Lea and Febiger* pp 781-809.
20. RINDFLEISCH, JA., DANIEL, M. (2005). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician* 72:1038-1047
21. ERGIN, S. (2000). Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe KY(eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon cilt 2.Güneş Kitabevi Ankara*, 1549-1576
22. YENAL, O., LAV, I., BİLECEN, L. (1968). Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumaforsch.* 27: 215-223.
23. ROPES, MW., BENNETT, GA., COBB, S., JACOX, R., JESSAR, RA. (1958). Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*.9: 175-176.
24. AKAR, S., BİRLİK, M., GURLER, O. (2004) The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 22: 416-420.
25. KACAR, C., GİLGİL, E., TUNCER, T. (2005). Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol.* 24: 212-214.
26. MADENCİ, E., GULER, M., TOSUN, M., CAKİRBAY, H. (2002). Prevalence of rheumatoid arthritis in a sample of the Turkish population. *Pain Clinic.* 25: 325–330.

27. CAPKIN, E., CAKIRBAY, H., KARKUCAK, M. (2010). Prevalence of rheumatoid arthritis in the eastern Black Sea region of Turkey. *International Journal of Rheumatic Diseases*. no. doi: 10. 1111/j. 1756-1850.
28. ARNETT, FC., EDWORTHY, SM., BLOCH, DA. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 31(3): 315-324.
29. MACGREGOR, AJ., BAMBER, S., SILMAN, AJ. (1994). A comparison of the performance of different methods of disease classification for rheumatoid arthritis. Results of an analysis from a nationwide twin study. *J Rheumatol*. 21
30. ALAMANOS, Y., DROSOS, AA. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*; 4: 130-136.
31. SILMAN, A., HOCHBERG, MC. (2001). Rheumatoid Arthritis. In: Silman A, Hochberg MC, editors. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2 ed. New York: Oxford University Press; p. 31- 71.
32. CARMONA, L., VILLAVARDE, V., HERNANDEZ-GARCIA, C., BALLINA, J., GABRIEL, R., LAFFON, A. (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 41: 88-95.
33. SARAUX, A., GUEDES, C., ALLAIN, J. (1999). Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. *J Rheumatol*. 26: 2622-2727.
34. GUILLEMIN, F., SARAUX, A., GUGGENBUHL, P. (2005). Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 64: 1427-1430.

35. CIMMINO, MA., PARISI, M., MOGGIANA, GL., MAIO, T., MELA, GS. (2001). Prevalence of self-reported peripheral joint pain and swelling in an Italian population: the Chiavari study. *Clin Exp Rheumatol*; 19: 35-40.
36. SALAFFI, F., DE ANGELIS, R., GRASSI, W. (2005). Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The mapping study. *Clin Exp Rheumatol*. 23: 819-828.
37. ANDRIANAKOS, A., TRONTZAS, P., CHRISTOYANNIS, F. (2003). Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The esordig Study. *J Rheumatol*. 30: 1589-1601.
38. DROSOS, AA., ALAMANOS, I., VOULGARI, PV. (1997). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol*; 24: 2129-2133.
39. SODERLIN, MK., BORJESSON, O., KAUTIAINEN, H., SKOGH, T., LEIRISALO-REPO, M. (2002). Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 61: 911-915.
40. AHO, K., KAIPIAINEN-SEPPANEN, O., HELIOVAARA, M., KLAUKKA, T. (1998). Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum*; 27: 325-34.
41. SIMONSSON, M., BERGMAN, S., JACOBSSON, LT., PETERSSON, IF., SVENSSON, B. (1999). The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol*. 28: 340-343.
42. SYMMONS, D., TURNER, G., WEBB, R. (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*. 41: 793-800.

43. DAI, SM., HAN, XH., ZHAO, DB., SHI, YQ., LIU, Y., MENG, JM. (2003). Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study. *J Rheumatol*; 30: 2245-2251.
44. LAU, E., SYMMONS, D., BANKHEAD, C., MACGREGOR, A., DONNAN, S., SILMAN, A. (1993). Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong. *J Rheumatol*. 20: 1133-1137.
45. SENNA, ER., DE BARROS, AL., SILVA, EO. (2004). Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*; 31: 594-597.
46. SPINDLER, A., BELLOMIO, V., BERMAN, A. (2002). Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol*. 29: 1166-70.
47. SHICHIKAWA, K., INOUE, K., HIROTA, S., (1999). Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann RheumDis*. 58: 751-756.
48. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46
49. FIRESTEIN, GARY, S., EDWARD, D., HARRIS, JR. (2005). Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders*: 996-1073.
50. HOCHBERG, MC., SILMAN, AJ., SMOLEN, JS., WEINBLATT, ME., WEISMAN, MH. (2003). *Rheumatology. 3rd ed. New York*: 753-937

51. GREGOR, MC., AJ., SILMAN, AJ. (2003). Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology, third th ed. Spain: Mosby, 757-763.*

52. TOIVANEN, P. (2003). Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 62: 807-811.

53. FIRESTEIN, GS. (2001). Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology, sixth ed. Philadelphia: WB Saunders, 921-1000.*

54. NEPOM, GT., NEPOM, B. (2003). Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology, third ed. Spain: Mosby: 811-823.*

55. GORMAN, JD., LUM, RF., CHEN, JJ., SUAREZ-ALMAZOR, ME., THOMSON, G., CRISWELL, LA. (2004). Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 50:400-412.

56. HOCHBERG, MC., SILMAN, AJ., SMOLEN, JS., WEINBLATT, ME., WEISMAN, MH. (2003). *Rheumatology. 3rd ed. New York: Mosby ; 753-937*

57. KAYAALP, SO. (2002). Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar. *Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara sf: 960-994.*

58. ÖNCEL, S., PEKER, Ö., GÖĞÜŞ, F. (2002). Romatoid artrit etiyopatogenez, klinik ve laboratuvar bulgular. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi 1. baskı. İstanbul: Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş: 422-449.*



59. SİLMAN, ALAN, J., PEARSON, JACQUELINE, E. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 4 Suppl3:S 265-272.

60. FELSON, TD. (1993). Epidemiology of the rheumatic diseases. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and Allied Conditions*, 12th. Philadelphia: Lea and Febiger: 17-49.

61. EBRINGER, A., WILSON, C., TIWANA, H. (2000). Is rheumatoid arthritis a form of reactif arthritis. *J Rheumatol.* 27:559-63.

62. SYMONS, DP., BANKHEAD, CR., HARRISON, BJI. (1997). Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*; 40:1955-1961.

63. LIPSKY, P.E. (2000). Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe*; 1928-1937.

64. COSTANBAHER, KH., KARLSON, EW. (2006). Epstein-Barr virüs and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Research & Therapy*; 8(204):1-7.

65. GÜMÜŞDİŞ, G. (2003). Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası*; s: 209-227, İzmir.

66. ZVAIFLER, NJ. (1993). Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: *Arthritis and Allied Conditions. Onikinci baski.* McCarty DJ, Koopman WJ (eds). Lea and Febiger, Pennsylvania ; s: 723-736.

67. LIPSKY, PE. (2005). Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill; p. 1968-1977.

68. TURKIEWICZ, A.M., MORELAND, L.W. (2007). Romatoid Artrit. (157-166) Dinç A.(ed). *Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi*. Ankara: *Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Yayınları*

69. SIMONS, PC., ALGRA, A., BOTS, ML., GROBBEE, DE., VAN DER GRAAF Y. (1999). Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in highrisk patients. The SMART Study (Second Manifestations of Arterial disease). *Circulation*. 100:951-957.

70. HURLIMANN, D., FORSTER, A., NOLL, G., ENSELEIT, F., CHENEVARD, R., DISTLER, O. (2002). Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 106: 2184-2187.

71. HOCHBERG, MC. (1981). Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev* ; 3: 27-44.

72. ÖNCEL, S., PEKER, Ö., GÖĞÜŞ, F. (2002). Romatoid Artritte Etiyopatogenezi, Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul*; 422-431,436-449.

73. CRISSWELL, LA., SAAG, SD. (2006). Smoking İnteracts with Genetic Risk Factors in the Development of Rheumatoid Arthritis among Older Caucasian Women. *Ann Rheum Dis*; 65(9):1163-7.

74. WILDLER, RL. (1993). Rheumatoid Arthritis, Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: Schumacher RH, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. *Arthritis Foundation*, Atlanta; 86-89.

75. ERGİN, S. (2000). Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara*; 1549-1576.

76. ZVAIFLER, N.J. (1973). The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Advances in Immunology*, 16, 265–336.

77. BROTHERS, GB., HADLER, NM. (1983). Diurnal variations in rheumatoid synovial effusions. *J Rheumatol*;10:471-474.

78. TURKJEWICZ, AM., MORELAND, LW., BARTLETT, SJ., BINGHAM, CO., MARICIC, MJ. (2007). Romatizmal hastalıklarda klinik tedavi, *Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği* (Özgün Ofset). Üçüncü baskı, pp157-66.

79. DİRESKENELİ, H. (2002). Romatoid Artrit Etiyopatogenezi. in: Hamuryudan V(ed). *Romatoid artrit, MD yayıncılık, 5th edition*; pp:8-15.

80. FIRESTEIN, GS. (2001). Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Philadelphia, WB Saunders ; 921-1000

81. FIRESTEIN, GS., ZVAIFLER, NJ. (1987). Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that gama-interferon is not the primary macrophage activating factor. *Arthritis Rheum* ;30:864-871.

82. BUDH, M., EMERY, P. (2002). The Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hospital Pharmacist* ;9:5-10.

83. ALBANI, S., CARSON, DA. (1997). Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions, Williams and Wilkins, Pennsylvania, Thirteenth edition*; pp 979-992.

84. ABRAMSON, DB., AMIN, A. (2002). Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology*; 41: 972-980.

85. GRAY, S. (2006). Romatoid Artrit. In Edward D. Harris JR, Ralph C, Clement B (ed)s. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Çeviri: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi: 996-1078.

86. PETER, E. (2005). Rheumatoid arthritis. In Braunwald E (ed). *Harrisons 16th Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw Hill:1968-1976.

87. HAMURYUDAN, V. (2007). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye'de sık karşılaşılan hastalıklar,*Romatizmal hastalıklar sempozyum dizisi No:55*; s.69-86.

88. DİŞLEN, N. (1996) Romatoid Artrit. İçinde Akoğlu T, Aral O, Çalgüneri M. *Klinik Romatoloji*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği: 87-97.

89. BRASINGER, R. (2008). Clinical features of rheumatoid arthritis, *Rheumatology*; 1: 763-771.

90. ALETAHA, D., NEOGI, T., SILMAN, AJ. (2010). rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), 2569-2581.

91. BLACKBURN, WD., CHATHAM, WW. JR. (1997). Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins; 1089-1102.

92. HOCHBERG, M.C., SILMAN,A.J., SMOLEN, J.S. (2003). *Rheumatology*. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. Third edition. Volume 1:781-792.

93. VOULGARI, PV., KOLIOS, G., PAPADOPOULOS, G., KATSARAKI, A., SEFERIADIS, K., DROSOS, AA. (1999). Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* ;92:153-160.

94. NIEWOLD, B., HARRISON, MJ., PAGET, SA. (2007). Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *T. QJM*; 100(4): 193-201.

95. MEYER, O., LABARRE, C., DOUGADOS, M. (2003). Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* ; 62: 120–126.

96. VINCENT, C., NOGUEIRA, L., CLAVEL, C., SEBBAG, M., SERRE, G. (2005). Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA. *Autoimmunity*; 38: 17–24.

97. MARTINUS, A.V.B., ERIK, V.R., FRANK, H.V.D., WALTHER, V.J.V. (2002). Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* ; 4:87–93.

98. EMERY, P. (2006). Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ*, 332: 152-155.

99. MCQUEEN, F.M., OSTERGAARD, M. (2007). Established rheumatoid arthritis – new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 21: 841-856.

100. LIPSKY, P. (2004). Rheumatoid arthritis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. 1968-1977.

101. LIM, K., KIRWAN, JR. (1998). Do corticosteroids have a disease-modifying role in rheumatoid arthritis? *Therapy of systemic rheumatic disorders*. New York: *Marcel Dekker*. 277-288.

102. MAHER, A. KAMEL, ANNA, N. ABOU RAYAH, AMAL, SM. SOLIMAN, MONA, A. SALAMA. (2006). Effect of Methotrexate Treatment on Two Markers of Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. *journal of the medical research institute*, 27(2):136-140.
103. POWERS, AC. (2001). Diabetes Mellitus. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th edition. New York, McGraw-Hill; 2109-2139.
104. HENQUIN, JC., KAHN, CR., WEIR, GC., KING, GL., JACOBSON, AM., MOSES, AC., SMITH, RJ. (2005). Cell biology of insulin secretion. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: *Lippincott Williams and Wilkins*: 83-102.
105. DAVID, L., NELSON, MICHAEL M. COX. (2005). *Lehninger's principles of biochemistry*, W.H. Freeman and Company New York, fourth edition, pp: 432.
106. MANTZOROS, CS., FLIER, JS. (1995). Insulin resistance: the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab*; 6: 193-232.
107. GEORGE, A. BRAY. (2008). Classification and evaluation of the overweight patient, *Handbook of Obesity, Clinical Applications. Third Edition*; 1-29.
108. JORVINEN, H. (1994) Pathogenesis of non -insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343:91-95.
109. DEFRONZO, RA., BANODONRA, PS., FERRANNINI,E. (1992). Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care*. 15 (3): 318-368.
110. OLEFSKY, JM., REVEN, GM. (1997). Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes*. 26: 680-688.

111. NUUTILE, P., RAITAKA, M., LORNE, H. (1996). Role of blood flow in regulating insulin stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 97: 1741-1747.

112. RIZZA, RA., MANDARINO, LJ., GERICH, JE. (1981). Mechanism and significance of insulin resistance in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 30:990-995.

113. SEINO, S., SEINO, M., BELL, GL. (1990). Human insulin receptor gene. *Diabetes* 39:129-133.

114. KADOWAKI, T., KADOWAKI H., RECHLER, MM. (1990). Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 86:254-262.

115. THIES, R., MOLINA, JM., CIAVALDI, TP., FRIEDENBERG, GR., OLEFSKY, JM. (1990). Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 39: 250-258.

116. FRIEDENBERG, GR., REICHAERT, D., OLEFSKY, JM., HENRY, RP. (1988). Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest;* 82: 1398-1406.

117. DEFRONZO, RA., BONADONNA, RC., FERRANNINI, E. (1997). Pathogenesis of NIDDM in: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 31: 635-689.

118. KARŞIDAG, K. (1996). İntraselluler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve Klinik önemi. Kitap: *Diabetolojiye giriş.* Fatih Ofset, İstanbul, 79-86.

119. COFFER, P.J., JIN, J., WOODGETT, JR. (1998). Protein kinase B (c-Akt): A multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation. *Biochem J*; 335: 1-13.
120. GULLI, G., FERRANNINI, E., STERN, M., HAFFNERS, DEFRONZO, RA. (1992). The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes*;41:1575-1586.
121. AVOGARO, A., TOFFOLO, G., MIOLA, M. (1996). Intracellular lactate and pyruvate interconversion rates increased in muscle tissue of non-insulin dependent diabetic individuals. *J Clin Invest*; 98:108-115.
122. MATTHEWS, DR., HOSKER, JP., RUDENSKI, AS., NAYLOR, BA., TREACHER, DF., TURNER, RC. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetologia*; 28: 412-419.
123. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care*, 1998; 21(2):310-314.
124. DEFRONZO, RA., TOBIN, JD., ANDRES, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol*; 237:214-223.
125. MATTHEWS, DR., HOSKER, JP., RUDENSKI, AS., NAYLOR, BA., TREACHER, DF., TURNER, RC. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*; 28:412-419.
126. ARSLAN, M. (2003). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. *Metabolik Sendrom Klavuzu*;1-3.



127. CARO, JF. (1991). Insulin Resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endoc and Metab.* 73(4):681-695.
128. BERGMAN, RN., FINEGOOD, DT., ADER, M. (1985). Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 6 (1):45-85.
129. TARA, M. WALLACE, JONATHAN, C. LEVY, DAVID, R. MATTHEWS. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*; 27: 1487-1495.
130. WALLACE, TM., LEVY, JC., MATTHEWS, DR. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495.
131. HOSKER, JP., MATTHEWS, DR., RUDENSKI, AS. (1985). Continuous infusion of glucose with model assesment: *Diabetologia.* 28:401-411.
132. SHOLJI, T., EMOTO, M., NISHIZAWA, Y. (2001). HOMA Index to assess insuli resistznce in renal failure patients. *Nephron*; 89: 348-349.
133. DE FRONZO, RA., TOBIN, JD., ANDRES, R. (1979). A Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237(3): E214-2233.
134. YENİGÜN, M., ALTUNTAŞ, Y. (2001). Her Yönüyle Diabetes Mellitus *Nobel Tıp Kitabevi* (2. Baskı) S:848-849.
135. LAURO, D., KIDO, Y., CASTLE, AL., ZARNOWSKI, MJ., HAYASHI, H., EBINA, Y. (1998) . Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insülin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics*; 20:294-298.

136. KARŞIDAĞ, K. (2004). Karaciğer ve Beta Hücresinde İnsülin Direnci. *1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya: 75-77.*
137. SESTİ, G. (2006). Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism; 20:665-679.*
138. YUMUK, V. (2004). Yağ ve kas dokuda insülin direnci. *1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya: 79-80.*
139. SHEPHERD, PR., KAHN, BB. (1999). Glucose transporters and insulin action. *The New England Journal of Medicine; 341:248-257.*
140. HARMA, M., HARMA, M., EREL, O. (2005). Oxidative stres in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol;192(2):656-657.*
141. YANIK, M., EREL, O., KATİ, M. (2004). The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr ; 16(4):200-203.*
142. MEISTER, A. (1994). Glutathione Ascorbate and cell cycle regulation *FEBBS Letters:1-4.*
143. SOUTHORN, P. POWİS, G. (1988). Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc; 63:381–388.*
144. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, JMC. (1984). Lipid peroxidation oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet; 23:1396–1397.*
145. HOCHSTEIN, P., ATALLAH, AS. (1988). The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *J Mut Res; 202:363–375.*

146. TAPPEL, A. (1973). Lipid Peroxidation damage to cell components. *J Fed*; 32:1870–1874.
147. CROS, CE., HALLIWELL, B., BORISH, ET. (1987). Oxigen radicals and human discase. *J Ann Int Med*;107:526 – 545.
148. BİRİ, H., OZTURK, HS., BUYUKKOC AK, S., KACMAZ, M. (1998). Antioxidant defens potential of rabbit renal tissues after ESWL: protective effects of antioxidant vitamins. *Nephron*; 79(2):181-185.
149. BOWEN, R.S., MOODLEY, J., DUTTON, M.F. (2001). Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* ;80:8,719-725.
150. SEREL, TA., OZGUNER, F., SOYUPEK, S. (2004). Prevention of shock wave-induced renal oxidative stress by melatonin: an experimental study. *Urol Res* ;32(1):69-71.
151. AL-AWADI, KA., KEHINDE, EO., LOUTFI, I., MOJIMINIYI, OA. (2008). Treatment of renal calculi by lithotripsy: minimizing short-term shock wave-induced renal damage by using antioxidants. *Urol Res* ;36(1):51-60
152. BRENT, JA., RUMACK, HH. (1993). Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. *FreeRadical Chemistry J Clinical Toxicology*; 49:481–493.
153. DİZDAROĞLU, M. (1993). Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine*; 61:225–242.
154. SOUTHORN, P., POWIS, G. (1988). Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin*; 63:381–388.
155. WETBERG, AB., WEITZMAN, SA., CLARCK, EP. (1985). Effetcs on antioxidants on antioxidant induce: Sister Chromatid Exchange Formation. *J Clin Invest*; 75:35–37.

156. SLATER, TF. (1984). Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem*; 222-226
157. GUTTERIDGE, JMC. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem*; 42:18–19.
158. HALLIWELL, B. (1984). Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci*; 41:157-162.
159. CANBAS, A. (1983). Gıda Bilimi ve Teknolojisi. *Ziraat Fakültesi Yayını* No:78; Ç. Ü.Adana.
160. SIES, H., DE GROOT, H. (1992). Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology*; 64:547–551.
161. STEVENSON, MA., POLLOCK, SS., COLEMAN, CN., CALDERWOOD, SK. (1994). *J Cancer Res.* 54:12–15.
162. SOUTHORN, P., POWIS, G. (1988). Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J. Mayo Clin.* 63:381.
163. TAPPEL, AL., DILLARD, JC. (1981). In vivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *J. Federation proceedings.* 40: 174-178.
164. GUTTERIDGE, JMC. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J. Clin Chem.*42:18-19.
165. MONCADA, S., PALMER, RMJ., HIGGS, EA. (1991). Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology. *J.Pharmacol Rewiev*; 43:109-137.

166. MYATT, L., ROSENFELD, RB., EIS, ALW. (1996). Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxinitrite formation and action. *J. Hypertension*. 28: 488-493.
167. BALL, S., WEINDRUCH, R., WALFORD, L. (1986). Antioxidants and immun response. *J Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases*; 427–456.
168. NIKI, E. (1987). Antioxidants in retation to lipid peroxidation. *chemistry and physics of lipids*; 44:227–253.
169. MEAD, J. (1984). Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in moleculer biology. *J Aging Disease*.;65:53–66.
170. BRAUGHLER, M., CHOSE, L., PREGENTER, F. (1987). Oxidation of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biohysica Acta*;921:457–464.
171. BAYKAL, Y., KOCABALKAN, F. (2000). Serbest radikaller ve hücre hasarı. *Sendrom* ;9:31-39.
172. REZNICK, AZ., CROSS, CE., HU, ML., SUZUKI, YJ., KHWAJA, S., SAFADI, A. (1992). Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem*;286:607–611.
173. AKKUŞ, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fیزیopatolojik Etkileri. Konya, *Mimoza Yayınları* :1–3.
174. AGRAWAL, A., CHANDRA, D., KALE, R.K. (2001). Radiation induced oxidative stress: II Studies in liver as adistant organ of tumor bearing mice . *Molecular and Cellular Biochemistry*. Vol. 224. Numbers 1-2.

175. BAYNES, J.W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40:405-12.
176. ZEIST, I.A.J. (1993). Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: The Euramic study. *The Lancet*: 8884:1379-89.
177. RAHMAN, I., NATH, N. (1988). Glutathione & its redox system, superoxide anion & superoxide dismutases of polymorphonuclear leukocytes in essential hypertension. *Indian J Med Res*. Jul;88:64-70.
178. NIWA, Y., KANO, T., SAKANE, T. (1986). The ratio of lipid peroxides to superoxide dismutase activity in the skin lesion of patients with an accurate prognostic indicator. *Life Science*, 40:921-27
179. VIJAYAKUMAR, D., SURESH, K., MANOHARAN, S. (2006). Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of rheumatoid arthritis patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 21 (1) 104-108.
180. MAATHER, M., HALA, R., HEBA, A., TAMER, G., IMAN, F., MEHREVAN, E.M., ANWAR, M. (2010). Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Behçet Disease. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. Mar 15; 3(1).
181. HALLIWELL, B. 1991. Drug antioxidant effects. *Drugs*; 42(4): 569 – 605.
182. YALÇIN, A.S. 1998. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim II*;342-346.
183. RANGAN, U., BULKLEY, GB. (1993). Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull*;49(3):700-18.
184. BEKERECİOĞLU, M., UĞRAŞ, S., DİLEK, ON., TERCAN, M., ÖZYAZGAN, İ. (1998). Serbest Radikaller. *Sendrom*;10(3):85-94.

185. SEVEN, A., İNCİ, F., CİVELEK, S., BURÇAK, G., İNCİ, E., KORKUT, N. (1998). Larenks Kanserli olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arsivi*; 36:33–36.

186. CEBALLOS, L., TRIVER, JM., NICOLE, A. (1992). Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Chem*; 36:66–70.

187. HALLIWELL, B. (1996). Cellular stress and protection mechanisms. *Biochem Soc Transac*;24: 1023-1027.

188. YALÇIN, A.S. (1998). Antioksidanlar. *Klinik Gelişim II* ;342-346

189. VIAYALAKSHMI, T., MUTHULAKSHMI, V., SACHDANANDAM, P. (1997). Salubrious effect of Semecarpus anacardium against lipid peroxidative changes in adjuvant arthritis studied in rats. *Mol Cell Biochem* 175:65–69

190. BRAVEN, J., ANSARI, N., FIGGITT, DP. (1989). A comparison of glutathione reductase and glutathione peroxidase activities in patients with rheumatoid arthritis and healthy adults. *Br J Rheumatol* 8: 212–215.

191. CİMEN, MYB., CİMEN, OB., KACMAZ, M. (2000). Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 19: 275–277.

192. NOTARJAN, D. (1994). Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J Clin Med*;125:26–37.

193. ANDERSON, ME., MEISTER, A. (1989). Glutathione moesters. *J. Anal. Biochem.*183:16-20.

194. JOHNSON, N.W. (1991). Crevicular Fluid-Based Diagnostic Test. *Cur. Oppion. Dent.* 1:52-65.

195. LEHRER, R. (1980). Neutrophils and Host Defence. *Ann NY Acad Sci*, 109:127- 142.
196. MIYASAKI, K.T, WILSON, M.E, GENCO, R.J. (1986). Kinetics of Actinobacillus actinomycetemcomitans by the Human Neutrophil Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Chloride System. *Infect Immun*. 161- 5.
197. BURTON, G., TRABER, M. (1989). Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr*;119: 109-111
198. MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, P.A., RODWELL, V.W. (1991). *Harpers biochemistry. 2nd edition*.
199. HALLIWELL, B. (1991). Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med*;91:14–22.
200. HATA, T., HASHIMOTO, M., MANABE, A., AOKI, S., IIDA, K., MASUMURA, S. (1998). Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. *Hum Reprod*;13:1070-1073.
201. YAO, J.K., REDDY, R., MC., ELHINNY LG, (1998). Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*; 31(1): 1-8.
202. GHISELLI, A., SERAFINI, M., NATELLA, F. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*; 29(11): 1106-14.
203. EREL, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*; 37(2): 112-9.



204. HARMA, M., EREL, O. (2005). Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 192(2): 656-57.
205. BHAGAVAN, NV., LAI, EM., RIOS, PA. (2003). Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*;49(4):581-585.
206. TATUM, JL., JESSE, RL., KONTOS, MC. (1997). Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med*;29(1):116-125.
207. SBAROUNI, E., GEORGIADOU, P., KREMASTINOS, DT., VOUDRIS, V. (2008). Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use?. *Hellenic J Cardiol*;49(4):260-266.
208. CICHOTA, LC., MORESCO, RN., DUARTE, MM. (2008). Evaluation of ischemiamodified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*; 22(1):1-5.
209. CARTER, DC., HO, JX. (1994). Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem*;45:153-203.
210. CHRISTENSON, RH., DUH, SH., SANHAI, WR. (2001). Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem*;47(3):464-470.
211. BAR-OR, D., WINKLER, JV., VANBENTHUYSEN, K. (2001). Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*. Jun;141(6):985-991.

212. TAK, PP., ZWAIFLER, NJ., GREEN, DR., FIRESTEIN, GS. (2000). Rheumatoid arthritis and p53:How oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today*. 21:78-82.
213. KAUR, H ES, BLAKE, DR., HALLIWELL, B. (1996). Hydroxyl radical generation by rheumatoid blood and knee joint synovial fluid. *Ann Rheum Dis*;55:915-920.
214. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation on Obesity.Geneva; 3-5 June 1997. Report NO.: WHO/NUT/NCD/98.1. Geneva: WHO.
215. ARZU K., AYLİN H., YÜCEL D. (2008). Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) Ions on Ischemia Modified Albumin. *Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem*; 33(1): 31-34.
216. EREL, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. Apr;37(4):277-85.
217. EL-AGAMEY, A., LOWE, G.M., MCGARVEY, D.J., MORTENSEN, A., PHILLIP, D.M., TRUSCOTT, T.G., (2004). Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *ArchBiochem Biophys*; 430:37-48.
218. REZZAN, G., ALTINAY, G., TACİSER, K. (2006). Romatoid Artritli Olgularda Klinik Hastalık Aktivite indeksinin Performansı. *Romatizma*; 21: 45-48.
219. SMOLEN, JS., BREEDVELD, FC., SCHIFF, MH. (2003). A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*; 42: 244-257.

220. GUTTERIDGE, JMC. (1986). Antioxidant properties of the proteins ceruloplasmin, albumin and transferrin. A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochim Biophys Acta*; 869: 119-127.
221. ALTINDAG, O., KARAKOC, M., KOCYIGIT, A., CELIK, H., SORAN, N. (2007). Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 40, 167–171.
222. KALPAKCIÖGLU, B., SENEL, K. (2008). The interrelation of glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and glucose-6-phosphate in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 27,141–145.
223. VASANTHI, P., NALINI, G., RAJASEKHAR, G. (2009). Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 12,29–33.
224. HITOMI, H., KEIKO, S., NATSUKO, SM., TOMOKO, K., HARUKA, Y., MEGUMU, H., KEIJI, N., KAZUTO, S. (2012). Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 28, 1109–1114
225. HASSAN, SAMIA Z., GHEITA TAMER A., KENAWY, SANAA A., FAHIM, ATEF T., EL-SOROUGY, IMANM., ABDOU, MANAL S. (2011). Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients: relationship to disease manifestations and activity. *International Journal of Rheumatic Diseases*; 14: 325–331
226. MISHRA, R., SINGH, A., CHANDRA, V., NEGI MAHENDRA P. S., TRIPATHY, B.C., PRAKASH, J., GUPTA, V. (2012). A comparative analysis of serological parameters and oxidative stress in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 32:2377–2382

227. MULHERIN, DM., THURNHAM, DI., SITUNAYAKE, RD. (1996). Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 55:837-914.
228. ÖZGÜNEŞ, H., GÜRER, H., TUNCER, S. (1995). Correlation Between Plasma Malondialdehyde and Ceruloplasmin Activity Values in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Biochemistry*, Vol. 28, No. 2, pp. 193-194.
229. BIEMOND, P., SWAAK, AJG., KOSTER, JF. (1984). Protective factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum*; 27: 760-765.
230. YILDIRIM, K., KARATAY, S., GÜRESER, G., KIZILTUNÇ, A., UĞUR, M., ŞENEL, K. (2004). Antioxidant enzymes capacity in patients with rheumatoid arthritis: the relationship with disease activity score, Volume 19, Number 2, Page(s) 081-086. *Turkish Journal of Rheumatology*.
231. SARBAN, S., KOCYİĞİT, A., YAZAR, M., ISIKAN, U.E. (2005). Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis.. *Clinical Biochemistry* 38, 981 – 986
232. BANFORD, J.C., BROWN, D.H., HAZELTON, R.A., McNEIL, C.J., STURROCK, R.D., SMITH, W.E. (1982). Serum copper and erythrocyte superoxide dismutase in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 41, 458-462
233. MANTLE, D., FALKOUS, G., WALKER, D. (1999). Quantification of protease activities in synovial fluid from rheumatoid and osteoarthritis cases: comparison with antioxidant and free radical damage markers. *Clinica Chimica Acta* (284) 45–58

234. SYMMONS, DP., JONES, MA., SCOTT, DL., PRIOR, P. (1998). Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol.* 25: 1072-1077.
235. ESCARCEGA, RO., GARCIA-CARRASCO, M., FUENTES-ALEXANDRO, S., JARA, LJ., ROJASRODRIGUEZ, J., ESCOBAR-LINARES, LE. (2006). Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun Rev*; 6: 48-53.
236. HOTAMİSLİGİL, GS. (2003). Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disorder*; 27: 53-55.
237. LAGO, F., DIEGUEZ, C., GOMEZ-REINO, J., GUALILLO, O. (2007). The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*; 18: 313-325.
238. PIVA, SJ., DUARTE, MM., DA CRUZ, IB. (2011). Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem*; 44: 345–347.
239. CAGLAR, GS., OZTAS, E., KARADAG, D. (2011). Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril* ; 95: 310–313.
240. DUARTE, MM., ROCHA, JB., MORESCO, RN. (2009). Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem*; 42: 666–671.
241. ÖZDEMİR, M., KIYICI, A., BALEVİ, A., MEVLİTOĞLU, I., PERU, C. (2012). Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with Psoriasis. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04384.x. *Clinical and experimental dermatology*.

242. VALLE GOTTLIEB, MG., DA CRUZ, IB., DUARTE, MM., MORESCO, RN., WIEHE, M., SCHWANKE, CH., BODANESE, LC. (2010). Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(2):586-591.

243. DUARTE, MARTA M.M.F., ROCHA, B.T., MORESCO, RAFAEL N., DUARTE, T., CRUZ, IVANA B.M., LORO, SCHETINGER, R.C.M. (2009). Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia . *Clinical Biochemistry* (42) 666–671.

244. RODRIGUEZ, L.A., TOLOSA, L.B., RUIGMEZ, A., JOHANSSON, S., WALLANDER, M.A. (2009). “Rheumatoid arthritis in UK primary care incidence and prior morbidity,” *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 38, no. 3, pp. 173–177.

245. DESSEIN, P.H., JOFFE, B.I. (2006). “Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 9, pp. 2765–2775.

246. CHUNG, C.P., OESER, A., SOLUS, J.F. (2008). “Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 58, no. 7, pp. 2105–2112.

247. LA MONTAGNA, G., CACCIAPUOTI, F., BUONO, R. (2007). “Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis,” *Diabetes and Vascular Disease Research*, vol. 4, no. 2, pp. 130–135.

248. DESSEIN, P.S., NORTON, G.R., WOODIWISS, A.J., JOFFE, B.I., SOLOMON, A. (2007). "Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of c-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis," *Journal of Rheumatology*, vol. 34, no. 4, pp. 681–688.

249. PAMUK, O.N., UNLU, E., CAKİR, N. (2006). "Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis," *Journal of Rheumatology*, vol. 33, no. 12, pp. 2447–2452.

250. DESSEIN, P.H., JOFFE, B.I., STANWIX, A., BOTHA, A.S., MOOMAL, Z. (2002). "The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis," *Journal of Rheumatology*, vol. 29, no. 3, pp. 462–466.

251. FUKUZAWA, M., SATOH, J., QIANG, X. (1999). "Inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  with anti-diabetic agents," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 43, no. 3, pp. 147–154.

252. HOTAMİSLİGİL, G.S., PERALDI, P., BUDAVARI, A., ELLIS, R., WHITE, M.F., SPIEGELMAN, B.M. (1996). "IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance," *Science*, vol. 271, no. 5249, pp. 665–668.

253. AKKUŞ İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Konya: Mimoza Yayınları: 85-99.*

254. PAZ, K., HEMI, R., LEROITH, D., KARASIK A., ELHANANY, E., KANETY, H., ZICK, Y.A. (1997). Molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem.* Nov 21;272(47):911-918.

255.KOISTINEN,BASTARD, DUSSEYERRE,B., ZEGARI, A., JARDEL, D., MEYER, M., HAINQUE, R., LAVILLE, K., VIDAL. (2000). Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor- $\alpha$  is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *European Journal of Clinical Investigation* Volume 30, Issue 4, pages 302–310.

256. MEMISOĞULLARI, R., TAYSI, S., BAKAN, E., CAPOGLU, İ. (2003). Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus .*Cell Biochemistry and Function* Volume 21, Issue 3, pages 291–296.

257. KUMAWAT, M., SINGH, N., SINGH, S. (2005). Status of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus with neuropathy. *Annals of Neurosciences*, Volume 12, Issue 3.

258. ÇAVUŞOĞLU, C. (2009). Gestasyonel Diabetes Mellitus Olgularında Oksidatif Stres Durumu, TNF- $\alpha$ , ve IL-6 Düzeyleri. *Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü.*

259. SONG, F., JIA, W., YAO, Y., HU, Y., LEI, L., LIN, J., SUN, X., LIU, L. (2007). Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*.;112(12):599-606.

260. KOCA, C., ALTAN, N., DİNCEL, S.A., KOSOVA, F., ŞAHİN, D., ARSLAN, M. (2008). Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumlarında Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi. Cilt 6, Sayı 3,.S:099-107*

261. ŞENGÜL, A.C. (2010). Obez Olgularda İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom ile Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyleri İlişkisi. *Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD.*



262. MA S.G., JIN, Y., HU, W., BAI, F., XU, W., YU, WN. (2012). Evaluation of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 2 diabetics with and without ketosis. *Disease markers*; 7:19-26. doi: 10.4137/BMI.S9060.

263. PIWOWAR, A., KNAPIK-KORDECKA, M., WARWAS, M. (2008). Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers*;24(6):311-317.

264. GAMZE, S., CAGLAR, E.O., KARADAG, D., PABUCCU, R., DEMİRTAS, S. (2011). Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertility and Sterility* Volume 95, Issue 1, Pages 310–313.

265. DAHIYA, K., AGGARWAL, K., SETH, S., SINGH, V., SHARMA, T.K. (2010). Type 2 diabetes mellitus without vascular complications and ischemia modified albumin. *Clin Lab.* ;56(5-6):187-190.

## EK-2 ANKET FORMU

ADI:

SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

TEL NO:

CİNSİYETİ:

ERKEK BAYAN

Tansiyon:

Ağırlık (kg):

Boy (m):

Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>):

**Özgeçmiş:**

Sigara:

Evet: paket/yıl Hayır: Bırakmış: paket/yıl

Alkol:

Evet: Hayır: Bırakmış:

Alkol kullanım süresi ve sıklığı:

Başka bir hastalığınız var mı?: ( Diabetes Mellitus, Hipertansiyon,  
Kardiyovasküler Hastalıklar, Diğer Hastalıklar )

EVET HAYIR

Şikayetleriniz kaç yaşında başladı?

Tanı aldığınızda kaç yaşındaydınız?

Hastalık Süresi:

Kullandığı İlaçlar:

**Soygeçmiş:**

Ailede Romatizmal Hastalık Öyküsü:

EVET HAYIR

Ailede Diabetes Mellitus Öyküsü:

EVET HAYIR

Ailede Hipertansiyon Öyküsü:

EVET HAYIR