

**T.C.**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE**  
**ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA**  
**ADİPOMİYOKİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**



**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ahmet Toygar Kalkan**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Servet AKAR**  
**İZMİR-2016**

## ÖNSÖZ

Benim için tez danışmanı olmaktan çok daha öte olan, desteğini her daim yanında hissettiğim, İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof Dr.Servet AKAR'a , tez sürecinde yardımlarını eksik etmeyen Doç Dr Mustafa ÖZMEN'e, hastaların ultrason ölçümlerinde bir gün bile 'hayır' demeyen Uzm Dr Bilge BİRLİK'e, biyokimya aşamasında büyük desteği olan Prof. Dr. Didem KOZACI'ya, uzmanlık eğitimim boyunca her ihtiyacım olduğunda yanımda olduğunu bana hissettiren Doç Dr Barış Önder PAMUK ve Doç Dr Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e, eğitim sürecimde katkısı olan Doç Dr Dilek Ersil SOYSAL ve Uzm Dr Mehmet SONBAHAR'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta değerli asistan arkadaşlarım olmak üzere üyesi olmaktan gurur duyduğum tüm İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ailesine teşekkür ederim.

Hayatımın tüm süreçlerinde hep yanımda olan her türlü fedakarlıkla sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen hep yanımda olan canım ailem, Hande Ece KALKAN, Mehmet Ali KALKAN, Güler KALKAN ve Ayşe Begüm KALKAN'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No	
Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar	iv
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Giriş ve amaç	1
Genel bilgiler	4
Gereç ve yöntem	21
Bulgular	24
Tartışma	29
Sonuçlar	31
Özet	32
Abstract	34
Kaynaklar	36

## **KISALTMALAR**

<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>AMPK</b>	:AMP activated protein kinase
<b>ANGPTL-4</b>	: Angiopoietin like 4 protein
<b>BAT</b>	: Brown Adipose Tissue
<b>BDNF</b>	: Brain derived neurotrophic factor
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DAS-28</b>	: Disease Activity Score
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>EULAR</b>	: The European League Against Rheumatism
<b>FGF 21</b>	: Fibroblast Growth Faktör-21
<b>FNDC5</b>	: Fibronectin type III domaincontaining 5
<b>GLUT-4</b>	: Glukose transporter 4
<b>HDL</b>	: High density lipoprotein
<b>hs- CRP</b>	: High sensitive C-reaktif protein
<b>IKK Beta</b>	:Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta

<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>MAPK</b>	: Mitogen activated protein kinase
<b>MI</b>	: Miyokard Infarktüsü
<b>mRNA</b>	: Messenger ribozomal nükleik asit
<b>MS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>NF-KB</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PGC-1a</b>	: Proliferative Activated Receptor Gamma, Koaktivatör 1 alpha
<b>PI3 kinaz</b>	: Fosfotidil inozitol 3 kinaz
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>SPSS</b>	: Statical Package of Social Science
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>VEGF</b>	: VaskülerEndotelyal Growth Faktör
<b>Vki</b>	: Vücut Kitle indeksi
<b>WAT</b>	: White Adipose Tissue

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1 Romatoid Artrit ACR1987 Kriterleri</b>	<b>12</b>
<b>Tablo 2 Romatoid Artrit ACR/EULAR 2010 Kriterleri</b>	<b>13</b>
<b>Tablo 3 Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 4 Hasta ve kontrollerin laboratuvar değerleri</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 5 Hastalık ile ilgili değerler</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 6 Hasta ve kontrollerin karşılaştırılmalı değerleri</b>	<b>27</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 RA ve Kontrol Hastalarında Serum İrisin Düzeyi

28

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) toplumda %0,5-1 arasında görülen, özellikle küçük periferik eklemleri simetrik olarak tutan ve eklem erozyonuna yol açabilen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). RA'de hastalığın kronisitesi ve eklemlerde erozyon gelişmesinde sitokinlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (2). Makrofaj kaynaklı sitokinler özellikle de interlökin 1(IL-1) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) bu inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde merkezi rolü oynamaktadırlar. Aynı zamanda RA progresyonunun interlökin 6 yüksekliği ile korele olduğu gösterilmiştir (3).

Bir pro-inflamatuvar sitokin olarak IL-6 immünolojik yanıtta (konakçının enfeksiyon yanıtı, inflamatuvar hastalıklar, hematopoez ve onkojenez dahil olmak üzere) pleitropik bir fonksiyon göstermektedir. İnsan bedeninde kontraktıl bir organ olduğu bilinen iskelet kasının hatırı sayılır miktarda miktarda IL-6 salgıladığının (4) (5)gösterilmesinden sonra dikkatler inflamatuvar hastalıklarda da adipomiyokinlere yönelmiştir.

Adipoz dokunun bir endokrin organ benzeri davranış gösterdiğinin ortaya konulması sonrasında (6) (7) (8) son on yılda yapılan araştırmalar iskelet kasının da, başlıca egzersizin faydalı etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen, miyokinleri salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunu düşündüren bulgular elde olunmuştur (9) (10) (11). Miyokin terminolojik olarak iskelet kas hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan proteinler için kullanılmaktadır (12). Miyokinlerin otokrin/parakrin yolla lokal ve endokrin yolla uzak dokularda etkinlik göstererek, hücreler arasında iletişimde görevli oldukları gösterilmiştir. Miyokinler içerisinde sınıflandırılan **irisin** de iskelet kasından egzersizle ilişkili olarak salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır.

İrisin peroxisome proliferative activated receptor, gamma, koaktivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) aktivasyonuna yanıt olarak beyaz yağ dokusundan sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur. Gerçekten insan ve farelerde endurans egzersizleri sonrası irisin konsantrasyonları anlamlı şekilde artar. İrisinin total enerji tüketimini ve yaşam



beklentisini arttırdığı,

vücut ağırlığını azalttığı ve bu şekilde obezite ve insülin rezistansını azalttığı düşünülmektedir(13).

Irisin beyaz yağ hücrelerinin oksijen tüketimini ve termogenesisini aktive edebilir (14) ve bu artış gıda alımı ve aktiviteden bağımsızdır. Bostro ve ark. ları yüksek yağlı diyetle beslenen farelere irisin enjeksiyonu sonrasında total vücut enerji kullanımında artış ve obezitede azalma saptamışlardır (14). İnsan çalışmalarında serum irisin düzeylerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri ile negatif korele olduğu ve Tip II diyabetik bireylerde daha düşük olduğu da bildirilmiştir(15) (16). İlginç şekilde son zamanlarda irisinin aynı zamanda bir adipokin de olduğu gösterilmiştir (17).

Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 alpha/fibronectin type III domain-containing protein 5 (PGC-1a/FNDC5)/irisin aksının metabolizma ve enerji homeostazisindeki yeri keşfedilmiş olmasına karşın insanlarda ve klinik hastalıklardaki rolü hala net değildir (18).

İrisinin kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki durumunu ve üremiye bağlı enerji tüketiminin düzenlenmesine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada irisin düzeyleri normallerden daha düşük bulunmuştur (19). Yine bu çalışmada irisin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiş ve KBY hastalarındaki anormal enerji tüketimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. İrisinin HDL ile olan bu ilişkisinden yola çıkarak kolesterol metabolizması, metabolik sendrom (MS) ve kardiyovasküler risk ile ilişkisinin değerlendirilmesi klinik hastalıklardaki rolünün anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Sadece irisinin değil diğer miyokin ve adipomiyokinlerin de MS ile ilişkili olabileceğini gösteren veriler vardır. Bunlardan IL-8'inde tip 2 DM ve insülin dirençli hastalarda artmış olduğu bildirilmiştir(20) (21).

Daha çok adipoz dokudan salgılanan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (22). Takiben

solubl VEGF reseptörü-2 ile insülin rezistansı, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23).

MS; kardiyovasküler risk faktörlerinin (obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon) birleşimi olarak kabul edilmektedir (24). MS'un aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini 3 kat artırdığı ve artmış kardiyovasküler mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Birçok çalışmada metabolik sendrom patogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar RA hastalarında en önemli mortalite sebebi olup, akut miyokard enfarktüsü bu hastalarda 4 kata varan oranda daha fazla görülmektedir (26) (27). Kardiyovasküler hastalıkların arttığı bir inflamatuvar süreçte metabolik sendrom prevalansının da artmış olması sürpriz olarak görülmemelidir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında metabolik sendrom prevalansının anlamlı olarak kontrol grubuna göre RA'li hastalarda 1,24 kat artmış olduğu görülmüştür (28).

Miyokinlerin RA'deki durumunu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır, ancak vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada plazma VEGF düzeylerinin MS'lu hastalarda sağlıklı hastalara oranla daha düşük seviyede bulunduğu anlamlı olarak kanıtlanmıştır (22).

Kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom sıklığının arttığına gösterildiği bir hastalık olan RA'de irisin başta olmak üzere; myokin ve adipomiyokinler vücut kitle indeksi ve lipid profilindeki değişim ile kardiyovasküler risk ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bu çalışmada RA hastalarında adipomiyokinlerin durumunu ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA) primer olarak sinovial dokuları hedef alan etyolojisi tam olarak ortaya koyulamamış kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA dünya genelinde yaklaşık olarak erişkin popülasyonun %0,5 ini etkileyen kompleks bir hastalık olup çoğunlukla 40 yaş üzeri kadınlarda görülmektedir. Çok çeşitli sistemik bulguları olabilmek ile birlikte RA'in başlıca özelliği; genellikle çevre eklemleri simetrik tutan inatçı inflamatuvar bir sinovittir. Sinovyal inflamasyonun kıkırdak hasarı ve erozyon yapabilme potansiyeli ile buna bağlı eklem bütünlüğündeki değişiklikler hastalığın temel özelliğidir. Haraplayıcı özelliğine rağmen RA'in seyri çok değişken olabilir. Bazı hastalarda yalnızca çok küçük eklem hasarı ile kısa süreli hafif oligoartrit gözlenebilirken çoğu hastada belirgin işlev bozukluğu ile birlikte inatçı, ilerleyici bir poliartrit görülür. Kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve lenfoma gibi bazı hastalıkların RA ile birlikte görülme sıklığı artmıştır, buna mukabil RA'li hastalarda kanser ve şizofreni gibi hastalıkların görülme sıklığı beklenenden daha az olarak görülmüştür. RA, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur, ve beklenen yaşam süresi genel popülasyona göre 3-8 yıl arasında azalmış olarak saptanmıştır. Özellikle RA'li hastalarda enfeksiyon ile ilişkili mortalite normal popülasyona oranla artmış olarak görünmektedir.

Son yıllarda, RA tedavisinde dramatik değişiklikler meydana gelmiştir. Özellikle erken tanı ve uygun hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD, Disease-modifying antirheumatic drug) tedavileri ile günümüzde hastaların çoğu için belirgin fayda sağlanmaktadır.

#### 2.1.1.Epidemiyoloji

RA, bazı popülasyonlarda farklı görülme sıklığı olmakla birlikte, tüm dünyada %0,5-1 sıklıkta görülür. Henüz tam olarak açıklanamayan nedenlerle

karınlar erkeklere göre 2-3 kat daha fazla etkilenmektedir. RA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak erkeklerde 45 yaş öncesinde başlaması nadirdir. Göreceli olarak az sayıda yapılmış olan insidans kohortlarda RA için yıllık insidans kadınlarda yaklaşık 40/100.000 erkeklerde ise yaklaşık olarak bu değer yarısıdır (29). Belirtilen değerler yaş gruplarına göre anlamlı olarak değişebilir. Hastalık başlangıcı en sık dördüncü ve beşinci dekalarda görülür. Eldeki veriler kadınlarda RA insidansının 45 yaşlarına kadar yaşla orantılı olarak arttığını, sonrasında ise plato çizdiğini göstermektedir. Genç erkeklerde insidans daha düşüktür ve bayanların 1/3'ü kadardır. Ancak insidans oranı erkek/kadın oranı yaş ile birlikte artar ve 65 yaş üzerinde kadınlar ile aynı orana ulaşır. (30) RA yaşam boyu süren bir hastalık olması dolayısı ile yaş ile birlikte her dekatta prevalansı artmaktadır (31). Son dönemdeki veriler hastalık insidansının bir miktar azaldığını göstermektedir, bu azalma özellikle Romatoid Faktör (RF) negatif RA hastalarında bulunmaktadır. Ayrıca hastalık şiddeti de azalıyor gibi görünmektedir, ancak bu durumun agresif tedavi ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

RA prevalansı coğrafik dağılım olarak farklılıklar göstermektedir. (32) Örneğin, Batı Afrika'nın kırsal kesimleri gibi gelişmekte olan ülkeler ile karşılaştırıldığında, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da hastalık daha sık olarak görülmektedir (33). Görülme sıklığındaki değişkenlikler, farklı genetik risklerin ve çevresel etmenlerin RA ile ilişkili olabileceğini açığa çıkartmaktadır.

### **2.1.2.Risk Faktörleri**

RA; genetik, çevresel ve nedeni tam olarak bilinmeyen etkiler ile yatkınlık olduğu düşünülen multifaktöryel bir hastalıktır. Yatkınlık oluşturan genler ile ilgili çalışmalar halen araştırılmaya devam edilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, birçok gen iştirakinin bu hastalığa yatkınlık oluşturmada az ya da çok etkisi olabileceğini göstermektedir. Major histokompabilite kompleks genlerinin RA'ye yatkınlık oluşturmada en güçlü etkiyi yaptığı gösterilmiştir. Kalıtsal faktörlerin RA'ye yatkınlığın yarısından fazlasını açıklamasına rağmen (34) (35),

genetik ve çevresel etki birlikteliği ile ilişkili etyolojik hipotezler akla daha yakın gelmektedir (36).

### **2.1.2.1.Genetik Risk Faktörleri**

Aile çalışmaları genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Örneğin; romatoid faktör gibi otoantikor pozitif hastaların birinci derece akrabalarında şiddetli hastalık görülme sıklığı tahmin edilenden yaklaşık dört kat daha fazla olarak görülmüştür. RA hastalarının yaklaşık %10'unun etkilenmiş birinci derece akrabası bulunmaktadır. Karşılaştırılmalı değerlendirilen bazı çalışmaların sonuçlarında, RA için monozigotik ikizlerin (%12-15) konkordansının dizigotik ikizlere(%4) oranla konkordant oranı daha yüksek bulunması genetik yatkınlığın önemini gözler önüne sermiştir. (37).

Sınıf 2 majör histokompatibilite kompleks aleli HLA DRB1 (401 ve 404 alelleri) RA ile ilişkili bulunmuştur. (38) (39). Erken dönem çalışmalarda %70 kadar RA hastasının HLA DR4 eksprese ettikleri gösterilmiştir.

Genetik çalışmalar sonucunda elde edilen veriler, siklik sitrülüne peptite (CCP) karşı gelişen antikor düzeyindeki farklılıkların, HLA DRB1 alel sayısındaki farklılıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Bu HLA alelleri benzer yapılar paylaşmakta olup bu olay paylaşılmış epitop olarak ifade edilmektedir. Günümüzde, antijenlerin sitrülünasyon denilen bir süreç ile modifiye edildiklerine inanılmaktadır ve bu süreç arjinin amino asidinin sitrülüne post-translasyonel modifikasyonunu gerektirmektedir. Bu modifikasyonun, antijenlerin HLA alelleri içinde yer almasını sağladığı ve paylaşılmış epitopa zemin hazırladığı düşünülmektedir. Anlatılan olayların neticesinde antijenlere karşı antikor oluşumuna tolerans gelişmektedir (41). Başta, HLA DRB1 olmak üzere genetik faktörlerin RA üzerine etkilerinin gösterilmesine rağmen , RA sıklığını tümüyle açıklayamaması çevresel faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

### 2.1.2.2.Çevresel Risk Faktörleri

Yaşam tarzının RA gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda yüksek eğitim düzeyi görülen bölgelerde , düşük sosyo-kültürel seviyeli bölgelere göre RA prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (42) . Sigara, RA etyolojisi içerisinde kaydadeğer yeri gösterilmiş bir faktördür, özellikle Romatoid Faktör(RF)-pozitif erkeklerde ve ağır içicilerde bu özelliği ön planda görmektedir(43). Aynı şekilde sigaranın, anti-CCP pozitif hastalarda ve özellikle HLA DRB1 paylaşılmış epitop alelleri mevcut olan hastalarda da risk faktörü olduğu gösterilmiştir (44). Sigara kullanımının hem yoğunluğu hem de süresi, diğer faktörlerden bağımsız olarak RA risk artışı ile direkt ilişkili olup, sigaranın bırakılmasına rağmen bu artmış risk devam etmektedir (45). Sigaranın, tanımlanmış bir risk faktörü olarak genetik yatkınlığı olanlarda etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir (46).

RA ile ilişkili diğer faktörler arasında ilişkisi zayıf olduğu gösterilmesine rağmen bazı enfeksiyöz etkenler de gösterilmektedir. Bu ilişkili enfeksiyöz etkenler arasında *Epstein-Barr virüsü (EBV)*, *parvovirüs* olarak virüsler ve bakteriyel olarak ise *Mycoplasma* ve *Proteus* yer almaktadır (47).

Aynı zamanda yapılan çalışmalar sürekli maruziyet açısından asfalt ve silika maruziyeti üzerine ileri incelemelerin yapılması gerektiğini tavsiye etmektedir, ancak bugüne kadar kanıtlanmış bir ilişki söz konusu değildir (48).

### 2.1.3.Etyopatoloji

#### 2.1.3.1.Patofizyoloji

Sinovyal doku inflamasyonu RA patofizyolojisinde temel patofizyolojiyi oluşturmaktadır. Histolojik olarak anjiogenez, hücresel hiperplazi , mononükleer hücrelerin dokuyu infiltre etmesi, ödem ve neovaskülarizasyon gibi bulgular görülmektedir. RA'de görülen sinovyal değişiklikler hastalığın progresyonu boyunca çeşitli farklılıklar göstermektedir. Hastalığın ilk haftalarında, doku ödemi ve fibrin

depozit birikimi baskın histolojik değişikliklerdir, kısa bir süre sonra ise sinovyal çizginin hiperplazisi gözlenmektedir (49). Sinovyal hiperplazi esnasında artmış hücre sayısından başta T lenfositler olmak üzere, B lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri sorumludur. Aynı zamanda hastalığın erken Sinovyal kılcalların endotel hücreleri, yüksek endotelyal venüllere transforme olmaktadır (50). Yüksek endotel venülleri , sekonder lenfoid dokularda veya inflame non-lenfoid dokularda bulunan özelleşmiş pos-kapiller venüllerdir ve dolaşımdaki lökositlerin dokulara geçmesini kolaylaştırmaktadırlar.

Lokal invaziv sinovyal dokunun oluşması –pannus- RA için karakteristik bir özelliktir. Bu doku eklem erozyonuna katılmaktadır. Pannus, sinovyumun diğer bölgeleri ile histolojik olarak kesin farklılık içermekte olup progresyonun fazını göstermektedir (51).

Çeşitli kanıtlar T lenfositlerin RA patogenesinde rolü olduğunu göstermektedir. Sinovyal alandaki T lenfositlerin, bazı küçük farklılıklar olmasına karşın lenf nodları ve Peyer plakları ile benzer şekilde organize olduğu gösterilmiştir (52). Mononükleer hücre birikimleri farklı boyutlarda olmasına karşın baskın olan hücre tipi T lenfositlerdir ve T lenfositler içerisinde daha fazla sayıda bulunmakta olan CD4+ T lenfositleri sıklıkla, HLA DR4+ makrofaj ve dendritik hücrelerin yakınında yer alırlar.

T lenfositlerin, RA patogeneğinde ilişkili olduğunun kanıtlanmasına rağmen, daha ileri çalışmalarda gösterilen kanıtlar T lenfositlerin sinovit oluşumuna direkt olarak etki etmediğini ortaya çıkarmıştır. Sinovyal analizler, hasta popülasyonda T lenfositlerin fazla proliferasyon ile ilişkili olmadığına araştırmacıları yönlendirmiştir (53). Bundan başka sinovyadaki CD 45+ izoformlarının , periferik kandaki seviyesiyle oranlandığında sinovyumda daha zengin olarak görülmesi RA açısından karakteristik bir bulgu olarak gösterilmiştir (54). Sonuç olarak, T lenfosit bağımlı inflamasyon sürecinde, T lenfositlerce üretilen lenfokinlerin analizi düşük düzeyde bir T lenfosit katılımını göstermektedir (55).

Romatoid sinovyum; aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlarca salgılanan çok sayıda ürünlerin varlığı ile karakterizedir. Bu sitokin ve kemokinlerin

lokal üretimini RA'in pek çok klinik ve patolojik bulgularından sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Bu sitokin ve kemokin aktivitesi; sinovyal doku inflamasyonu , sinovyal proliferasyon, kıkırdak ve kemik hasarı gibi romatoid sinovitin pek çok özelliğinin yanında RA'in sistemik bulgularından da sorumlu olduğu görülmektedir (56).

RA hastalarında; sitokin(interlökin-12, 15, 18, ve 23) eksprese eden miyeloid hücreler ve plazmositik derdritik hücreler, sınıf 2 HLA molekülleri ve T lenfosit aktivasyonu ve antijen prezentasyonu için gerekli olan kostimülatör hücrelerden zengin olan sinovyal doku mevcuttur (57). Bundan dolayı T lenfositlere antijen sunumunu bloke etmek için abatacept'in kullanılması (CD 28 in CD80 ve 86 ile etkileşimini engelleyerek) RA hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Konvansiyonel olarak RA hastalarında, hastalığın tip 1 T helper hücreler tarafından düzenlendiği kabul edilse de dikkatler artan bir şekilde interlökin-17A, 17F, 21, 22 ve tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üreten tip 17 helper T hücreleri (Th17), alt tipine odaklanmıştır (58). Makrofaj ve dendritik hücrelerden meydana gelen transforming growth faktörü  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 6, 21, ve 23 T helper (Th) 17 farklılaşmasını artırır ve regülatuar T hücre farklılaşmasını baskılayacak ortam sağlar, bu T lenfosit hemostazı anti-inflamatuar olarak işlev görmektedir. TNF- $\alpha$  ile sinerjistik olarak fibroblast ve kondrosit aktivasyonuna sebep olan interlökin- 17a , son yıllarda klinik çalışmalarda hedef alınmıştır (59). RA hastalarının dokularında görülen regülatuar T hücrelerinin kısıtlı fonksiyonel kapasiteleri olduğu görülmektedir (60). Th17 ve regülatuar T hücreleri arasındaki bu dengesizlik , regülatuar T hücre aktivitesini baskılayan lokal TNF- $\alpha$  etkisini yansıtmaktadır (61). B lenfositlerin kronik inflamatuvar sürece önemli katkıda bulunduğu , bi B lenfosit göstergesi olan CD20'ye karşı moloklonal antikor tedaisinin (Rituximab); B hücre sayısının ve serum romatoid faktör düzeylerinin hızla azalması ile inflamasyon belirti ve buğularının kısmen iyileşmesinin gözlenmesi ile bir kez daha vurgulanmıştır (62).

Makrofajlar, sinovitin merkezinde yer alan hücrelerdendir ve klinik olarak efektif biyolojik ajanlar ile sinoviyumdaki makrofaj infiltrasyonu azaltılabilir (63). Makrofajlar, sitokin salgılayarak ( TNF-  $\alpha$ , IL-1, 6, 12, 15, 18 ve 23), oksijen radikalleri, nitrojen radikalleri, prostanoidler, fagositoz ve antijen prezentasyonu



aracılığı ile faaliyet gösterirler. Makrofajlar; bakteri, virüs vb gibi patojen ilişkili molekülleri tanıtmak ile görevli olan, toll-like reseptörler (TLRs) ve nükleotid-binding reseptörler (NOD-like reseptörler- NLRs) ile aktive olmaktadır (64). Aynı zamanda makrofaj aktivasyonunda bazı sitokinlerin de denetimi bulunmaktadır.

Nötrofiller; prostoglandin, proteazlar ve reaktif oksijen radikalleri sentezleyerek sinovite katkı sağlamaktadırlar (65). Lokal üretilen kemokinler, kemotaktik aktiviteli sitokinler yanında lökotrien B4 gibi inflamatuvar mediyatörler ve komplean aktivasyon ürünleri de nötrofilleri sinoviyuma çekebilir. Son olarak üretilen prostoglandin E2 de vazodilatasyon ile inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü kolaylaştırmaktadır (56).

Kemik ve kıkırdak harabiyetinin mekanizması kesin olarak aydınlatılmamıştır. Sinovyal sıvıda, kıkırdan harabiyeti oluşturma potansiyeli olan bir takım enzimler bulunmasına rağmen çoğu kez erozyon, inflame sinovyum veya pannus bitişğinde başlar ve giderek eklem kıkırdağını da içine alacak şekilde genişler (56).

RA patolojisi hastalık süresince değişir. En erken lezyonlar, bilinmeyen bir uyarıyla başlatılan ve sinovyumda non spesifik mononükleer hücre birikimi şeklindedir. IL-1B , TNF-  $\alpha$ , IL-6 gibi makrofaj kaynaklı sitokinlerin artışı bu hücrelerin aktivitesine işaret eder (56). CD4+T hücrelerin, B lenfositlerin olaya dahil olması ve sitokin kaskadının başlaması ile süreç ilerler.

### **2.1.3.2.Otoantikolarlar**

Romatoid faktör (RF), RA tanısında klasik otoantikör olarak kabul edilmektedir. Immünglobulin G (Ig G) Fc parçasınakarşı gelişen IgM ve IgA yapısında olan romatoid faktörler anahtar patolojik belirteçlerdir. Giderek artan öneme sahip olan sitriline peptide karşı gelişen antikör (anti-CCP) da otoantikörler arasında bulunmaktadır. Hepsinde olmamak ile beraber anti-CCP pozitif hastaların büyük çoğunluğunda RF de pozitif olmaktadır. Anti-CCP, tanı için daha spesifik ve sensitif olarak görülmek ile birlikte progresif eklem harabiyeti açısından kötü prognoz göstergesi olarak daha değerli olduğu gösterilmiştir (66).

Devam eden çalışmalar, farklı hasta alt gruplarında ve hastalık evrelerinde spesifik antikörlerin saptanmasını amaçlamaktadır. RA hastalarının %50-80 kadarında RF, anti-CCP veya her ikisinin de pozitifliği bulunmaktadır. Antikör cevabı, hastalığın erken ve geç dönemleri göz önüne alındığında zaman içerisinde geniş değişkenlik göstermektedir (67). Hayvan modellerinde ve in vivo yapılan çalışmalarında elde edilen kanıtlar anti-CCP artrit induksiyonu için patojenik olduğu gösterilmiştir (68).

Klinik çalışmalarda elde edilen veriler; RA hastalarında RF ve anti-CCP pozitifliği olan hastalar ile antikör-negatif hastalar arasında farklılıklar olduğunu bizlere göstermiştir. Örneğin, histolojik olarak anti-CCP pozitif olan hastalarda sinovyal dokularda daha fazla lenfosit hakimiyeti olduğu gösterilmiş buna karşın anti-CCP negatif RA hastalarında artmış fibrozis ve artmış sinovyal çizgi kalınlaşması olduğu bildirilmiştir (69). Yine yapılan çalışmalarda anti-CCP pozitifliğinin artmış eklem harabiyeti ve düşük remisyon oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70).

#### **2.1.4. Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri**

The American College of Rheumatology (ACR) 1987 kriterleri (71) (tablo 1) , RA hastalarında erken inflamatuvar artrit sınıflamak için düşük spesifite ve sensitiviteye sahiptir (72). İlerleyen dönemlerde RA'e ilerleyebilecek olan erken artritli olguları tanımlamakta yetersiz kalmıştır (73). Bunun üzerine prospektif gözlemsel çalışmalar eşliğinde erken artrit olgularını tanımlamak üzere yeni bir sınıflandırma ortaya koyulmuştur.

Karışıklıklar ve elde edilen verilen sonucu olan gelişmelerin sonucunda ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) yeni bir sınıflama sistemi ortaya koydular (74) (tablo 2).

**Tablo-1: ACR 1987 Kriterleri**

<b>ACR 1987 Kriterleri</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Sabah katılığı (en az 1 saat süren)</li><li>2. 3 veya daha fazla eklemden artrit</li><li>3. Simetrik artrit</li><li>4. El eklemlerinde artrit (en az bir şiş eklem)</li><li>5. Romatoid nodül</li><li>6. Serum romatoid faktör</li><li>7. Radyolojik değişiklikler (erozyon)</li></ol>
<p>Kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması gerekmektedir. 1-4 arası kriterlerin en az 6 haftadır devam etmesi gerekmektedir</p>

**Tablo-2: ACR/EULAR 2010 KRİTERLERİ**

<b>ACR/EULAR 2010 KRİTERLERİ</b>	
1. Eklem tutulumu (0-5)	
1 adet orta veya büyük (0)	
2-10 adet orta veya büyük eklem (1)	
1-3 adet küçük eklem (2)	
4-10 adet küçük eklem (3)	
10'dan daha fazla küçük eklem(5)	
2. Seroloji (0-3)	
RF ve anti-CCP negatifliği (0)	
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif anti-CCP (2)	
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif anti-CCP(3)	
3. Akut faz reaktanları (0-1)	
Normal CRP ve normal ESR(eritrosit sedimentasyon hızı)	
Anormal CRP veya anormal ESR	
4. Semptomların süresi (0-1)	
6 haftadan daha az (0)	
6 hafta veya daha fazla (1)	
Puanlamalar parantez içerisinde gösterilmiştir. RA için değerlendirmeden 6 ve üzerinde puan alınmalıdır.	

## **2.2 RA ve Kardiyovasküler Hastalık Riski**

### **2.2.1.Romatoid Artrit Kliniği**

#### **2.2.1.1.Eklem Bulguları**

RA sinovyal eklemlerin herhangi birini tutabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal eklem (MKP), proksimalinterfalangeal eklem (PIP) ve metatarsfalangeal eklem (MTP) başta olmak üzere el bilekleri, ayak

bilekleri, kalça ve omuz eklemlerini tutmaktadır. Erken tanı ve tedavi tutulan eklem sayısının azalmasına yardımcı olur. Daha az sıklıkla geç dönemde temporomandibular, krikoaritenoid ve sternoklaviküler eklemleri tutabilir. Aynı zamanda RA hastaları osteoporoz açısından risk altında olup erken tanı ve tedavi açısından akılda bulundurulmalıdır.

Eller asıl tutulum bölgesidir ve RA'nın neden olduğu sakatlıkların önemli bir oranı ellerdeki hasara ve fonksiyon kaybına bağlıdır. Tipik olarak hastalık PIP ve MKP eklemlerinde şişlik ile başlar. Distal interfalanfeal (DIP) eklemlerde tutulum RA tanısından uzaklaştırarak , olası diğer tanıları akla getirmelidir. İleri dönem hastalarda görülen ulnar deviasyon ve kuğu boynu deformiteleri PIP hiperekstansiyonunu göstermektedir. MKP'lerin hiperekstansiyonu ile düğme deformitesi ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak hastalık aktif olmaya devame ederse el fonksiyonu zamanla bozulacaktır.

Ayaklar, özellikle MTP'ler RA hastalarının erken dönmlerinde tutulmaktadır. Ayak parmaklarının subluksasyonu göz ardı edilmeyecek derecede sık görülmektedir.

El bilek eklemleri RA'lı hastaların çoğunda tutulur. Radyal deviasyon kuraldır ve ciddi tutulum olan hastalarda volar subluksasyon gelişebilir.

Büyük eklemlerden; dizlerin, ayak bileklerinin, dirseklerinin, kalçaların ve omuzların tutulumu sıktır. Karakteristik olarak tüm eklem yüzeyi simetrik bir tarzda etkilenir. Diz tutulumu olan hastalarda hem medial hem de lateral komponentlerin her ikisinde de ciddi daralma olur. Herhangi bir eklem etrafında sinovyal kist oluşabilir. Diz eklemi bunun için en iyi örnektir.

Özetle , sinovyal dokunun olduğu her yerde RA problemlere neden olabilir.(75)

### **2.2.1.2.Eklem Dışı Bulguları**

RA sadece eklem tutulumu ile giden bir hastalık olmayıp eklem dışı bulguları da hastalarda yaygın morbidite sebepleri arasında yer almaktadır. Cilt tutulumu olan hastalarda subkutan nodüller bulunabilir, az da olsa dijital enfarktalar da görülebilmektedir. Kardiyak direkt tutulum nadir olmak ile birlikte, kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ve morbidite artışı vardır. Perikardiyal efüzyon siktir ancak genellikle asemptomatiktir, nadiren fibrinöz perikardite neden olabilir. Akciğer tutulumu; plevral efüzyon, romatoid nodüller ve parankimal akciğer hastalığını içermektedir. Yaygın interstisyel fibrozis oluşabilir ve ilerleyici nefes darlığı ile birlikte radyografide bal peteği görünümü oluşabilir. Göz tutulumunda görülen en sık sekonder bulgusu Sjögren sendromuna bağlı olarak görülen keratokonjonktivitis siccadır, sklerit bazı hastalarda ortaya çıkabilir ve çok nadir olarak perforasyona kadar ilerleyebilir. Nörolojik tutulum açısından karpal tünel sendromuna bağlı olarak periferik sinir tuzağı sık olarak görülmektedir(75) .

### **2.2.2.RA ve Kardiyovasküler Hastalık**

RA'de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı uzun zamandır bilinmektedir. Avrupa romatoloji rehberlerinde kardiyovasküler risk artışının göz önünde bulundurulmasının önemli olduğu, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve bu şekilde kardiyovasküler risk artışının önüne geçilebileceği vurgulanmıştır (76).

Metabolik sendrom(MS); kardiyovasküler risk faktörlerinin (obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon) birleşimi olarak kabul edilmektedir (24). MS'un aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini 3 kat artırdığı ve artmış kardiyovasküler mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (25) . Birçok çalışmada metabolik sendrom patogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar RA hastalarında en önemli mortalite sebebi olup, akut miyokard enfarktüsü bu hastalarda 4 kata varan oranda daha fazla görülmektedir (26) (27). Kardiyovasküler hastalıkların arttığı bir inflamatuvar süreçte metabolik sendrom prevalansının da artmış olması sürpriz olarak

görülmemelidir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında metabolik sendrom prevalansının anlamlı olarak kontrol grubuna göre RA'lı hastalarda 1,24 kat artmış olduğu görülmüştür (28).

### **2.2.3.Miyokinler**

#### **2.2.3.1.Miyokinlere Genel Bakış**

Miyokinlerin; Kas dokusu ile yağ doku, karaciğer, pankreas arasında bağlantıyı düzenleyen; hücrelerden salınması kontraksiyonla düzenlenen maddeler olduğu kabul edilmektedir (77). Son zamanlarda yapılmış olan araştırmaların sonucunda salınımı kontraksiyonla düzenlenmekte olan bazı miyokinler bulunmuştur;ANGPTL4, BDNF,FGF-21,IL-6,IL 15,irisin, VEGF. Bildirilmiş olan miyokinlerin bir kısmı iskelet kası biyopsilerinde mRNA verileriyle ortaya çıkartılmıştır. Örneğin,BDNF düzeylerinin;egzersiz sonrası serum düzeyleri saptanırken; dinlenim halinde bazal düzeyleri serumda saptanmaz (78).

Miyokin'i tanımlamak için iskelet kas hücresi tanımından ziyade iskelet kas dokusundan sentezlenen protein tanımı daha çok kabul görmektedir. İskelet kasında mRNA ekspresyonu ya da protein lizatların immun tanınması ile birlikte oluşan gen ekspresyonu mevcut miyokinlerin tanımlanmasındaki başlangıcı oluşturmaktadır. İskelet kası biyopsilerindeki tek sorun miyokinlerin gen ekspresyonu ya da protein seviyelerinden başka bağ doku, kapiller ve sinir hücrelerinin farklı bölgelerinde rastlanmasıdır. Bu nedenle satelit hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve motor nöronlar değerlendirilmeye alınmıştır. İskelet kasın hücrelerinde kodlanmış protein yapı tespit edildikten sonra gen ekspresyonunun tanımlanması gerekmektedir. Teknolojideki yeni gelişmeler, yeni çalışmalar ve analizler iskelet kasının sekresyon yapan bölümünün kalitatif ve kantitatif analizine imkan vermiştir. Bu yaklaşımlar miyokinlerin hızlar tarif edilmesini ve listelerinin genişlemesi sağlamıştır (79).

Youn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; insülin stimülasyonu ve TNF-a tedavisi neticesinde sıçan iskelet kasından miyokin sekresyonu ve düzenlenmesi değerlendirilmiştir (80). Hittel ve arkadaşları iskelet kasını sağlıklı obez ve obez

olmayan kadınlarda karşılaştırmışlar; bu çalışmalarda iskelet kasından salgılanan yüzlerce protein bulunmuş, bu proteinlerin bir kısmının salgılanmasının insülin ve TNF- $\alpha$  aracılığı ile düzenlendiği gösterilmiştir . Aynı şekilde yapılan tüm çalışmalar iskelet kası hücrelerinin de adipositlere benzer şekilde salgı hücreleri olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar sonucunda miyokinler; enerji metabolizmasını, anjiogenez regülasyonu ve miyogenez gibi katkıda buldukları olayların durumuna göre gruplandırılırlar (81). Matthews ve arkadaşlarının çalışmasında ratlara rekombinant BDNF tedavisi verilmesi sonrası; iskelet kası hücrelerinin otokrin etkiyle yağ asidi oksidasyonunun olduğu hücrelerde AMPK ve ACC fosforilasyonuna yol açarak yağ asidi oksidasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir (78).

### **2.2.3.2.İrisin**

İrisin Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, koaktivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) aktivasyonuna yanıt olarak beyaz yağ dokusundan sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur. Gerçekten insan ve farelerde endurans egzersizleri sonrası irisin konsantrasyonları anlamlı şekilde artar. İrisinin total enerji tüketimini ve yaşam beklentisini arttırdığı, vücut ağırlığını azalttığı ve bu şekilde obezite ve insülin rezistansını azalttığı düşünülmektedir (13).

İrisin beyaz yağ hücrelerinin oksijen tüketimini ve termogenezisini aktive edebilir (14) ve bu artış gıda alımı ve aktiviteden bağımsızdır. Bostro ve ark. ları yüksek yağlı diyetle beslenen farelere irisin enjeksiyonu sonrasında total vücut enerji kullanımında artış ve obezitede azalma saptamışlardır (14). İnsan çalışmalarında serum irisin düzeylerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri ile negatif korele olduğu ve Tip II diyabetik bireylerde daha düşük olduğu da bildirilmiştir(15) (16). İlginç şekilde son zamanlarda irisinin aynı zamanda bir adipokin de olduğu gösterilmiştir (17).



Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 alpha/fibronectin type III domain-containing protein 5 (PGC-1a/FNDC5)/irisin aksının metabolizma ve enerji homeostazisindeki yeri keşfedilmiş olmasına karşın insanlarda ve klinik hastalıklardaki rolü hala net değildir (18).

İrisinin kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki durumunu ve üremiye bağlı enerji tüketiminin düzenlenmesine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada irisin düzeyleri normallerden daha düşük bulunmuştur (19). Yine bu çalışmada irisin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiş ve KBY hastalarındaki anormal enerji tüketimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. İrisinin HDL ile olan bu ilişkisinden yola çıkarak kolesterol metabolizması, metabolik sendrom (MS) ve kardiyovasküler risk ile ilişkisinin değerlendirilmesi klinik hastalıklardaki rolünün anlaşılmasına yardımcı olabilir.

### **2.2.3.3. IL-6**

Kas ve yağ dokusundan salınmaktadır ve bu iki doku üzerinde de potansiyel rolü mevcut olduğundan adipomiyokinler için iyi bir örnektir. Egzersizin süresi ile orantılı bir şekilde akut egzersizde, IL-6 seviyeleri yükselir (82), egzersiz bittikten sonra ise düşer (83). Bununla birlikte vücut yağ içerişi ile doğru orantılı olarak adipoz dokudan; yağ oranı yükseldikçe plazma IL-6 düzeyi yükselir (84). Vücut yağ dokusunun artması ile orantılı olarak insülin direnci geliştiğinde adipositlerden salınımı artar (20). Obez insanlarda vücut kitle endeksi arttıkça IL-6 seviyeleri artar (85) ve tip 2 DM ile ilişkilidir (86). Obez hastalarda uygulanmakta olan ve vücut kitle indeksinde azalmaya yol açan bariatrik cerrahi sonrasında IL-6 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (87). obezite ve insülin direnci gelişimine yol açtığı bildirilmiş olan IKK Beta ve NF-kappa B sinyal yolları tarafından IL-6 ekspresyonunun artırıldığı bilinmektedir (88). Buna ek olarak in vitro çalışmalarda IL-6'nın hepatosit ve adipositlerde insülin direncini arttırdığı görülmüştür (20).

İn vitro çalışmalarda yüksek doz IL-6 verilmesi sonrasında iskelet kasında insülin rezistansının arttığı bildirilmiştir (89) ancak buna ters olarak egzersiz ile birlikte IL-6 düzeylerinin yükselip, insülin direncinin azaldığı da bildirilmektedir.

Eldeki bazı verilen, IL-6'nın sistemik etkilerinin de mevcut olduğu yönündedir. Farelerde, IL-6 bozulmuş glukoz intoleransına ve geç başlangıçlı obeziteye sebep olmaktadır (90) .

Sonuç olarak kontraksiyon ile birlikte iskelet kasından IL-6 salınmaktadır. IL-6 salgılanması –özellikle egzersiz ile ilişkili olarak- akut dönemde insülin duyarlılığını artırarak kaslarda glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırıcı etkileri görülmektedir. Adipoz dokudan salınan IL-6 ise kronik dönemde insülin direncini tam tersine artırmaktadır. Mevcut çalışmalara ek olarak Weigert ve arkadaşları IL-6'nın hedef doku üzerindeki etkilerinin farklı olduğunu öne sürmüştür. Karaciğer, yağ dokusu gibi enerji depolayan dokularda insülin direncini artırırken; iskelet kası gibi enerji kullanan dokularda insülin duyarlılığını arttırdığını öne sürmüştür (91).

#### **2.2.3.4. IL -8**

Monositlerin makrofajlara transformasyonuna yardımcı olan, obez hastalarda yükselebilen ve kardiyovasküler hastalıklara karşı duyarlılığı artırdığı bildirilen, aterojenik özellikle bir interlökindir. Enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktadır. TNF-  $\alpha$  ve IL-1 tarafından indüklenerek salınımı artar. İmmün yanıtta inflamasyon alanına nötrofil kemotaksisinde görevlidir ve lizozomal enzim salınımını artırmaktadır (92).

#### **2.2.3.5. VEGF**

Vasküler permeabilite faktörü(VPF) olarak da adlandırılan, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), orijinal endotelial spesifik mitojen olarak tanımlanmıştır (93). VEGF, tümör hücreleri (94), makrofajlar (95), keratinositler (96) , renal mezenşimal hücreler (97) ve trombositler (98) de dahil olmak üzere birçok hücre tarafından üretilmektedir. VEGF'nin etkileri sadece vasküler sistem ile sınırlı değildir, ve fizyolojik olarak kemik formasyonu (99), hematopoez (100) ve yara

iyileşmesinde (101) de rol oynamaktadır. Bu vücuttaki bu temel etkilerinden dolayı anti-VEGF tedavi stratejileri kanser tedavileri de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Çalışmaya alınan hastalar:

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi-Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran **2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma kriterlerini**(29,30) karşılayan ardışık RA hastaları dahil edildi. Örneklem büyüklüğü tip 1 hata 0.05 ve tip 2 hata %80 kabul edilerek hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesabı MedCalc hazır programında ‘sampling comparison of two means’ yöntemi ile ‘Decrease in iris in patients with chronic kidney disease’(16) makalesindeki veriler kullanılarak yapılmıştır. Bu şekilde RA ve sağlıklı kontrol olarak belirlenen gruplara en az 45 kişinin alınmasının yeterli olduğu bulundu.

*Sağlıklı kontrol grubu:* Çalışmaya hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 49 sağlıklı kontrol alındı.

#### ***Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri***

1-2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma kriterlerine göre RA olarak sınıflandırılan 18-62 yaş arasında ve vücut kitle indeksi 18.5-35 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar

2- Kontrol: Yaş, cins ve vücut kitle indeksi uyumlu bilinen herhangi bir komorbiditesi olmayan sağlıklı kişiler

#### ***Dışlama Kriterleri:***

Hem RA hem de sağlıklı kontrol grubu için:

1- Kontrolsüz hipertansiyonu,

2- Böbrek yetmezliği (glomerular filtrasyon hızı <60 ml/dak),

3-Diabetes mellitus

4- Ciddi hiperlipidemi (total kolesterol .300 mg/dL; trigliserit .400 mg/dL) öyküsü olanlar veya lipid düşürücü ilaç kullananlar

5- Obezite (Vucut kitle indeksi >35) olan

6- Koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği

7- Serebrovasküler hastalık öyküsü

8- Karaciğer fonksiyon bozukluğu

9- Gebeliği olan hastalar

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onam alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (Etik kurul onam numarası:29/2014). Çalışmaya uygun tüm hastalar ve kontrollere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı.Bu çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sağlıklı kontroller yapılandırılmış bir anket formu ile değerlendirilmiştir. Söz konusu form kullanılarak aşağıdaki veriler toplanmıştır:

- Sosyo-ekonomik ve demografik veriler (yaş, cinsiyet, sosyal güvence, medeni hal, çalışma durumu, eğitim seviyesi vb)
- Sağlıkla ilgili davranışlar (sigara, alkol tüketimi vb)
- Semptom başlangıç yaşı
- Tanı yaşı
- Ko-morbid hastalık varlığı
- Geçmiş ve mevcut tedaviler.

Yüz yüze yapılan görüşmeyi takiben tüm hasta ve kontrollerin sistemik muayeneleri ve RA'li hastalarda eklem muayeneleri kaydedildi.

Muayene sonrası tüm hastaların Disease Activity Score-28 (DAS-28) hesaplaması ve geçen ay için hastanın global hastalık değerlendirmesi yapıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun kardiyovasküler risk uyumunun karşılaştırılması amaçlı muayene sonrasında karotis intima media çapı ölçümü ultrasonografi

eşliğinde deneyimli uzman radyoloji hekimince yapılmış ve ortalama kalınlıklar not edilmiştir.

### **3.2. Laboratuvar analizleri:**

Tüm hastalardan sabah açlığı ile 08.00 ve 10.00 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi.Serum irisin, VEGF, IL-8 ve IL-6 düzeyleri ticari olarak bulunabilecek enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak, üreticinin önerileri takip edilerek çalışıldı.

### **3.3. İstatistiksel analizler**

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 hazır paket programı yardımıyla yapılmıştır.Kontrol grubu verilerinin normal dağılmadığı görüldüğünden tüm süreklideğişkenlere ait özet veriler median (minimum-maksimum) olarak verildi. Aynı nedenlegruplar arası karşılaştırmalarda non-parametrik test istatistikleri kullanıldı. Sürekli değişkenlermedian, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilecektir.Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi, post hocanaliz için Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analiz yöntemleri kullanıldı.Gruplar arasında fark saptanacak olursa tek veya çok değişkenli regresyon analizleri ile bu farklılık üzerinde etkili olabilecek klinik, demografik ve laboratuvar değişkenlerin ortaya konulmasına çalışıldı.P değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya tek merkezli olarak, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Hastanesinden toplam 84 RA hastası ve 50 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrollerin demografik verileri tablo 3’te özetlenmiştir.

Yapılan analizlerde, RA ve kontroller arasında; yaş ( $P=0,298$ ), cinsiyet ( $P=0,567$ ) ve VKİ ( $P=0,200$ ) fark saptanmadı. Eğitim süresi ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubunda yüksek saptandı.

RA ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri, tablo 4’te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	<b>RA hastaları (n=84)</b>	<b>Kontrol (n=50)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş, Median (min-maks)</b>	51.0 (22-72)	49 (36-72)	0,298
<b>Cinsiyet, Kadın/Erkek</b>	72/12	41/9	0.567
<b>Eğitim süresi (yıl), Median (min- maks)</b>	<b>5 (0-15)</b>	<b>11 (0-16)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>VKİ(kg / m<sup>2</sup>),Median (min- maks)</b>	27,55 (18,20- 34,30)	27,00 (18,70- 33,20)	0.200

**Tablo 4:** Hasta ve kontrollerin laboratuvar değerleri

	<b>RA hastaları (n=84)</b>	<b>Kontrol (n=50)</b>	<b>P</b>
AKŞ(mg/dl) , Median (min-maks)	<b>97 (75-123)</b>	<b>95,50 (78-110)</b>	<b>0.039</b>
HBA1C(%), Median (min-maks)	5,4 (3,6-6,4)	5,2 (4-6,3)	0.146
HOMA-IR, Median (min-maks)	2,25 (,81-7,19)	2,625 (0,99-7,47)	0.723
Hb(g/dl), Median (min-maks)	13 (9,9-16,2)	13,45 (10,1-15,8)	0.092
TBK, Median (min- maks)	<b>8,24 (3,48-15,5)</b>	<b>6,71 (2,61-9,91)</b>	<b>&lt;0.001</b>
PLT, Median (min- maks)	<b>304 (124-530)</b>	<b>267,5 (127-486)</b>	<b>0.008</b>
Trigliserit(mg/dL), Median (min-maks)	97 (270-40)	101 (40-289)	0.826
Total kolesterol (mg/dL), Median (min-maks)	206 (410-114)	204 (131-315)	0.596
Kreatinin (mg/dL), Median (min-maks)	0,67 (0,51-1,19)	0,675 (0,51-1,06)	0.083

AKŞ değerlerinde anlamlı farklılık bulunmasına rağmen ( $P=0,0399$ ), insülin direncini gösteren HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı ) indeksi için gruplar anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=0.723$ ).

Hb(Hemoglobin) için gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup ( $P=0.092$ ), TBK (total beyaz küre) ( $P<0,001$ ) ve PLT(platelet-trombosit) ( $P=0.008$ ) sayılarında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Trigliserit( $P=0.826$ ), total



kolesterol( $P=0.596$ ) ve kreatin( $P=0,083$ ) değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

RA hastalarının hastalık ile ilişkili aktivite ve fonksiyonları değerlendirildi. DAS-28 (Disease Activity Score) sonuçları, hastaların kullandığı ilaçlar ve ay olarak hastalık süreleri Tablo 5'te gösterildi.

**Tablo 5:** Hastalık ile ilgili değerler

	<b>RA (n=84)</b>
<b>Hassas Eklem Sayısı, Median (min-maks)</b>	1 (0-21)
<b>Şiş Eklem Sayısı, Median (min-maks)</b>	1 (0-21)
<b>Hastalık Süresi (Ay), Median (min-maks)</b>	48 (2-360)
<b>Hasta Global, Median (min-maks)</b>	30 (0-100)
<b>Hasta Ağrı, Median (min-maks)</b>	20 (0-100)
<b>Das28, Median (min-maks)</b>	3,3 (0,91-7,91)
<b>Crp, Median (min-maks)</b>	0,53 (0,04-8,75)
<b>NSAİD, n (%)</b>	40/84 (47)
<b>Kortikosteroid, n (%)</b>	14 (16,7)
<b>Metotrexate, n (%)</b>	40 (47,6)
<b>Leflunomid, n (%)</b>	19 (22,6)
<b>Salazopryn, n (%)</b>	14 (16,7)
<b>Hidroksiklorokin, n (%)</b>	18 (21,4)
<b>Azatiopürin, n (%)</b>	1 (1,2)

Hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılan değerler tablo 5'te gösterilmiştir. Beklenildiği üzere, serum CRP ( $P<0.001$ ) ve ESH ( $P<0.001$ ) değerleri ; RA hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca diğer başta irisin ( $P<0.001$ ) olmak üzere, IL-6 ( $P=0.007$ ), IL-8 ( $P=0.004$ ) ve VEGFR2( $P=0.001$ ) düzeyleri de RA ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak

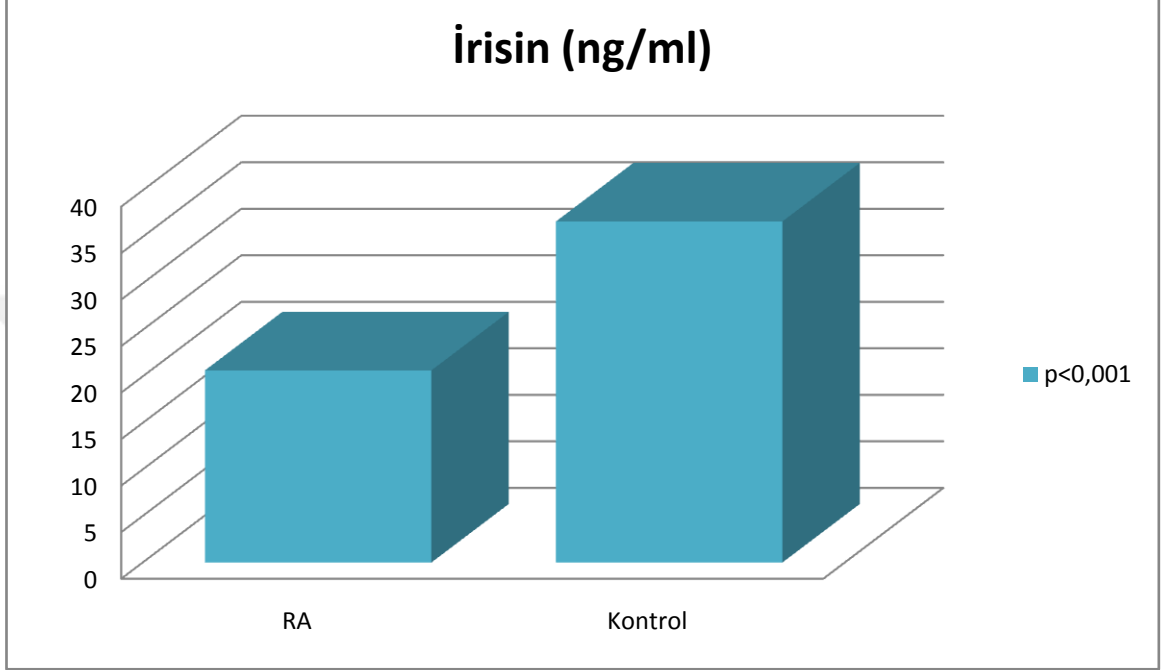
farklı saptandı. Karotis intima-media kalınlığı, RA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark göstermedi ( $P=0.216$ )

**Tablo 6:** Hasta ve kontrollerin karşılaştırmalı değerleri

	<b>RA hastaları (n=84)</b>	<b>Kontrol (n=50)</b>	<b>P</b>
<b>Irisin(ng/mL), Median (min- maks)</b>	<b>20,65 (16,94- 99,35)</b>	<b>36,66 (18,37- 84,70)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Il-6 (pg/mL), Median (min- maks)</b>	<b>1,5555 (0,87- 72,65)</b>	<b>1,28 (0,89-3,24)</b>	<b>0.007</b>
<b>IL-8 (pg/mL), Median (min- maks)</b>	<b>6,685 (2,97-24,29)</b>	<b>4,8 (2,73-31,11)</b>	<b>0.004</b>
<b>CRP(mg/dl), Median (min- maks)</b>	<b>0,53 (0,04-8,75)</b>	<b>0,175 (0,01-0,89)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>ESH(mm), Median (min- maks)</b>	<b>24 (3-87)</b>	<b>12,50 (4-34)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>VEGFR-2, Median (min- maks)</b>	<b>60,45 (243,70- 12430)</b>	<b>8003 (207,5- 12150)</b>	<b>0.001</b>
<b>KİMK, Median (min-maks)</b>	<b>0,715 (0,48-1,05)</b>	<b>0,69 (0,48-0,84)</b>	<b>0.216</b>

\*KİMK: karotis intima media kalınlığı

İrisinin; kontrol grubundaki düzeyleri, RA hastalarındaki düzeylere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.(Şekil-1)



Şekil-1 RA ve Kontrol Hastalarında Serum İrisin Düzeyi

## 5.TARTIŞMA

Bir yaşam tarzı hastalığı olarak nitelendirilen obezite; kardiyovasküler hastalıklar (102), insülin direnci (103), hipertansiyon ve kanser riskinde artışa neden olarak, insan sağlığına negatif yönde etki eden bir durum olarak çalışmalarda gösterilmiştir. Fiziksel egzersizin, obezite ve insülin direnci de dahil olmak üzere memelilerde bir çok sağlık sorununu önlemede faydalı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda egzersizin karaciğer, beyin yağ dokusu ve kalp başta olmak üzere birçok organda yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Egzersiz, iskelet kası aracılığı ile diğer organlara etki etmektedir (104). Bazı sitokin ve hormonal ilişkili peptidleri salgıladığının gösterilmesinden sonra, iskelet kası metabolik olarak aktif bir sekreter organ olarak tanımlanmıştır (105). Bu sekrete edilen moleküller, egzersizin faydalı etkilerini göstermesinde etkili olabilirler. Erken çalışmalarda, araştırmacılar bu salgılanan endokrin, otokrin ve parakrin etkileri olan sekresyonları 'miyokin' olarak tanımlamışlardır (106).

İrisin, ilk olarak egzersiz sonrası iskelet kasından salgılandığı ortaya çıkartılan yakın zamanda tanımlanmış bir hormondur. İrisinin, fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) gen ürünü olan proteinin ekstrasellüler kısmının kesilerek sekrete edildiği gösterilmiştir (14). FNDC5, PPAR  $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$  (PGC1- $\alpha$ )'in hedef proteinlerinden birisidir (14). Bostrom ve arkadaşları iskelet kasından PGC1- $\alpha$  sekresyonun, FNDC5 ekspresyon artışını stimüle ettiğini göstermişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda, irisinin sadece bir miyokin olmadığı aynı zamanda bir adipokin olduğu gösterilmiştir (17). Başka bir çalışmada irisinin iskelet kası yakınındaki adipoz dokudan salgılandığı belirtilmiştir (16).

Beyaz (WAT) veya kahverengi yağ dokusu (BAT) olarak ikiye ayrılan yağ dokusunun farklı fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. WAT'ın trigliserit depolanması, BAT'ın ise enerji açığa çıkarma ve ısı üretiminden sorumlu olduğu gösterilmiştir (107). BAT aktivitesinin stimülasyonunun obezite ve insülin direnci gibi metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (108).

Mevcut bilgiler eşliğinde, irisinin obezite ve insülin rezistansı gibi metabolik hastalıklara karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür. İrisin Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, koaktivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) aktivasyonuna yanıt olarak

beyaz yağ dokusundan sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur. Gerçekten insan ve farelerde endurans egzersizleri sonrası irisin konsantrasyonları anlamlı şekilde artar. İrisinin total enerji tüketimini ve yaşam beklentisini arttırdığı, vücut ağırlığını azalttığı ve bu şekilde obezite ve insulin rezistansını azalttığı düşünülmektedir (13).

İrisin beyaz yağ hücrelerinin oksijen tüketimini ve termogenesisini aktive edebilir (14) ve bu artış gıda alımı ve aktiviteden bağımsızdır. Bostro ve ark. ları yüksek yağlı diyetle beslenen farelere irisin enjeksiyonu sonrasında total vücut enerji kullanımında artış ve obezitede azalma saptamışlardır (14). İnsan çalışmalarında serum irisin düzeylerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri ile negatif korele olduğu ve Tip II diyabetik bireylerde daha düşük olduğu da bildirilmiştir(15) (16).

Çalışmamızda, irisin RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $P<0,001$ ). Çalışmamıza başlangıç amacımızda belirttiğimiz, kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom sıklığının arttığı bir hastalık olan RA'de irisin başta olmak üzere; miyokin ve adipomiyokinler vücut kitle indeksi ve lipid profilindeki değişim ile kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği hipotezimiz, elde ettiğimiz veriler ile doğrulanmış gibi görünmektedir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; hastaların egzersiz düzeylerinin ve beslenme alışkanlıklarını analiz edilen parametrelerin olmaması, hasta ve kontrol grubu arasındaki yaşam tarzı farklılıklarının tam olarak belirlenememesidir.

Sonuç olarak RA hastalarında kardiyovasküler risk artışından adipo-miyokin olarak irisin ve IL-8 sorumlu olabilir. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varmadan önce; daha geniş örneklem boyutuna sahip, kardiyovasküler hastalık varlığının gösterildiği ve prospektif çalışmaların gerekli olduğu açıktır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Daha önceden RA hastalarında adipomiyokinlerin değerlendirilmesi üzerine bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. İlk olarak yapılmış olan, çalışmamızda RA hastalarında irisin, IL-8, VEGFR2 düzeylerinin anlamlı olarak farklı saptanması bu konu üzerine yapılacak ileri araştırmalar için umut vaad etmektedir.

Hastalık risk artışı ve adipomiyokin düzeyi ilişkilerinin daha yakından irdelenmesi açısından egzersiz, beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzı gibi parametrelerinin de dahil edildiği geniş örneklem grubunun hedeflendiği prospektif bir çalışmalara önayak olması açısından sonuçlarımızın anlamlı çıkması önemli bir imkan sağlamaktadır. Bu şekilde bir çalışma ile RA hastalarındaki kardiyovasküler hastalık ve adipomiyokin düzeyi arasındaki ilişki düzeylerinin daha ileri düzeyde değerlendirilebilmesi açısından yol gösterici olabilir.

## ÖZET

### **Romatoid Artrit Hastalarında Adipomiyokinlerin Değerlendirilmesi**

**Gerekçe:** Romatoid Artrit (RA) toplumda %0,5-1 arasında görülen, özellikle küçük periferik eklemleri simetrik olarak tutan ve eklem erozyonuna yol açabilen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin ve metabolik sendrom sıklığının arttığı gösterilmiştir

**Miyokin** terminolojik olarak iskelet kas hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan proteinler için kullanılmaktadır. Miyokinlerin otokrin/parakrin yolla lokal olarak ve endokrin etki ile uzak dokularda etkinlik göstererek, hücreler arasında iletişimde görevli oldukları gösterilmiştir. Miyokinlerin bir üyesi olarak gösterilen irisin de iskelet kasından egzersiz ile bağıntılı olarak salgılanan bir hormon olarak nitelendirilmiştir. İrisin Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, koaktivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) aktivasyonuna yanıt olarak beyaz yağ dokusundan sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur. Gerçekten insan ve farelerde endurans egzersizleri sonrası irisin konsantrasyonları anlamlı şekilde artar. İnsan çalışmalarında serum irisin düzeylerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri ile negatif korele olduğu ve Tip II diyabetik bireylerde daha düşük olduğu da bildirilmiş olup iskelet dışında aynı zamanda adipoz dokudan salgılandığı da gösterilmiştir. Aynı zamanda irisinin total enerji tüketimi ve yaşam süresinin artışı ile pozitif korele olduğu, vücut ağırlığını ve metabolik sendrom riskini azalttığı ve böylece insülin direnci ve obezite üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir. Metabolik sendrom sıklığının ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiş bir hastalık olan RA'de , öncelikle irisin olmak üzere miyokinler vücut kitle indeksi ve lipid profilindeki değişim ile kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olabilir.

**Amaç:** Bu çalışmada RA hastalarında adipomiyokinlerin durumunu ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem ve hastalar:** Çalışmaya tek merkezden toplam 84 RA hastası ve 50 sağlıklı kontrol alındı. [RA hastaları için ortanca yaş:51(22-72) ;K/E:

71/12;VKİ:27,55(18,20-34,30) ve kontrol grubu için ortanca yaş:49(36-72)  
;K/E:41/9;VKİ:27(18,70-33,20) ].

Hastaların demografik verileri ve ulaşılabiliirse açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, RF, eritrosit sedimentasyon hızı, C- reaktif protein değerleri ve anti-CCP durumları kaydedildi. Çalışmada değerlendirilecek olan irisin, IL-8, IL-6, VEGFR2 ölçümleri serumdan ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı. Bu örnekler için hastadan rutin kan alımı sırasında 10 ml ek kan alındı. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesi amaçlı karotis doppler ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı ölçümü uzman radyoloji hekimi tarafından yapıldı. Hastaların hastalık ilişkili karakteristikleri DAS-28 kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:**RA ve kontroller arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından bir fark saptanmadı. serum CRP ( $P<0.001$ ) ve ESH ( $P<0.001$ ) değerleri; RA hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca başta irisin20,65 (16,94-99,35) ng/mL vs 36,66 (18,37-84,70) ng/mL ve  $P<0.001$  olmak üzere, IL-6 ( $P=0.007$ ), IL-8 ( $P=0.004$ ) ve VEGFR2( $P =0.001$ ) düzeyleri de RA ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı saptandı. Karotis intima-media kalınlığı, RA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark göstermedi ( $p= 0.216$ )

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları; kardiyovasküler morbiditenin arttığı bir hastalık RA'de, enerji tüketimine yol açtığı bilinen termojenik bir protein olan irisinin, IL-8 ve IL-6'nın kontrollerden anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelime:**Romatoid Artrit,irisin,hastalık aktivitesi



## ABSTRACT

### Evaluation of adipomyokines in patients with rheumatoid arthritis

**Objective:** Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic disorder characterized by chronic symmetric and erosive synovitis that affects preferentially peripheral joints. The prevalence of RA is 0.5-1% in the general population. Cytokines are accused of the chronic inflammatory disorder and the deformities in joints. After it has been shown that skeletal muscle is an active endocrine organ releasing myokines like IL6; adipomyokines have drawn attention in inflammatory disease. These myokines are described to communicate with cells in an autocrine/paracrine manner, locally within the muscles, or in an endocrine fashion to distant tissues. Irisin is a new muscle derived messenger substance (myokine); which is involved with physical exercise. Irisin; the circulating product of the membrane bound protein, fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) found predominantly in skeletal muscle but also in white adipose tissue. It has been shown that; irisin plasma levels are increased in response to different types of exercise and irisin improves systemic metabolism by increasing energy expenditure in mice, reducing obesity prevalence and insulin resistance. Patients with RA have a reduced life expectancy which is associated with an increased risk for cardiovascular events. Metabolic syndrome, a set of cardiovascular risk factors (such as central obesity, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia) has a main role in cardiovascular disease. In our study; we aimed to explain the relationship between myokines (esp irisin) and the metabolic syndrome and its effects on the activity of RA.

**Aim:** Previously the myokines were not evaluated in RA patients. Therefore the aim of this study is to assess the levels of some of the myokines in RA patients and to show the relationship between disease activity and myokine levels.

**Patients and methods:** In total 84 consecutive RA patients; median age: 51(22-72); W/M: 71/12; median BMI: 27.55(18,20-34,30) according to the modified ACR/EULAR 2010 criteria and 50 healthy controls median age: 49(36-72); W/M: 41/9; BMI: 27(18,20-33,20) from one center were included in the study. Serum fasting blood glucose, HbA1c, insulin, lipid parameters, liver and renal function

tests, sedimentation rate, C- reactiveprotein levels, irisin, VEGFR2, IL-8, and IL-6 level were measured by commercially available ELISA kits. Disease related characteristics of patients were assessed by using DAS-28.

**Results:** There weren' t any difference between age, sex, body mass index. As expected CRP and ESR were found to be high in RA patients compared with control group. The serum irisin 20,65 (16,94-99,35) ng/mL vs 36,66 (18,37-84,70) ng/mL ve  $P < 0.001$  and IL-8 levels 6,685 (2,97-24,29) pg/mL vs 4,8 (2,73-31,11)pg/mL and  $P < 0.001$  were significantly different between RA patients and control groups.

**Conclusion:** The results of the current study suggested that serum irisin, which is a thermogenic protein causing energy expenditure, may be changed in RA, a disease known to have an increased CV morbidity.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; irisin; disease activity.

## KAYNAKLAR

1. Gabriel SE (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 27:269-281
2. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegård D, Talal N, Wollheim FA. s.l. : *Arthritis Rheum*. 1988 Aug;31(8):1041-5.
3. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis *Mediators Inflamm*, 7 (1998), pp. 347–353. T. Robak, A. Gladalska, H. Stepien, E. Robak.
4. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 1999 Feb 15 ve 1):287-91., 515 ( Pt.
5. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol*. 1996 Sep ve 1):E601-5., 271(3 Pt.
6. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol*. Jan ve 33(1):2-13.
7. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl*. Jan ve 6(1-2):91-101.
8. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. Feb ve 11(2):85-97.
9. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol*. 2009 Dec ve 23):5559-68., 587(Pt.
10. Jul, Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun*. ve 25(5):811-6.
11. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. Aug ve 8(8):457-65.
12. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm*. 2013 ve 2013:320724.

13. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. Irisinemia: A Novel Concept to Coin in Clinical Medicine? *Annals of nutrition & metabolism*. 2013 Aug 8 ve 63(1-2):60-1.
14. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. Jan 26 ve 481(7382):463-8.
15. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Apr ve 100(1):96-101.
16. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. s.l. : [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Apr;98(4):E769-78.
17. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 ve 8(4):e60563.
18. Kelly DP. *Medicine*. Irisin, light my fire. *Science*. Apr 6 ve 336(6077):42-3.
19. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013 ve 8(5):e64025.
20. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003 Nov 14 ve 278(46):45777-8.
21. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. s.l. : Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol*. 2003 May;148(5):535-42.
22. Barylski M, Kowalczyk E, Banach M, Ciecwierz J, Pawlicki L, Kowalski J. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome. *Angiology*. 2009 Feb-Mar ve 60(1):87-92.
23. Wada H, Satoh N, Kitaoka S, Ono K, Morimoto T, Kawamura T, et al. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance. *Atherosclerosis*. Feb ve 208(2):512-7.

24. Reilly MP, Rader DJ (2003) The metabolic syndrome. *Circulation* 108: 1546-1551.
25. Ford ES (2005) Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome A summary of the evidence. *Diabetes Care* 28: 1769-1778.
26. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 66: 28-33. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertias GK et al. (2007).
27. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 44: 2737-2745.
28. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. study., Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control. s.l. : BMC Musculoskelet Disord. 2013 Apr 26;14:147.
29. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2006 Dec ve 36(3):182–8.
30. Symmons D, Turner G, Webb R, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ve 793–800., 41:.
31. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, and the SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ve 1088–92., 47:.
32. Costenbader KH, Chang SC, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med* 2008 ve 1664–70., 168:.
33. Kalla AA, Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003 ve 863–75., 17:.
34. Harney S, Wordsworth BP. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 2002 Dec ve 60(6):465–73.
35. Jawaheer D, Gregersen PK. Rheumatoid arthritis. The genetic components. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2002 Feb ve 28(1):1–15.

36. Brennan P, Silman AJ. An investigation of gene-environment interaction in the etiology of rheumatoid arthritis. *American Journal of Epidemiology* 1994 Sep 1 ve 140(5):453–60.
37. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986 ve 899-902., 13:.
38. Wordsworth BP, Lanchbury JS, Sakkas LI, Welsh KI, Panayi GS, Bell JI. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ve 10049–53., 86:.
39. Ronningen KS, Spurkland A, Egeland T, et al. Rheumatoid arthritis may be primarily associated with HLA-DR4 molecules sharing a particular sequence at residues 67–74. *Tissue Antigens* 1990 ve 36:235–40.
40. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005 ve 3433–38., 52:.
41. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171: 538–41.
42. Hameed K, Gibson T, Kadir M, Sultana S, Fatima Z, Syed A. The prevalence of rheumatoid arthritis in affluent and poor urban communities of Pakistan. *British Journal Of Rheumatology* 1995 Mar ve 34(3):252–6.
43. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010 Jan ve 69(1):70–81.
44. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 867–75. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al, and the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis.
45. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *American Journal of Medicine* 2006 Jun ve 503., 119(6):e1–9.
46. Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy

cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010 Jan ve 69(1):54–60.

47. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 Dec ve 16(5):707–22.

48. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 2000 Jun ve 26(3):243–9.

49. Rheumatoid arthritis. Lee DM, Weinblatt ME. *Lancet*. 2001 Sep 15 ve 358(9285):903-11.

50. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995 ve 449–57., 16:.

51. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983 ve 472–78., 26:.

52. Rooney M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. The immunohistologic features of synovitis, disease activity and in vitro IgM rheumatoid factor synthesis by blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989 ve 459–67., 16:.

53. Nykanen P, Bergroth V, Raunio P, Nordstrom D, Kontinen YT. Phenotypic characterization of 3H-thymidine incorporating cells in rheumatoid arthritis synovial membrane. *Rheumatol Int* 1986 ve 6:269–71.

54. Koch AE, Robinson PG, Radosevich JA, Pope RM. Distribution of CD45RA and CD45RO T-lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Clin Immunol* 1990 ve 192–99., 10:.

55. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996 ve 397–440., 14:.

56. 17. Edisyon, Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* ve Sf:2083-2092.

57. Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, Smeets TJ, McInnes IB, Tak PP. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP-dendritic cells with distinct cytokine profiles. *Am J Pathol* 2008 ve 172:940-50.

58. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid

arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 1998 ve 161:409-14.

59. Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, et al. *Arthritis Rheum* 2010;62:929-39. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study.

60. Behrens F, Himsel A, Rehart S, et al. Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 ve 1151-6., 66:.

61. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med* 2007, 204:33-9. [Erratum, *J Exp Med* 2007 ve 204:205].

62. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004 ve 350:2572-81.

63. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 ve 64:834-8.

64. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol* 2003 ve 162:1221-7.

65. Cascão R, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors. *Autoimmun Rev* 2010 ve 9:531-5.

66. van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. *Arthritis Rheum* 2009 ve 2232-41., 60:.

67. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum* 2008 ve 3000-08., 58:.

68. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med* 2009 ve 449-62., 206:.

69. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. *Arthritis Rheum* 2008 ve 53-60., 58:.



70. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005 ve R949–58., 7:.
71. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ve 315–24., 31:.
72. Banal F, Dougados M, Combes C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *s.l. : Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1184–91.
73. Morvan J, Berthelot J, Devauchelle-Pensec V, et al. Changes over time in the diagnosis of rheumatoid arthritis in a 10 year cohort. *J Rheumatol* 2009 ve 2428–34., 36:.
74. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*.
75. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. *Romatoid Artrit Cecil Medicine, Türkçe*, 23. Edisyon Sf:2003-2014.
76. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*.69(2):325-31.
77. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*.8(8):457-65.
78. Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *s.l. : Diabetologia*. 2009;52(7):1409-18.
79. Chan XC, McDermott JC, Siu KW. Identification of secreted proteins during skeletal muscle development. *J Proteome Res*. 2007 ve 6(2):698-710.
80. Yoon JH, Yea K, Kim J, Choi YS, Park S, Lee H, et al. Comparative proteomic analysis of the insulin-induced L6 myotube secretome. *Proteomics*. 2009 ve 9(1):51-60.
81. Yoon JH, Kim J, Song P, Lee TG, Suh PG, Ryu SH. Secretomics for skeletal muscle cells: a discovery of novel regulators? *Adv Biol Regul*.52(2):340-50.

82. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000 ve 1:237-42., 529 Pt.
83. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, Saltin B, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol.* 2001 ve 2):633-9., 537(Pt.
84. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 2001 ve 9(7):414-7.
85. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Pruller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res.*159(2):118-24.
86. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ve 87(5):2084-9.
87. Illan-Gomez F, Gonzalvez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragon-Alonso A, Pascual-Diaz M, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg.*22(6):950-5.
88. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 ve 285(3):E527-33.
89. Dietze D, Ramrath S, Ritzeler O, Tennagels N, Hauner H, Eckel J. Inhibitor kappaB kinase is involved in the paracrine crosstalk between human fat and muscle cells. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 ve 28(8):985-92.
90. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med.* 2002 ve 8(1):75-9.
91. Weigert C, Hennige AM, Brodbeck K, Haring HU, Schleicher ED. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 ve 289(2):E251-7.

92. de Carvalho MH, Colaco AL, Fortes ZB. [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 ve 50(2):304-12.
93. Ferrara N, Houck K, Jakeman L. et al. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992 ve 13:18–32.
94. Boockch CA, Charnock-Jones DS, Sharkey AM. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors flt and KDR in ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995 ve 87:506–516.
95. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M. et al. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol.* 1994 ve 55:410–422.
96. Frank S, Hubner G, Breier G. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem.* 1995 ve 270:12607–12613.
97. Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT. et al. Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int.* 1993 ve 44:959–966.
98. Verheul HM, Hoekman K, Luykx-de Bakker S. et al. Platelet: Transporter of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res.* 1997 ve 3:2187–2190.
99. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM. et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med.* 1999 ve 5:623–628.
100. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H. et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 1998 ve 380:439–442.
101. Chintalgattu V, Nair DM, Katwa LC. Cardiac myofibroblasts: A novel source of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors Flt-1 and KDR. *J Mol Cell Cardiol.* 2003 ve 35:277–286.
102. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich Sn. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 ve 239-246., 15:.
103. Tuomilehto J, Lindstorm J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitup A M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in

**lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-1350.**

**104. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol 2012 ve 457-465., 8:.**

**105. Bortoluzzi S, Scannapieco P, Cestaro A, Danieli GA, Schiaffino S. Computational reconstruction of the human skeletal muscle secretome. Proteins 2006 ve 776-792., 62:.**

**106. Pedersen BK. Muscles and their myokines. J Exp Biol ve 337-346., 214:2011**

**107. Virtanen KA. BAT thermogenesis: Linking shivering to exercise. Cell Metab ve 352-354., 19:2014**

**108. Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohnerjeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. Front Physiol 2015 ve 4., 6:.**