

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

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATÖZ HASTALARINDA SERUM
ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KADER AKSOY UĞUR**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. SÜLEYMAN SERDAR KOCA**

**ELAZİĞ
2008**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU _____

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

**Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Yrd. Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA _____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından 1550 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde deneyimleri ve öğretileri ile yetişmemde büyük katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU ve tüm değerli hocalarıma, rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında katkısı olan başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya, ayrıca Romatoloji BD. Başkanı Prof. Dr. Ahmet IŞIK hocama ve yardımları için, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ, Yrd. Doç. Dr. Necati DAĞLI, Dr. Kerem METİN ve Uz. Dr. Metin ÖZGEN'e teşekkür ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi, hemşire, personel arkadaşlarıma ve bana her zaman destek olan eşim İbrahim'e ve tüm aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1-ÖZET	1
2.ABSTRACT	2
3.GİRİŞ	3
3.1. Genel Bilgiler.....	5
3.1.1. Sistemik Lupus Eritematoz	5
3.1.1.1. Klinik Özellikler	6
3.1.1.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu:.....	7
3.1.1.3. Tanı Kriterleri	8
3.1.1.4. Tedavi	9
3.1.2. Romatoid Artrit	10
3.1.2.1. Epidemiyoloji	10
3.1.2.2. Etiyopatogenez	11
3.1.2.3. Patoloji	11
3.1.2.4. Klinik Özellikler	12
3.1.2.5. Evreleme	12
3.1.2.6. Romatoid Artritte Laboratuvar:.....	13
3.1.2.7. Tedavi:	14
3.1.3. Ateroskleroz	17
3.1.3.1. Etiyopatogenez	17
3.1.3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı	17
3.1.3.3. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü	18
3.1.3.4. Sistemik Lupus Eritematoz ve Ateroskleroz.....	19
3.1.3.5. Romatoid Artrit ve Ateroskleroz	20
3.1.4. İnsülin Direnci.....	21
3.1.5. Adiponektin.....	22
3.1.6. Visfatin	23

4.GEREÇ VE YÖNTEM	26
4.1.Hasta Seçimi	26
4.2. Hastalık Aktiviteleri	26
4.3.Laboratuar Analizleri	26
4.4.Karotis Ultrasonografi ve Karotis İntima-Media Kalınlığı	27
4.5.İstatistiksel Analizler	27
5.BULGULAR	28
6.TARTIŞMA.....	34
7-KAYNAKLAR.....	39
8. ÖZGEÇMİŞ.....	57

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. 1997’de Güncelleştirilmiş olan SLE tanı kriterleri	8
Tablo 2. Romatoid Artrit sınıflama/ tanı kriterleri.....	14
Tablo 3. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunda demografik özellikler,eşlik eden hastalıklar ve ailede hastalık öyküleri	28
Tablo 4. Çalışma gruplarında rutin laboratuvar verileri.....	29
Tablo 5. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunda serum sitokin ve adipositokin düzeyleri, intima-media kalınlıkları	31

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Hasta grupları ve SK grubu adiponektin düzeyleri	32
Şekil 2. Hasta grupları ve SK grubu visfatin düzeyleri	33
Şekil 3. Hasta grupları ve SK grubu intima-media kalınlıkları	33

KISALTMALAR LİSTESİ

ANA	:Antinükleerantikör
Anti-dsDNA	:ÇiftsarmalDNAantikörü
ACR	:AmericanCollegeofRheumatology
CRP	:C-reaktifprotein
DAS-28	:Hastalıkaktiviteskoru
DM	:DiabetesMellitus
DNA	:Deoksiribonükleikasit
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ELİSA	:Enzyme-linkedimmunosorbentassay
ESH	:Eritrositsedimentasyonhızı
HDL-K	:Yüksekdensitelipoproteinkolesterol
HLA	:İnsanlökositantijeni
HOMA-IR	:Homeostasismodelassessmentofinsulinresistance
HT	:Hipertansiyon
ICAM	:İnterselüleradezyonmolekülü
IFN	:İnterferon
Ig	:İmmünglobulin
IL	:İnterlökin
IRS	:İnsülinreseptörsubstrat
İMK	:İntima-mediakalınlığı
KVH	:Kardiyovaskülerhastalık
LDL-K	:Düşükdensitelipoproteinkolesterol
MAPK	:Mitogenactivatedproteinkinase
MI	:Miyokardinfarktüsü
mRNA	:Mesajcıribonükleikasit
NF-κB	:NükleertranskriptörfaktörkappaB

NO	:Nitrikoksit
PBEF	:Pre-Bcellcolony-enhancingfactor
RA	:Romatoidartrit
RF	:Romatoidfaktör
SLE	:Sistemiklupuseritematoz
SLEDAI	:Sistemiklupuseritematozhastalıkaktiviteindeksi
SKB	:Sistolikkanbasıncı
TG	:Trigliserid
TK	:Totalkolesterol
TNF	:Tümörnekrozfaktör
USG	:Ultrasonografi
UV	:Ultraviyole
VCAM	:Vaskülerselüleradezyonmolekülü
VKI	:Vücutkitleindeksi

1-ÖZET

Sistemik lupus eritematoz (SLE) ve romatoid artrit (RA), kronik inflamatuvar hastalıklardır. Aterosklerozun da kronik inflamatuvar bir süreç olduğu kabul edilmektedir. SLE ve RA’te, erken ve hızlanmış ateroskleroz sık görülmekte ve sonuçta ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Adiponektin insülin duyarlandırıcı, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkileri olan, visfatin ise insülin duyarlandırıcı özelliğine ek olarak inflamatuvar süreçte rol aldığı düşünülen adipositokinlerdir. Bu çalışmada, SLE ve RA hasta gruplarında adiponektin ve visfatin düzeylerinin belirlenmesi, ve ateroskleroz gelişimi üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 26 SLE, 29 RA tanılı hasta ve 29 sağlıklı kontrol (SK) alındı. Çalışma gruplarında rutin kan tetkiklerine ek olarak, serum TNF- α , IL-6, adiponektin ve visfatin düzeyleri ve intima-media kalınlığı (İMK) ölçüldü.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri ve lipid profili açısından farklılık yoktu. RA grubunda yaş ortalaması SLE ve SK gruplarından (her ikisi için; $p<0.001$), sistolik ve diastolik kan basınçları ise yalnızca SK grubundan (her ikisi için; $p<0.05$) yüksekti. SLE ve RA gruplarında, SK grubu ile karşılaştırıldığında, TNF- α (her ikisi için; $p<0.05$), IL-6 (her ikisi için; $p<0.05$) ve İMK (her ikisi için; $p<0.001$) yüksekti. SLE grubunda, RA ve SK grupları ile karşılaştırıldığında adiponektin (her ikisi için; $p<0.001$); RA grubunda ise, SLE ve SK grupları ile karşılaştırıldığında, visfatin düzeyi (her ikisi için; $p<0.001$) ve İMK (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$) yüksekti. Ek olarak, RA grubunda, SK grubu ile karşılaştırıldığında, HOMA-IR indeksi yüksekti ($p<0.01$).

Sonuç olarak, SLE ve RA hastalarında aterosklerozun prelinik belirteci olan İMK artmış olup, bu artış RA’te daha belirgindir. SLE hastalarında insülin duyarlandırıcı ve anti-aterojenik etkileri olan adiponektin düzeyinin artmış olması, aterosklerotik süreci olumlu yönde etkiliyor olabilir. RA hastalarındaki visfatin düzeyinin artışı ise, bu adipositokinin proinflamatuvar doğasını yansıtır olabilir.

Anahtar kelimeler: Sistemik Lupus Eritematoz, Romatoid Artrit, Adiponektin, Visfatin, İntima-Media Kalınlığı.

2.ABSTRACT

Serum levels of adipocytokines in systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) are chronic inflammatory diseases. Atherosclerosis is also accepted as a chronic inflammatory process. In SLE and RA, early and accelerated atherosclerosis subsequent cardiovascular diseases can be frequently observed and cause increased morbidity and mortality. Adiponectin which has insulin sensitizer, anti-atherogenic and anti-inflammatory effects and visfatin, an insulin sensitizer, has been considered to be effective in inflammatory conditions are adipocytokines. The aims of this study were to analyse the levels of adiponectin and visfatin and to determine their possible effects on atherosclerosis in the SLE and RA patients.

Twenty six patients with SLE, 29 patients with RA and 29 healthy volunteers (HC) were included in this study. In all the participants, serum levels of TNF- α , IL-6, adiponectin and visfatin were analysed in addition to routine laboratory parameters and carotid intima-media thickness (IMT) was measured.

There was no significant difference among all the study groups in terms of body mass index, fasting blood glucose and lipid profiles. In the RA group, the mean age was higher compared to the SLE and HC groups ($p < 0.001$ for both) and systolic and diastolic blood pressures were also higher compared to the only HC group ($p < 0.05$ for both). In the SLE and RA groups, the levels of TNF- α ($p < 0.05$ for both), IL-6 ($p < 0.05$ for both) and IMT ($p < 0.001$ for both) were higher when compared with HC group. In the SLE group, the level of adiponectin was higher than the RA and HC groups ($p < 0.001$ for both), and in the RA group the level of visfatin ($p < 0.001$ for both) and IMT ($p < 0.05$, $p < 0.001$ respectively) were higher than the SLE and HC groups. Moreover, HOMA-IR was higher in the RA group than HC group ($p < 0.01$).

In conclusion, in the SLE and RA groups, IMT, the preclinical marker of atherosclerosis, increased and this increase was more marked in the RA group. It is possible that the increase of adiponectin which has insulin sensitizer and antiatherogenic effects in the patients with SLE may protect the atherosclerotic process. We suggest that the increased level of visfatin in the patients with RA may be caused by its proinflammatory feature.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Adiponectin, Visfatin, Intima-Media Thickness.

3.GİRİŞ

Sistemik lupus eritematoz (SLE) ve romatoid artrit (RA), etiyopatenezleri tam olarak bilinmeyen, sistemik kronik inflamatuvar hastalıklardır. Aterosklerozun da kronik inflamatuvar bir süreç olduğu varsayılmaktadır. Kronik inflamatuvar hastalıklar olan SLE ve RA’te, erken ve hızlanmış ateroskleroz sık görülmekte ve sonuçta ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri olmaktadır (1-3). Ancak, bu hastalıklarda gelişen erken ve hızlanmış ateroskleroz çoğu zaman klasik risk faktörleri ile açıklanamamaktadır (1,2). Bu hastalıklarda, klasik risk faktörlerine ek olarak, inaktivite, ilaç kullanımına ilişkin yan etkiler, dislipidemi, homosistein artışı, trombotik faktörlerde artış ve inflamatuvar mekanizmalar aterosklerozdan sorumlu tutulmaktadır (2). İnflamatuvar hastalıklardaki artmış lipid peroksidasyonu (oksidatif stres) ve insülin direnci gibi faktörlerin de ateroskleroz gelişiminde rol alıyor olmaları olasıdır. SLE ve RA hastalarında insülin direnci prevelansında artış bildirilmiş olmakla birlikte, bu insülin direncinin nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır (4). SLE ve RA’te akut faz yanıtları, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve diğer sitokinlerin düzeylerindeki artış, oksidan düzeylerindeki artış, kortikosteroid kullanımı insülin direnci gelişimini etkiliyor olabilir.

Önceleri, adipoz dokunun sadece enerji metabolizmasını düzenlediği düşünülürken, günümüzde, adipositlerin endokrin ve immünolojik fonksiyonlara sahip olduğu, birçok fizyolojik ve patolojik olayları düzenlediği varsayılmaktadır. Adipoz dokudan TNF- α ve diğer bazı sitokinlerin salınımı, ve insülin direnci ile bu sitokinler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinden sonra (5), araştırmalar açısından, adipoz doku ilgi çekici bir konuma gelmiştir. Son yıllarda, adipoz dokudan TNF- α , İnterlökin-6 (IL-6), IL-1, chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2)/monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) olarak da bilinir gibi sitokin ve kemokinlere ek olarak, adipositokin/adipokin adı verilen ve biyolojik olarak aktif birçok molekül (leptin, adiponektin, rezistin, visfatin vb.) de üretildiği ortaya konulmuştur (6).

Adiponektin, TNF- α ve kompleman C1q ile yapısal homoloji gösteren bir adipositokindir (7,8). Adiponektinin, fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte, insülin duyarlandırıcı (9), anti-aterojenik (10) ve

anti-inflamatuar (11) etkilerinin olduğu saptanmıştır. Anti-inflamatuar bir sitokin olarak kabul edilen ve ateroskleroza etkileyen adiponektin, TNF- α ile indüklenen inflammatuar hücre göçünü inhibe eder (7,12), makrofajlardan TNF- α ve diğer bazı sitokinlerin üretimini baskılar (13,14). Adiponektin; E-selektin, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler selüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin düzeylerini azaltır ve monositlerin endotelial alana göçünü önler (12). Ek olarak, adiponektinin lipopolisakkarit ile uyarılmış nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu ve IL-6 üretimini inhibe ettiği (15), leptin aracılı TNF- α üretimini azalttığı ortaya konulmuştur (16). Diğer taraftan TNF- α , IL-1 β , IL-4, interferon-gama (IFN- γ) ve TGF β gibi sitokin uygulamalarının, adipogenez ve adiponektin salınımını azalttığı bildirilmiştir (17). Fare 3T3-L1 adipositlerinde, IL-6'nın adiponektin üretimini inhibe ettiği (18), klinik bir çalışmada (19) C-reaktif protein (CRP) ile adiponektin düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Son yıllarda tanımlanmış olan visfatin [*pre-B-cell colony-enhancing factor* (PBEF)], insülin duyarlandırıcı diğer bir adipositokindir (20). İnsülin direnci hayvan modellerinde, ve obez hastalarda visfatinin insülinin etkilerini artırdığı; visfatin uygulanmasının, 3T3-L1 adipositlerinde ve L6 miyozitlerinde bazal glikoz alımını artırdığı, H4-II-E-C3 hepatositlerden glikoz salınımını azalttığı bildirilmiştir (20). Plazma visfatin düzeyinin visceral yağ dokusu kitlesi ile korele olduğu saptanmıştır (21). TNF- α ve IL-6'nın, 3T3-L1 adipositlerinde visfatin gen ekspresyonunu suprese ettikleri ortaya konulmuştur (22). Ek olarak, aktive nötrofillerin visfatin gen ekspresyonunu artırdığı; visfatinin ise nötrofillerin apoptozunu inhibe ettiği (23), lökosit ve monositleri aktive ederek sitokin salınımını indüklediği (24) bildirilmiştir. Visfatinin monositlerden TNF- α ve IL-8 ekspresyonlarını artırdığı (25), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) aktivasyonu yaparak anjiogenezi artırdığı (26) ortaya konulmuştur.

Adipoz doku içerisindeki fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi inflammatuar hücreler TNF- α , IL-6, IL-1, CCL2 gibi sitokin ve kemokinler salgılayarak immün sistemi, adipoz dokudan salgılanan adipositokinler inflammatuar mekanizmaları etkileyebilmektedir (6). Diğer taraftan, sitokinler adipoz doku fonksiyonlarını

değiştirebilmekte ve adipositokin ekspresyonunu baskılayabilmektedirler (17,18,22).

Bu çalışmada, SLE ve RA hasta gruplarında adiponektin ve visfatin düzeylerinin belirlenmesi, ve bu adipositokinlerin hastalık ağırlığı, insülin direnci ve intima-media kalınlığı (İMK) ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. Sistemik Lupus Eritematoz

Sistemik lupus eritematoz, patojenik otoantikorların ve immün komplekslerin birçok organı hedef aldığı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (27). Prevalans 4-250/100.000 arasında değişmektedir (28). Hastaların %90'ı doğurganlık çağındaki kadınlardır (29-31).

Sistemik lupus eritematozda, T ve B lenfositlerde antijen-spesifik, poliklonal hiperaktivite ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü ile karakterize anormal bir immün yanıt söz konusudur. Genetik, hormonal, immün ve çevresel veya henüz bilinmeyen faktörlerin etiopatogeneizde rol aldığı düşünülmektedir.

Monozigot ikizlerde konkordansın %25-50, dizigot ikizlerde %5 düzeylerinde olması, genetik zeminin önemli bir predispozan faktör olduğunu göstermektedir (32). Lupuslu bir hastanın ailesinde, başka bir lupuslu olma riski yaklaşık %10'dur. Bu oran, genel popülasyona göre 100 kat artışı göstermektedir (33).

Farklı etnik toplumlarda yapılan popülasyon taramaları, Human Leukocyte Antigen (HLA)-DR2 ve -DR3 pozitif kişilerde SLE görülme sıklığının 2-5 kat arttığını göstermiştir (32).

Sistemik lupus eritematoz, doğurganlık çağındaki kadınların hastalığı olarak bilinir. Puberte öncesi veya menapoz sonrası başlangıç nadirdir (34,35). Seks hormonları immün toleransı etkilemektedir (30). Östrojenler, B lenfositlerin antikor yapımını ve T lenfositlerin antijenik uyarıya yanıtlarını artırır, dolaşan immün komplekslerin klirensini azaltır, immün yanıtı lupus için karakteristik olan T-helper 2 (TH2) tipine çevirirler ve apoptozu engellerler. Androjenler ise hem TH1 hem de TH2 tipi immün yanıtları baskırlar (30).

Otoantikör üretimi SLE'lu hastalarda majör immünolojik bozukluklardan birisidir. Bu antikörler hastanın kendi antijenlerini (nükleus, sitoplazma, hücre membranı, koagülasyon faktörü veya immünglobulin) hedef alırlar. Anti nükleer antikör (ANA) en karakteristik otoantikördür, ve hastaların %95'inde pozitif olarak belirlenir (36). Anti-dsDNA ve anti-Sm antikörleri, SLE'a özgü antikörlerdir ve tanı kriterleri arasında yer alırlar (37).

Sistemik lupus eritematozda B lenfositlerde hiperaktivasyon, poliklonal immünglobülin üretimi, ve T lenfosit sayısında azalma, altgrup oranlarında değişim olduğu gösterilmiştir. Aktif SLE hastalarının periferik kanında, B lenfosit sayısı artmıştır (38). Anti-lenfosit antikörlere bağlı olarak, dolaşımdaki T lenfosit sayısı azalmıştır (39,40).

Sistemik lupus eritematozda, B lenfosit çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran IL-10'un arttığı gösterilmiştir (41). IL-10 üretimindeki artış, lupus T lenfositlerindeki bozulmuş TH1 nedeni olabilir (41,42).

Sistemik lupus eritematoz ile ilişkili olabilecek çevresel faktörler şunlardır; aromatik aminler, hidrazinler, ilaçlar (prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin), sigara, diyet faktörleri (doymuş yağların aşırı alımı, L- canavanin), enfeksiyöz ajanlar (bakteriyel DNA, endotoksinler, retrovirüsler), hormonlar, ultraviyole (UV) ışını (43,44).

3.1.1.1. Klinik Özellikler

Sistemik lupus eritematoz ciltte döküntü, artrit, plörezi, proteinüri, Raynaud fenomeni, epileptik nöbet veya nedeni bilinmeyen ateş şeklinde başlayabilir. Hastaların çoğunda, aktif lupus bulgusu olarak ateş gelişebilir. Cilt tutulumu ve artrit en sık görülen bulgular olmasına karşın, başka sistemlerde de tutulumlar görülebilir (45).

Akut kutanöz lupus lezyonları kelebek döküntü, alopesi, fotosensitivite ve mukozal ülserasyonlar şeklindedir. Subakut kutanöz lupus lezyonları genellikle güneş gören yerlerde gelişir. Lezyonlar genellikle kırmızı maküller veya papüller ile başlar, psoriasiform veya anüler polisiklik plaklar şeklinde gelişir. İyileştiklerinde, yerlerinde hiperpigmentasyon kalabilir. Kronik kutanöz lupus lezyonları kalın, adherent plaklar olarak görülür. Bu lezyonlar skar, depigmentasyon ve telenjektaziler bırakarak iyileşirler. Tipik bir lezyonun, etrafı

eritemli ve deriden kabarıktır. Merkezi bölgeleri ise atrofiktir ve fildişi rengindedir. Kutanöz vaskülitik lezyonlar parmaklarda periungual eritem, ağrılı eritematöz nodüller, kıymıksı kanamalar, ve deride palpabl purpuradır (29,30).

Artralji veya artrit ile birlikte sabah tutukluğu SLE'un en sık klinik bulgusudur. Hastalık seyrinde hastaların yaklaşık %75'inde artrit görülür. Artrit genellikle intermitan ve simetrik, ve en sık el küçük eklemleri, el bilekleri ve dizleri tutar. Ağrı yakınması, artrit bulgularından daha belirgindir (46).

Böbrekler, SLE'da en sık etkilenen organlardır. Böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom gelişene kadar klinik belirti bulunmayabilir. 1997'de yeniden değerlendirilen SLE tanı kriterlerinde, 24 saatlik idrarda 0.5 gr'ın üstünde proteinüri veya eritrositik, granüler, tübüler veya mikst silendirler olması 'renal hastalık' olarak kabul edilmiştir. Enfeksiyon yokluğunda, hematüri (>5 eritrosit/hpf) veya piüri (>5 beyaz küre/hpf) veya ikisinin birlikteliği ve serum kreatininde yükselme klinik böbrek hastalığının bulgusudur (47).

Nöropsikiyatrik lupusun patogenezinde, vaskülopati ve daha nadir olarak vaskülit, tromboza bağlı vasküler oklüzyon ve antikor aracılı hücresel hasarın rol aldığı düşünülmektedir. Multifokal serebral mikroinfarktlarla ilişkili mikrovasküler hasar en belirgin histolojik bulgudur (48).

3.1.1.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu:

Son yıllarda SLE'da kardiyovasküler tutulum ön plana çıkarılmıştır. Gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanıldığı prospektif çalışmalarda miyokardiyal disfonksiyon, perikardiyal tutulum ve kapak tutulum sıklığı ortaya konulmuştur (49,50). Perikardit, SLE'da en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir (51). Ekokardiyografi (EKO), perikardiyal efüzyonun belirlenmesinde yararlıdır. Lupus ile ilişkili kapak bozuklukları, kapakçıklarda kalınlaşma ve Libman Sacks endokarditi (non-bakteriyel verüköz endokardit) şeklinde olabilir (52).

Sistemik lupus eritematoz morbidite ve mortalitesinde koroner arter hastalığının (KAH) önemli rolü vardır, ve bu popülasyondaki ölümlerin 1/3'ünden KAH sorumlu tutulmaktadır (53,54).

3.1.1.3. Tanı Kriterleri

Kesin tanı için dört kriter gerekirken, üç kriterin pozitif olması durumu olasılı SLE olarak yorumlanabilir (55). Güncelleştirilmiş SLE tanı kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir

Tablo 1. 1997’de Güncelleştirilmiş Olan SLE Tanı Kriterleri

1 – Malar raş; Yanaklarda ve burun sırtında düz veya kabarık, nazolabial olukları koruyan sabit eritem
2 – Diskoid raş; Keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar
3 – Fotosensitivite; Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışınlarına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağrılaşma
4 – Oral ülserler; Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon
5 – Artrit; İki veya daha fazla periferik eklemden, erozyon oluşturmeyen artrit
6 – Serozit; a) Plörit; tipik plörit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral efüzyon bulguları veya b) Perikardit; perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal efüzyon bulguları
7 – Böbrek hastalığı; a) >0,5 gr/gün veya 3(+)’ten fazla persistan proteinüri veya b) Hücre silindirler (eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya karışık)
8 – Nörolojik tutulum; Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit inbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan konvülsiyonlar ve psikoz
9 – Hematolojik bozukluklar; a) Retükilositozun eşlik ettiği hemolitik anemi veya b) Lökopeni (en az iki kez <4000) veya c) Lenfopeni (en az iki kez <4000) veya d) Trombositopeni (<100000) (ilaca bağlı olmamalı)
10 – İmmünolojik bozukluklar; a) Anti-dsDNA pozitifliği veya b) Anti—Sm pozitifliği veya c) Antifosfolipid antikorlar pozitifliği 1- Anti-kardiyolipin Ig M, Ig G pozitifliği veya 2- Lupus Antikoagulanı pozitifliği veya 3- Altı aydan beri devam eden yalancı pozitif sifiliz testleri (<i>treponema pallidum immobilizasyon</i> veya <i>fluorescent treponemal antibody absorbtion</i> testleri ile doğrulanmış)
11 – ANA pozitifliği; 1/80 ve üzerindeki titrelerde (ilaca bağlı olmamalı)

3.1.1.4. Tedavi

Sistemik lupus eritematozda, tutulan sistem veya sistemlere göre, tedavi farklılık gösterebilir. Her olguya güneşten korunma öğretilmelidir (30).

Kortikosteroidler, SLE tedavisinin vazgeçilmez ilaçlarıdır. Oral tedavide düşük, orta (0.5 mg/kg) veya yüksek dozda (1mg/kg) hastalığın kliniğine göre uygulanır. Hızlı etkisi nedeniyle pulse steroid tedavisi, ciddi ve yaşamsal organ tutulumlarında uygulanır. Bu tedavide, intravenöz metilprednisolon (500-1000 mg) üç gün, ardışık olarak, uygulanır. Aktif lupus nefriti, serebriti, gastrointestinal vaskülit, miyokardit, lupus pnömonisi gibi yaşamı tehdit edici durumlarda, tedaviye hemen başlanmalı ve bu tedavi agresif olmalıdır. Yüksek doz kortikosteroid ve immünsüpresif ajanların kombinasyonu gereklidir. Uzun süreli steroid tedavileri; enfeksiyonlar, osteoporoz, osteonekroz, glukoz ve lipid metabolizması bozukluğu, hipertansiyon, erken ateroskleroz ve hipotalamus-hipofiz-sürrenal aksı inhibisyonu gibi pek çok sorunu da beraberinde getirir (56).

Antimalaryaller; SLE tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Hidroksiklorokin, 400 mg/gün dozunda verilir ve 4-6 hafta içinde klinik yanıt beklenir. Kombine temel etkili ilaç kullanımının, mukokutanöz lezyonları ve majör organ tutulumunu azalttığı ve remisyon oranını artırdığı gösterilmiştir (57). Antimalaryallerin immün modülatör özellikleri vardır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde, proteozomda, pH'yı artırarak antijen sunumunu azaltırlar. Tedaviyi sınırlayan en önemli toksisite, oküler birikimdir (58).

Siklofosfamid; Uzun süreli izlemlerde, 'pulse siklofosfamid+pulse steroid' uygulanmasının, yalnız pulse steroid uygulamasına göre daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (59). Majör organ tutulumlarında ve yaşamı tehdit edici durumlarda etkili bir tedavi şeklidir. Siklofosfamid tedavisinin yan etkileri arasında miyelosupresyon, myeloproliferatif hastalıklar, malignensi, immünsupresyon, overyan yetmezlik ve hemorajik sistit bulunmaktadır (56).

Azathioprin; Steroid bağımlılarda, steroid yan etkilerinden kaçınmak ve steroid dozunu azaltmak için azathioprin kullanılır. Antimalaryal ve steroid tedavisine yeterli yanıt alınamayorsa, tedaviye azathioprin eklenir. 1.5-2.5 mg/kg/gün idame dozlarında, nefrit ve merkezi sinir sistemi tutulumu gibi ciddi durumlar daha az görülmektedir (60).

Mikofenolat Mofetil; Lenfosit fonksiyonu için gerekli olan pürin sentezinin hız belirleyici enzimi 'inosin monofosfat dehidrogenaz'ı inhibe eder. Proliferatif lupus nefritinde, kısa dönem intravenöz siklofosfamid tedavisini takiben mikofenolat mofetil başlanması, uzun dönem siklofosfamid tedavisinden daha etkin ve güvenlidir (61).

Siklosporin A; Sitokin (IL-2, IFN- γ) transkripsiyonunu bloke ederek, T lenfosit fonksiyonunu inhibe eder (62). Nefrotoksik olduğu için Siklosporin A tedavide ilk aşamada tercih edilmez.

Metotreksat; Artiküler ve kutanöz semptomlara etkilidir, ancak organ tutulumlarında etkili bulunmamıştır.

Kök hücre transplantasyonu; Enfeksiyöz ve tedaviye ilişkin komplikasyonların yüksek olması nedeniyle, konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünülmelidir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir (63). Plazmaferez; 'SLE+Trombotik Trombositopenik Purpura'lı olgularda önemli bir tedavi metodudur. Ayrıca; anti-CD40 ligand, rituksimab, C1q immünadsorbsiyon, bindarit, kladarabin ve gen tedavisi geliştirilmekte olan tedavi yaklaşımlarıdır (64).

3.1.2. Romatoid Artrit

Romatoid artrit etiyolojisi bilinmeyen, sistemik bulgular gösteren, eklemleri tutan ve deformatelere yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (30). RA etiyolojisinde genetik olarak yatkın bireylerde, enfeksiyöz ajanlar gibi dış etmenlerin, sitokinler ve hormonal faktörler gibi iç etmenlerin hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (65). RA'in, önemli bir morbidite nedeni olduğu ve hastaların yaşam kalitesini önemli oranda bozduğu bilinmektedir (66).

3.1.2.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit, en sık görülen artrit nedenidir ve toplumda yaklaşık %0.5-1 sıklığında görülmektedir (67,68). Hastalık prevalansı dünya genelinde benzerdir. RA kadın cinsiyette 2-4 kat daha sık görülmektedir, ancak yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır. Hastaların %80'i, 35-50 yaşlar arasındadır (68).

3.1.2.2. Etiyopatogenez

Romatoid artrit, kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık görülmektedir. Gebelikte RA'li hastaların %75'inde iyileşme ve remisyona girilmektedir. Ancak, gebelik sonrasında olguların %80-90'ında tekrar alevlenme görülür. Östrojenlerin RA patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Genç yaşta anne olmak, RA riskini azaltmaktadır (30).

Günümüzde, bakteriyolojik ajanların RA nedeni olmadığı varsayılmaktadır. Epstein-Barr virüsü, insan T lenfosit lenfotropik virus I, parvovirüsler ve lentivirüsler etiolojide suçlanan ve hala yoğun şekilde araştırılan virüslerdir (30).

Romatoid artrit ile yakın ilişkili olan insan lökosit antijeni (HLA), HLA-DR4 molekülüdür. HLA-DR4 doku antijeni, RA riskini 3-6 kat artırır. HLA-DR4, tiplene yapıldığında, 6 alt gruba ayrılır. Bunlardan özellikle Dw4, Dw14, ve Dw15 RA ile ilişkilidir. Dw10 ve Dw13 ise RA gelişimini engellerler (30). RA'li monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre 3-4 kat, RA'li olguların birinci derece akrabalarında, normal popülasyona göre, 1.6-1.7 kat hastalık riski olduğu bildirilmektedir (69,70).

Romatoid artrit, sinoviyumda ve sinovyal sıvıda IL-1 ve TNF- α düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Bu sitokinler, olayı şiddetlendirme yönünde etki yaparlar. Yine, aynı bölgelerde artan diğer bir sitokin olan IL-6, akut faz yanıtının oluşumunda etkilidir (30).

3.1.2.3. Patoloji

Romatoid artrit, primer olarak, sinovite neden olur. Romatoid sinoviyumda, histopatolojik olarak inflamatuvar yapı incelendiğinde, mononükleer hücreler (T lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri) ilk bakışta dikkati çeker. Kısa zamanda, sinovya hücrelerinde artış ve sonucunda villöz oluşumlar ortaya çıkar. Bu prolifer olmuş sinovyal oluşumlara 'pannus' denir. Bu pannuslar, eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformitelerin oluşmasında rol oynayan temel nedendir (71,72).

3.1.2.4. Klinik Özellikler

Eklem ağrısı ve/veya sabah sertliği, hastaların çoğunda birkaç hafta ile birkaç ay arasında gelişmektedir. %15 kadar hastada ise hastalığın 1-2 gün gibi kısa bir sürede, akut olarak ortaya çıktığı görülür (72).

3.1.2.4.1. Eklem Tutulumu: En sık tutulan eklemler (%70-90) el bilek, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerdir. Proksimal interfalangeal eklem tutulumu, başlangıçta parmağın fuziform görünümüne yol açar, zamanla "düğme iliği" ve "kuğu boynu" deformiteleri gelişebilir.

Dizler, dirsekler ve metatarsofalangeal eklemler de %60 oranında olaya katılırlar. Servikal bölge, özellikle 1. servikal ve 2. servikal, %40-50 sıklığında tutulmaktadır. Semptomlu olgularda, boyun tam fleksiyonda lateral grafi, ya da ağız tam açık posteroanterior grafi ile 'odontoid'in durumu tam olarak incelenmeli, kırık veya atlantoaksiyal subluksasyon araştırılmalıdır. Temporomandibüler eklem nadir de olsa tutulabilir (71).

3.1.2.4.2. Eklem dışı tutulum: Hastaların yaklaşık %40'ında, aktif ve ağır seyirli olgularda daha fazla olmak üzere, eklem dışı tutulum görülmektedir (73).

Romatoid artritli hastalarda kalp tutulumu genellikle sessiz seyretmektedir (74), ve diyastolik disfonksiyon sık görülen bir sorundur (75-78). Hipertrofi, fibrozis ve iskemi sonucu bozulmuş miyozit gevşemesi, diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır (79). Kardiyak tutulumun eşlik ettiği ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişen RA'li hastalarda, morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (80). EKO, kalp tutulumunu belirlemede ve tanıda önemli bir inceleme metodudur (81).

3.1.2.5. Evreleme

Evre 1; Histopatolojik bulgu olmasına karşın, klinik belirti ve direkt radyografi bulguları yoktur.

Evre 2; T ve B lenfositlerin çoğalması yanı sıra, sinoviyada 'anjiogenezis' ortaya çıkar. Klinik olarak halsizlik yakınması yanında, ellerde küçük eklemlerde şişmeler, sabah tutukluğu ve artraljiler gelişir, bu evrede direkt grafi bulgu vermez.

Evre 3; Sinoviyada lenfosit artışı ve hipertrofiye gidiş görülürken, klinik olarak eklemlerde kısıtlılık, belirgin sinovyal sıvı artışı, başlangıç halinde

sinovyal hipertrofi bulguları saptanır ve radyografide yumuşak doku şişliği belirlenir.

Evre 4; Patolojik olarak, invaziv pannüslerin kırıkta yıkımı ile marjinal erozyonlara yol açmaları ve kondrositlerin aktivasyonu ortaya çıkar. Klinik olarak 3. evre bulgularının daha netleşmesi, radyolojik olarak periartiküler osteopeni, ultrasonografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme'de (MRG) sinovyal hipertrofi sonucu oluşan pannüslerin saptanması bu evrenin özellikleridir.

Evre 5; Subkondral kemikte erozyon, pannüslerin kartilaja iyice invazyonu, kondrosit artışı ve eklem çevresi ligamentlerinde yapısal değişimler görülür. Klinik olarak 4'üncü evre bulgularına ek olarak eklemlerde instabilite, fleksiyon kontraktürleri, hareketlerde kısıtlılık, eklem dışı komplikasyonlar ve şekil bozuklukları bulunur. Radyolojik olarak eklem aralığında daralma ve belirgin erozyonlar saptanır (30).

3.1.2.6. Romatoid Artritte Laboratuvar:

Romatoid artritte, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP düzeyleri normal değerlerin üzerinde saptanır. Özgül olmamalarına karşın, hastalık aktivitesini yansıtırlar. Bu nedenle hastalık izleminde sık başvuru testlerdir (30).

Kronik hastalık anemisi, RA'li olgularda saptanabilmektedir ve hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır. Hastalık remisyona doğru giderse anemi düzelebilir. Trombositoz hastalık aktivitesini yansıtır (30).

Romatoid artrit tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak açısından, sınıflandırma kriterleri oldukça yol göstericidir (Tablo 2) (71). Tanı için dört veya daha fazla kriterin varlığı ve '*' kriterlerinin en az altı haftadan beri devam ediyor olması gereklidir.

Tablo 2. Romatoid artrit sınıflama/tanı kriterleri

1. Eklemler ve çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu*
2. Üç ve ya daha fazla eklemden hekim tarafından gözlenebilen yumuşak doku şişliği, artrit*
3. Proksimal interfalangeal eklem, metakarpofalangeal eklem veya el bilek eklemlerinin artriti*
4. Simetrik artrit olması*
5. Deri altı nodülleri
6. Romatoid Faktör olumluluğu
7. Radyografi: El veya el-bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması

Romatoid faktör (RF) immünglobulin G (IgG)'nin Fc parçasına karşı oluşmuş antikorlardır. Rutin laboratuvarlarda ölçülen, IgM tipi RF'dür. Ancak, RF'lerin IgG, IgA ve IgE yapısında olan izotipleri de bulunmaktadır. RA'li hastaların yaklaşık %85'inde RF pozitif bulunur (30).

Romatoid artrit eklemlerinde inflamatuvar özelliktedir. Görünümü bulanık, lökosit sayısı yüksek, akışkanlığı azalmış ve müköz yapısı bozulmuştur (30).

3.1.2.7. Tedavi:

Hasta-hekim ilişkisi, hastalığın seyrinde çok önemli rol oynamaktadır, hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Tedavi ile hastalık seyrinin değişebileceği, bunun da uzun zaman alacağı, özellikle ilk 2 yılın tedavi açısından önemli olduğu belirtilmelidir. RA tedavisi, genel olarak, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Eklemlerde inflamasyonun belirgin olduğu dönemlerde aşırı hareketlerden kaçınılması, travmatik hasarı önler. Buna karşın, kas gücünün korunması açısından, olguların belirli bir düzeyde hareket etmesi gereklidir.

Fizik tedavi, uğraşı tedavisi ve cerrahi tedaviler diğer ilaç dışı tedavi yöntemleridir.

Tedavi öncesinde, alınacak yanıtın objektif olarak değerlendirilebilmesi açısından, öncelikle hastalık aktivitesi ve eklem hasarının belirlenmesi gerekmektedir. Eklemlerdeki ağrı derecesi ve fonksiyon kısıtlılığı, sabah katılığı

ve ağrı süresini sorgulamak, fizik bakıda aktif inflamasyonlu eklemlerin sayısını, mekanik eklem problemlerini ve eklem dışı özellikleri değerlendirmek gerekmektedir. Hekim, laboratuvar verileri ve tutulum olan eklemlerin radyografileri ile hastalık ağırlık derecesini tam olarak belirlemeli, hastanın fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini değerlendirmelidir (30).

Hastaların ağrısını azaltmak için, temel etkili ilaçların etkisinin başlayacağı süreye kadar, köprü ilaçlar olarak, salisilatlar kullanılmaktadır. Salisilatlar açısından, kan düzeyinin ölçülebilmesi ve ilacın ucuzluğu avantaj sayılabilir. RA’te genel kullanım dozu 4g/gün, 4 eşit doza bölünerek verilmesi şeklindedir. Ancak, son yıllarda salisilatların yerini çok büyük ölçüde, salisilat olmayan, diğer steroid olmayan anti-inflamatuarlar almıştır.

Romatoid artirit tedavisinde steroidlerin uygun dozlarda kullanılması önemlidir. En sık kullanılan prednisolon için bu doz, 5-7.5 mg/gün kabul edilmektedir. "Düşük doz steroid" (günde 5-7,5 mg prednisolon eşdeğeri) yaşlı, gebe, böbrek ve gastrointestinal sorunu olan hastalarda seçkin ilaçtır.

Romatoid artrit çok aktif dönemlerinde, ve eklem dışı sistemik bulgularla seyreden (plörezi, hızla ilerleyen pulmoner interstisyel fibroz, mononöropati ve vaskülit vb.) durumlarda, pulse steroid tedavisi yapılmaktadır. Klasik pulse tedavi 1000 mg/gün intravenöz metilprednisolon olmasına karşın, RA’te 100 mg/gün metilprednisolon dozları ile de iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Düşük doz steroid kullanan bir olguda, alevlenme ortaya çıkarsa, günlük steroid dozunu artırmak yerine, 3 gün 100 mg/gün, metilprednisolonun “mini pulse” olarak uygulanması alevlenmeyi baskılamaktadır (30).

Temel etkili ilaçlara erken dönemde başlanması gereklidir. İlk seçilecek ilaçlar; Metotreksat, Sulfasalazin ve Klorokin/Hidroksiklorokindir. Bunlar tek başlarına kullanılabilirler gibi, ikili ve/veya üçlü kombinasyonlar şeklinde de verilebilirler. Temel etkili ilaçların uzun süre kullanılacak ilaçlar oldukları, ve etkilerinin zamanla ortaya çıkacağı hastalara kesinlikle anlatılmalı, ve tedavi için aldığı ilaçları düzenli kullanması gerekliliği vurgulanmalıdır. Bu ilaçlar, erozyonların ortaya çıkışını önleyerek veya yavaşlatarak, hastalığı remisyona sokarlar (30).

Metotreksat; günümüzde RA tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Bir folik asit antagonistidir. Ağızdan alındığında %70, parenteral alındığında ise %100 oranında emilir, aç veya tok alınması emilimi değiştirmez. Erozyon gelişmesini yavaşlatır, ancak tam remisyona sağlanması seyrek olur. Metotreksat, haftada bir gün ve tercihen tek doz olarak kullanılır. Başlangıç dozu haftada 7.5 mg'dır. Bu doz yeterli klinik yanıt alınmıyorsa kadar, her ay 2.5-5 mg artırılır. Kesin bir kural olmamasına karşın haftalık doz 20-25 mg'a çıkarıldığında da yeterli yanıt alınmadığı düşünülüyorsa, diğer ilaçlar ile kombinasyon düşünülmelidir. Metotreksatın, siklosporin-A ile veya sulfasalazin ve hidrosiklorokin ile birlikte kullanılmasının, tek başına metotreksata göre daha etkili olduğunu gösteren kontrollü klinik çalışmalar yayınlanmıştır. Yan etkileri, folat eksikliği ile ilişkili olanlar (bulantı, oral ülserler, kemik iliği baskılanması), allerjik olanlar (akciğer toksisitesi) ve hepatotoksikite olarak gruplandırılabilir. Tedaviye folat eklenmesi, yan etkilerin azaltılması açısından önemlidir (30).

Sulfasalazin; erozyon gelişimini yavaşlatır. Günlük ortalama dozu 2 gram'dır. Etkisi diğer ilaçlara göre hızlı başlar (1-2 ay). Bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı ve deri döküntüsü daha sık; hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha seyrek bildirilmiş olan yan etkileridir (30).

Antimalaryal ilaçlar; eroziv olmayan, hafif seyirli hastalığı olanlarda veya kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Diğer ilaçlara göre daha az etkili bulunmuşlardır. Erozyonları azalttıkları gösterilememiştir (30).

Leflunomid; etkisini pirimidin sentez inhibisyonu ile göstermektedir. Yarılma ömrü yaklaşık iki haftadır. RA'te önerilen kullanım dozu oral olarak 100 mg/gün üç gün yükleme dozundan sonra, günde 10-20 mg'dır.

Günümüzde giderek daha az kullanılan ilaçlar; intramusküler ve/veya oral altın tuzları, d-penisilamin, ve yukarıdaki ilaçlara dirençli olgularda kullanılan azathiopurine ve siklosporin-A'dır.

Biyolojik tedavi ajanları; infliximab, kimerik anti-TNF- α antikorudur. Etanercept, TNF- α ve β 'yı bağlayarak etkisini göstermektedir. Adalimumab %100 insan kökenli anti-TNF- α antikorudur. Anakinra IL-1 reseptör antagonistidir.

3.1.3. Ateroskleroz

3.1.3.1. Etiyopatogenez

Dünya genelinde, en sık ölüm nedeni aterosklerotik hastalıklardır (82). Ateroskleroz koroner arterleri, karotis, vertebral, serebral ve periferik arterleri tutabilir. Aterosklerozda, arterin intima tabakasında lipidden zengin egzantrik yerleşimli plaklar vardır. Bu lezyonlar, damar lümenini değişik derecelerde daraltabilirler (83).

Aterosklerozda ilk gelişen olay, endotelde zedelenmedir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetteki glikolizasyon son ürünleri, sigaradaki kimyasal iritanlar, vazoaktif aminler, immün kompleksler, enfeksiyonlar arter endotelinde zedelenme yapabilirler. Zedelenme sonucu, lipid ve monositler o bölgeye birikir. İçeri giren monositler makrofaja dönüşür, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL- K) okside olur. Okside LDL (ox-LDL) makrofajlara girerek makrofajları köpük (*foam*) hücrelerine dönüştürür. Böylece "aterom plağı" meydana gelir. LDL girişinin azalması veya çıkışının artması, plak gelişimini engelleyebilir. Lipid içeriği az ve fibröz dokusu fazla sert plakların, kabukları kalın olduğundan, rüptüre olma riski düşüktür (83). İçinde lipid yükü fazla olan tip IV ve tip Va plakların kabukları ise incedir. Bu plaklar lümeni kritik derecede daraltmazlar. Ancak, rüptüre olup trombüs geliştirirler ve klinikte akut koroner sendroma yol açarlar (84).

3.1.3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı

Damar duvar kalınlığı artışı, özellikle intima ve media kalınlığı, aterosklerotik plak gelişiminden önce ortaya çıkar ve ateroskleroz gelişimi açısından belirleyici değere sahiptir (2,85,86). KAH olanlarda İMK'nın arttığı, ve İMK artmış bireylerde de KAH sıklığının daha yüksek olduğu birçok karşılaştırmalı çalışmada gösterilmiştir (87). Geroulakos ve ark. (88), koroner anjiyografisi yapılan 75 semptomatik koroner arter hastası ile asemptomatik 40 olgunun karotis İMK'larını karşılaştırmışlar, ve koroner anjiyografi yapılan hastaların karotis İMK'ları kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Bu çalışmada (88), ek olarak, anjiyografi ile darlık saptanan hastaların, darlık saptanmayan hastalara göre, intima ve mediaları daha kalın olarak ölçülmüştür.

Genel toplumda, B-mode ultrasonografi (USG) ile ölçülen İMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından, yapılmış büyük ölçekli üç çalışma (87,89,90) vardır. 13.870 hasta içeren ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında (89), kardiyovasküler hastalığı olanların, hastalığı olmayanlara göre, ortalama İMK'nın artmış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki veriler değerlendirildiğinde, karotis İMK'nın 0.2 mm artışı ile, miyokard infarktüsü (MI) gelişimi için rölatif riskin %33 arttığı görülmüştür. Benzer sonuçlar, tek merkezli prospektif bir çalışma olan ve 55 yaş üstü 8.000 kişinin katıldığı Rotterdam çalışmasında (87) da elde edilmiştir. Bu çalışmada (87) hastalar 2.7 yıl takip edilmiş, çalışmanın sonunda, başlangıç İMK'nın artmış MI riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group* tarafından yapılan (90), 4.476 asemptomatik kişinin katıldığı, 6 yıl süren çalışmada İMK ve KAH ilişkisi ortaya konulmuştur. Çalışma başlangıcında bazal İMK'ları elde edilmiş, sonrasında yapılan ölçümlerdeki İMK artışına göre; 1. grup en düşük (<%5), 5. grup ise en yüksek (>%25) İMK artışının olduğu grup olarak ayrılmıştır. Gruplar arasında MI gelişme riskleri karşılaştırıldığında, birinci gruba göre risk ikinci grupta 1.54, üçüncü grupta 1.84, dördüncü grupta 2.01 ve beşinci grupta 3.15 kat artmış olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaların ortak sonucu; non-invaziv bir yöntem olan B-mode USG'nin koroner arter hastalığının gösterilmesinde prediktif değere sahip olduğudur.

3.1.3.3. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü

İnflamasyon, ani kardiyak ölümlerin yaklaşık %80'inde altta yatan neden olan aterotrombozun tüm evrelerinde rol alır (91). Sürecin erken döneminde, lezyon çevresindeki veya dolaşımdaki lökositler ox-LDL-K, vasküler hasar veya enfeksiyona yanıt olarak, gelişen lezyon bölgesindeki monositlere bağlanırlar (92). Daha sonra monositler köpük hücreye dönüşür, ardından yağlı çizgilenme başlar (92). Plak rüptürünün ara bölgesindeki tüm hücrelerin yaklaşık yarısı makrofajlardır (93). Aktive T lenfosit ve mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücreler, endotele bağlanırlar. Tüm bu inflamatuvar hücreler, sonunda, fibröz başlıkla korunmuş lipid havuzundan oluşan ateromatöz lezyon oluşturur. Monosit-makrofajlar metalloproteinaz salgılar, ve bu proteolitik enzimler, fibröz başlığı yıkar ve rüptüre yatkınlaştırır. Doku faktörü ve aterosklerotik debris ise trombozu

indükler. Düz kas hücreleri, inflamasyon bölgesine monositleri çekecek olan faktörleri sentezlerler (94). Bu lokal stimülasyon, inflamatuvar yanıtı ve lokal prokoagulan etkiyi artırabilir (95).

Makrofajlar, T lenfosit ve düz kas hücrelerini aktive eder, ve ayrıca adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi mediatörlerin salınımına yol açar (96). IL-6; fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 ve CRP düzeyini artırarak inflamatuvar ve prokoagulan yanıtı artırır (95,97,98). IL-1; TNF ve CRP gibi inflamatuvar sitokinleri, selüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır ve lökositlerin vasküler endotele yapışmasına aracılık eder (98). CRP, monositlerin doku faktörü ekspresyonunu uyarır, ve bu doku faktörü koagülasyonda önemli rol oynar. Endotel aracılı nitrik oksit (NO), vasküler tonusu devam ettiren vazoaaktif bir peptiddir, hasarlı bölgelerde azalmıştır. NO, trombositlerin yapışmasını ve agregasyonunu inhibe eder, vazokonstriksiyonu suprese eder, vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve lökositlerin adezyonunu azaltır (99). Bu nedenle, NO fonksiyonunda azalma proinflamatuvar ve protrombotik bir durumu yansıtır (92). Aterosklerotik plakta, T lenfositlerin büyük çoğunluğu makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan TH1 tipindedir (100). TH1'in salgıladığı en önemli sitokin, vasküler aktivitesi bulunan IFN- γ 'dır. IFN- γ , en önemli makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır, TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır, proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak, büyük miktarda toksik oksijen ve NO radikalleri oluşmasına neden olur (101). TNF- α , prokoagulan aktiviteyi uyarır. IFN- γ , IL-1 ve TNF- α aynı zamanda IL-6 üretimini de uyarırlar. IL-6 karaciğerde CRP, serum amiloid A ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının sentezini önemli oranda artırır. Fare deneylerinde (102), IFN- γ reseptörleri bloke edildiği zaman, ateroskleroz gelişiminin inhibe olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, TH1 yolu genetik ya da farmakolojik olarak bloke edildiğinde aterosklerozun ilerleyişi önlenmiştir (100).

3.1.3.4. Sistemik Lupus Eritematoz ve Ateroskleroz

Genel popülasyondaki kadınlarla karşılaştırıldığında, SLE'lu kadınlarda KAH gelişme riski 5-8 kat artmıştır, ve bu risk artışı özellikle 55 yaş altındaki kadınlarda belirgindir (1,103). KAH nedeniyle, SLE'da mortalite normal

populasyona göre 9 kat daha fazladır (104). Birçok çalışmada, SLE'daki KAH'nın asıl nedeninin hızlanmış ateroskleroz olduğu belirtilmektedir. Hızlanmış aterosklerozun patogenezi net olarak bilinmemesine karşın, multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. En çok kabul gören teori, immün kompleks birikiminin ilk intimal hasarı oluşturduğu, ve ardından klasik risk faktörleri olan hastalarda aterosklerozun akselere gelişimi şeklindedir (105). Hızlanmış ateroskleroz patogeneziyle ilgili bir çalışmada (106), lupus benzeri hastalığı olan farelerde, antijen-antikor komplekslerinin vasküler lezyonlara neden olduğu, ve lupus hastalarında da benzer şekilde kan damar duvarlarında immün komplekslerin biriktiği gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada (107), anti-endotelyal antikorların, aktif SLE'da endotelyal hasar belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. SLE hastalarında, antifosfolipid antikor varlığının MI ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (108,109). Ayrıca, ateroskleroz artmış kompleman aktivitesiyle güçlü şekilde ilişkilidir. Kompleman artışının ateroskleroz riski için iyi bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (110). Bir başka çalışmada (111) ise SLE hastalarında ve murin lupus modellerinde, lupus T lenfositlerinde ve B lenfositlerinde artmış CD40L ekspresyonu gösterilmiştir. CD40L'in, aterosklerotik komplikasyonlara katkısı olabileceği düşünülmektedir.

3.1.3.5. Romatoid Artrit ve Ateroskleroz

Romatid artrit mortalitenin en sık nedeni (%35-50) KAH'dır (2). İkinci en sık neden ise serebrovasküler hastalıklardır (2). Epidemiyolojik gözlemler, RA'te klasik risk faktörleri dışında, diğer mekanizmalar ile de aterogenezin hızlanmış olduğunu desteklemektedir (2). Erkeklerde ve kadınlarda, mevcut bir kalp hastalığı olsun veya olmasın, inflamasyonun sistemik göstergelerinin KAH için bağımsız bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (2,86).

Toplum çalışmalarında, artmış sistemik sitokin düzeyleri veya akut faz reaktanları, etkilenen kan damarlarının yaygınlığı ile ilişkili bulunmamıştır. Yani, karotid arterlerdeki plak kalınlığının ölçümü inflamatuvar parametrelerdeki gözlenen artışlar ile paralel değildir (2). Toplum çalışmalarında, adipozitenin sistemik inflamatuvar yükün %30 kadarından sorumlu olduğu gösterilmiştir (2,86). Yani, karaciğerde akut faz yanıtına neden olan dolaşımdaki sitokinler, sadece damar duvarındaki inflamasyondan değil, aynı zamanda diğer dokulardan da

kaynaklanmaktadır. Kısaca, RA'teki artmış aterogenezin inflamasyonla ilişkili olduğuna ilişkin kanıtları şöyle sıralayabiliriz (112); 1) RA'teki hastalık ağırlığı, KAH için risk artışını belirler 2) RA'teki artmış KAH riski, klasik risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır 3) Vasküler hastalığın olası belirteçlerinin (İMK, endotel fonksiyonu ölçümleri), sistemik inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir 4) RA'te çeşitli tedaviler ile inflamasyonun azaltılması sonucu endotel fonksiyonu, lipid profili, insülin direncinde düzelme görülmektedir 5) Sitokinlerin immün etkilerinin yanında, iyi tanımlanmış metabolik (pleotropik) etkileri de vardır 6) Hayvan deneylerinde, pro-inflamatuar sitokinlerin aterogenezi tetikleyebildiği, ve sitokinlerin inhibisyonu ile bu sürecin baskılanabileceği gösterilmiştir.

3.1.4. İnsülin Direnci

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için; pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan özgün reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir (113). İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, sonuçta organizmanın insüline yanıt vermesini bozacak/engelleyecektir (113). İnsülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve obezitede sık görülmektedir. İdeal ağırlığın %35-40'ının üzerine çıktığında, insülin direnci oluşmaktadır. Buna karşın ağırlıkta azalma olduğunda, insülin etkisinde artma olmaktadır. Vücuttaki yağ dağılımı, insülin direncine etken bir faktördür. Viseral yağlanması olanlarda, insülin direnci belirgin artmakta ve zamanla hiperglisemi gelişmektedir. Obezitede, yağ dokusundan portal ve sistemik dolaşıma geçen serbest yağ asitlerindeki artış (lipotoksisite) nedeniyle insülinin etkilerine direnç gelişmektedir. Ayrıca, yağ dokusundan salınan bazı sitokinlerin (TNF- α , IL-6, bazı hormonlar; leptin, rezistin vb.) insülin direnci gelişimine olumsuz katkıları olurken, insülin duyarlılığını artıran adiponektinin düzeyi ise obeziteye paralel azalmaktadır. Bununla birlikte, adipoz dokuda 17- β hidrosisteroid oksidredüktaz, aromataz ve

11- β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitelerinin artışı sonucu, glukokortikoidlere bağı olarak da insülin direnci artmaktadır (114-117).

Paolisso ve ark. (118), RA'li hastalarda, öglisemik klemp tekniği ile bazal hiperinsülinemi ve insülin direncini belirlemiş, ve inflamasyonun derecesi ile korele olduklarını göstermişlerdir. Kortikosteroidlerin, periferik insülin direncini artırarak diabetojenik etkilerinin olduğu bilinse de, RA'li hastalarda prednisolon tedavisi anti-inflamatuar etkilerine bağı olarak insülin duyarlılığını artırmaktadır (119). Kronik hiperglisemide TNF- α üretimi artmaktadır. TNF- α 'nın, obezite ve DM'ta, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini azaltabilme yeteneği ile insülin direncini artırdığı bilinmektedir (119). Ayrıca, IL-6 ve TNF- α adipositlerde lipolizi uyarabilir ve bu da periferik dokulardan serbest yağ asitlerinin artmış salınımına ve serbest yağ asitlerinin karaciğer ve adipoz doku arasındaki döngüsünde artışa neden olabilir (120). RA'te hastalık aktivitesi, endotel fonksiyonu ve insülin direnci üzerine TNF- α blokajının yararlı etkileri olduğu gözlemlenmiştir (120).

3.1.5.Adiponektin

Adiponektin, gen transkript-1 (apM1) gen bölgesinde kodlanan, 244 aminoasit içeren, kollajen VIII, X, ve C1q ile belirgin yapısal benzerlik gösteren bir glikoproteindir. Adiponektin, beyaz yağ dokusu, özellikle de visceral yağ dokusundan salgılanan, 30 kDa ağırlığında sitokin yapısında bir proteindir. Plazmada 2-25 μ g/ml konsantrasyonunda bulunan adiponektin, salgılandıktan sonra, plazmada kollajen I, III, V'e bağlanır, ancak II ve IV'e bağlanmaz. Adiponektin insülin duyarlılığını artırır, lipid profilini düzeltir, anti-inflamatuar, anti-aterosklerotik ve anti-apoptotik etkiler sergileyebilmektedir (9,121,122).

Obezitede, plazma adiponektin düzeyi önemli ölçüde azalır, buna karşın, ağırlık kaybı ile plazma adiponektin düzeyi yükselir (123). Pima yerlileri ve beyaz ırkta, adiponektin düzeyi insülin duyarlılığı ile pozitif koreledir ve bozulan glukoz toleransı ile belirgin şekilde azalırken, ağırlık kaybından sonra plazma adiponektin düzeyi artmaktadır (122-124). Adiponektin uygulanması, insülin direncini ortadan kaldırmaktadır (125). Hayvan deneylerinde (126), adiponektin kas hücrelerine glukoz transportunu hızlandırır ve bu hücrelerde serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır. Hepatik glukoneogenez enzimlerini baskılar (127) ve

böylece plazma serbest yağ asidi, trigliserit ve glukoz düzeylerini azaltır (125). Adiponektin infüzyonunun; β -oksidasyonu, enerji katabolizmasında rol alan genlerin ekspresyonunu ve kas hücrelerinde insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (128). Yine, bu etkileri ile de insülin duyarlılığını artırır (128,129).

Adiponektin, ateroskleroza geriletan anti-inflamatuar bir sitokindir ve aterosklerden koruyucu etkisi bulunmaktadır (9,121). Adiponektin anti-inflamatuar etkisini, TNF- α 'nın NF- κ B'yi uyarmasını engelleyerek gösterir, ve bu etki için hücre içi adenil siklaz ve protein kinaz enzimlerini aktive eder (11). Ayrıca, TNF- α sentezini doğrudan baskılar, makrofajların köpük hücreye dönüşümünü engeller. Adiponektin, doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir, ve TNF- α tarafından uyarılan inflammatuar hücre göçünü inhibe eder. Makrofajdan TNF- α ve benzeri sitokin üretimini baskılar. Adiponektin, aterosklerotik endotelde inflammatuar uyarı sonucu üretilen E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 benzeri adezyon moleküllerinin düzeyini azaltır ve monositin endotelial bölgeye göçünü önler (11,117,130).

Adiponektin düzeyi erkeklerde kadınlardan; obezite, Tip 2 DM ve koroner arter hastalığında ise sağlıklı bireylerden daha düşüktür (131). Ek olarak, osteoartritli hastalarla karşılaştırıldığında, RA'li hastalarda sinovyal sıvıda adiponektin ve resistin düzeylerinde artış gözlenmiştir (132).

3.1.6. Visfatin

Yağ dokusunun, yalnızca yağ depolayan bir organ olmadığı, aynı zamanda salgıladığı sitokinler ile endokrin, metabolik ve inflammatuar bütünleşmeyi sağladığı bilinmektedir. Bu sekretuar protein ailesi "adipositokinler" olarak isimlendirilmiştir. Leptin (133), TNF- α (134), adiponektin (135), resistin (136), visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor/pre-B hücre koloni-genişletici faktör) (20) bunlardan bazılarıdır. Visfatin, başlıca visceral beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenen bir adipostokin/adipokindir. Yapılan çalışmalarda (20,23,137), visfatinin obezite, insülin direnci ve inflamasyonda rol aldığı gösterilmiştir

Dolaşımdaki visfatin düzeyinin visceral yağ kitlesi ile korele olduğu belirlenmiştir (20,137). Fukuhara ve ark. (20), abdominal yağ dokusundan visfatin salınımı olduğunu göstermişlerdir. Yani, visfatin salınımı abdominal beyaz yağ

dokusundan yapılmaktadır. Visfatin mRNA, bu dokuda artmıştır. Ayrıca, morbid obezitede ağırlık kaybı sonrası, yağ dokusu kitlesinde azalma ile birlikte plazma visfatin düzeyinin de azaldığı gösterilmiştir (137).

Visfatin, insülin reseptörüne bağlanıp, insülinomimetik etkiler sergilemektedir. Bu etki, kültüre edilmiş hücreler ve hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır (20). Eksojen visfatin uygulanmasının, hayvanlarda kan glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (20). Çeşitli yayınların ortak sonucu; obezite ve Tip 2 DM hastalarında visfatin ekspresyonu ve salınımı artmış, ve plazma konsantrasyonları sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur.

Obezite ilişkili insülin direnci deneysel modelinde (20), serum visfatin düzeylerinin obezitenin gelişimi süresince yükseldiği görülmüştür. Başka bir çalışmada (137) ise, glukozun adipositlerde visfatin salınımı etkilediği belirlenmiştir. Bu etkide, süre ve yoğunluk önemli gibi görünmektedir. Obezite gelişiminde visfatinin artması, insülin direnciyle ilişkili görünmektedir (137).

Tümör nekrozis faktör- α 'nın, adipoz dokunun farklılaşması ve insülin direnci oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir, ve obezitede düzeyi yüksek bulunmuştur. Xing ve ark. (138), 3T3-L1 adipositlerinde yaptıkları çalışmada, TNF- α 'nın visfatin ekspresyonunun azalmasına yol açtığını göstermişlerdir. TNF- α 'nın neden olduğu visfatin ekspresyonundaki azalma, insülin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır (138).

Visfatin, ilk olarak Samal ve ark. (139) tarafından B lenfosit öncülleri için bir büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada (139), visfatinin, IL-7 ve kök hücre faktörünün B hücreleri üzerine olan etkilerini artırdığı belirlenmiş ve bu nedenle de, ‘‘pre-B hücre koloni artırıcı faktör’’ olarak isimlendirilmiştir.

Visfatinin sadece beyaz adipoz doku tarafından değil, ayrıca endotoksinle uyarılan nötrofiller tarafından da üretildiği gösterilmiştir (140). Akut akciğer hasarı (140), ve deneysel inflamasyon ve klinik sepsis (23) modellerinde visfatin düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir. Akut akciğer hasarlı hayvan modellerinin bronkoalveoler lavajında, ve septik hastaların nötrofillerinde visfatin düzeyleri yüksek bulunmuştur (23,140). Yine, inflamatuvar barsak hastalığında serum visfatin, ve intestinal epitelde visfatin mRNA düzeylerinin artmış olduğu rapor edilmiştir (24). *in vitro* CD14+ monositlerde (24), visfatinin kemotaksisi ve

IL-1 β , TNF- α , IL-6 üretimini uyardığı ve lenfositlerin çoğalma ve farklılaşma cevabını artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada (24), p38 MAPK'nın, SB203580 ile inhibe edildiğinde, visfatinin bu proinflamatuvar etkilerinin ortaya çıkmadığı görülmüştür. Ek olarak, RA'li hastalarda kan visfatin düzeyinin, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu bulunmuştur (141). Ayrıca, visfatinin, fare deneylerinde (24), immün cevabın başlatılması ve düzenlenmesinde önemli rolü olan NF- κ B aktivasyonunda görev aldığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, visfatinin inflamatuvar sürece katılıyor olduğunu göstermektedir.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1.Hasta Seçimi

Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışmaya, 1 Ocak - 30 Nisan 2008 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilimdalı Polikliniği'ne başvuran, *American College of Rheumatology* (ACR) kriterlerine göre (71,142) SLE (n=26) veya RA (n=29) tanısı almış hastalar ve uyumlu sağlıklı gönüllüler (n=29) alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcıların, çalışma konusunda bilgilendirilerek, onamları alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerin öyküleri alındı, sistemik ve romatolojik fizik bakıları yapıldı.

4.2. Hastalık Aktiviteleri

SLE grubunda *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI) ve *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Of Rheumatology damage index* (SLICC/ACR) (143,144), RA grubunda ise *disease activity score-28* (DAS-28) ile belirlendi (145).

4.3.Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlığı izleyen, sabah 08⁰⁰-9⁰⁰ saatleri arasında alındı. Açlık kan şekeri, total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), LDL-K, trigliserid vb. rutin biyokimyasal değerler, Olympus AU 600 Otoanalizörde, Olympus kitler (Olympus Corp, Tokyo-Japan) kullanılarak aynı gün çalışıldı. İnsülin düzeyi Immulite 2000 (Diagnostics Product Corporation, Los Angeles, USA) cihazında, *chemiluminescent assay* yöntemi ile, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) klasik Westergreen, ve CRP düzeyi immunoturbidimetrik (Schiapparelli Biosystems, Netherlands) yöntemler ile aynı gün çalışıldı.

Ek olarak, sitokin ve adipositokin analizleri için 5 ml kan alındı, 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Ayrılan serumlar, çalışılacağı güne kadar -20⁰C'de saklandı.

Sitokinlerden TNF- α ve IL-6 serum düzeyleri, uygun ELISA kitleri (BioSource International, Inc. Camarillo, California USA) ile ölçüldü. Adipositokinlerden adiponektin ve visfatin düzeyleri, uygun ticari ELISA kitleri

(sırasıyla; AviBion Human adiponectin (Acrp30) Helsinki, Finland ve Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Karlsruhe, Germany) kullanılarak, EL X800 ELISA okuyucusunda, analiz edildiler. İnsülin direnci, *Homeostasis model assesment insulin resistance* (HOMA-IR) matematiksel yöntemi olan [(açlık insülin ($\mu\text{u/ml}$) x açlık glikozu (mmol/L))/22.5] formülü ile belirlendi (146).

4.4.Karotis Ultrasonografi ve Karotis İntima-Media Kalınlığı

Tüm hastaların karotis incelemeleri, sabah 8^{oo}-10^{oo} saatleri arasında aç olarak, karanlık sessiz bir odada, hastalar en az 15 dakika dinlendikten sonra sırtüstü yatar pozisyonda yapıldı. Ölçümler, katılımcıların klinik ve laboratuvar verilerine ilişkin bilgisi olmayan, bir kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Katılımcılar ölçüm öncesi egzersiz, alkol ve kafein içeren içeceklerin kullanımı açısından sorgulandı. Bu incelemeler, kalp hızı ve kan basıncı normal sınırlarda iken yapıldı.

Kommon karotis arterler, 7.5 MHz lineer transduser ile ekotomografik sistem (Acuson Sequa 512 machine; Acuson, USA) kullanılarak, yüksek rezolusyonlu B-mode ultrasonografi ile değerlendirildi. Ölçümler, boyun incelenecek tarafın (arterin) karşı yönüne 45° rotasyondaiken, karotis bifurkasyonuna 5, 10 ve 15 mm uzaklıklardan, sol ve sağ kommon karotis arterlerden yapıldı. İMK, hipoekojen lümen ekosunun kenarı ile media/adventisya ekosunun kenarı arasındaki uzaklık olarak tanımlandı. Ölçümler iki kez tekrarlanarak ortalaması alındı.

4.5.İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 12.0, Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Çalışmada, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Sayısal değerler One-way ANOVA, sayısal olmayan değerler chi-square testleri ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri, Pearson testi ile yapıldı. Adiponektin, visfatin ve İMK parametrelerinin yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları açısından düzeltilmiş analizleri ANCOVA testi ile yapıldı. $p<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık yaşı, kan basınçları, eşlik eden hastalıkları, kortikosteroid kullanımı ve dozu, ailede hastalık öyküleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 3'te gösterildi. RA grubunda, yaş ortalaması SLE ve SK gruplarından (her ikisi için; $p<0.001$), sistolo-diyastolik kan basınçları ise SK grubundan yüksekti (her ikisi için; $p<0.05$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, eşlik eden hastalıklar, sigara içilmesi, ve ailede obezite, HT, DM ve KVH öyküleri açısından farklılık yoktu. Ek olarak, SLE ve RA grupları arasında kortikosteroid kullananların sayısı, ve dozları açısından da istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 3). Üre, kreatinin düzeyleri açısından da üç grup arasında farklılık yoktu (veriler gösterilmedi).

Tablo 3. Çalışma gruplarında demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar ve ailede hastalık öyküsü

	SLE (n=26)	RA (n=29)	SK (n=29)
Yaş (yıl)	34.15 ±11.49 [†]	51.20±11.49 [‡]	38.03±10.33
Cinsiyet (K/E)	24/2	22/7	20/9
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	23.18±4.40	24.80±5.24	25.99±4.73
Hastalık yaşı (yıl)	3.8±3.9	6.1±5.5	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	106.92±13.49	115.52±12.70*	102.07±16.34
Diastolik kan basıncı (mmHg)	65.06±8.60	70.69 ±7.52*	62.07±10.73
Obezite (n)	2	2	3
Hipertansiyon (n)	5	7	6
DM (n)	2	2	1
Sigara içenler (n)	6	9	7
Kortikosteroid kullanımı (n)	22	23	-
Kortikosteroid dozu[#] (mg/gün)	6.7±8.6	6.6±4.9	-
Ailede obezite öyküsü (n)	2	4	6
Ailede HT öyküsü (n)	11	19	18
Ailede DM öyküsü (n)	2	4	5
Ailede KVH öyküsü (n)	7	8	5

SLE: Sistemik Lupus Eritematoz, RA: Romatoid Artrit, SK: Sağlıklı Kontrol, K/E: Kadın/Erkek, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KVH: Kardiyovasküler hastalık, [#]Prednisolon veya prednisolon eşdeğer dozu.

RA grubu ile karşılaştırıldığında; [†] $p<0.001$,

SK grubu ile karşılaştırıldığında; * $p<0.05$, [‡] $p<0.001$.

Çalışma gruplarının rutin laboratuvar verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4'te gösterildi. Trombosit sayısı, TK, HDL-K, LDL-K, TG ve AKŞ düzeyleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Sağlıklı kontrol grubunda, hemoglobin düzeyi SLE grubundan ($p<0.001$), hematokrit düzeyi ise hem SLE hem de RA grubundan yüksekti (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.05$). SLE ve RA gruplarında, SK ile karşılaştırıldığında, ESH anlamlı olarak yüksek bulundu (her ikisi için; $p<0.001$). RA grubunda lökosit sayısı ve CRP düzeyi, SLE ve SK gruplarından (her birisi için; $p<0.001$), insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksi ise (her ikisi için; $p<0.01$) yalnızca SK grubundan yüksekti.

Tablo 4. Çalışma gruplarında rutin laboratuvar verileri

	SLE (n=26)	RA (n=29)	SK (n=29)
Lökosit (/mm³)	6406±4408 [†]	9581 ±2314 [‡]	6660 ±1115
Hemoglobin (g/dl)	11.63±2.49 [‡]	12.56 ±2.08	13.87 ±1.96
Hematokrit (%)	36.47±3.43 [‡]	39.46 ±5.25*	40.79 ±4.02
Trombosit (10³/mm³)	277±143	338 ±114	327±426
TK(mg/dl)	175.03±71.88	184.81 ±43.74	206.24±36.30
HDL-K (mg/dl)	44.68±14.96	45.25 ±10.26	52.75±12.47
LDL-K (mg/dl)	122.07±45.94	121.74 ±30.01	134.58±28.69
TG (mg/dl)	156.88±95.43	121.62 ±44.51	128.89±47.19
Total Protein (g/dl)	7.65±0.87	7.09 ±0.62	7.52±0.92
Albumin (g/dl)	4.05±0.45	3.8 ±0.51	4.11±0.52
AKŞ (mg/dl)	83.50±9.07	89.14 ±24.26	89.03 ±13.61
İnsülin (IU/ml)	9.13±6.51	12.72 ±8.58 [¥]	6.77 ±3.31
HOMA-IR	1.89 ±1.40	2.87 ±2.31 [¥]	1.49 ±0.75
ESH (mm/saat)	45.76 ±25.29 [‡]	45.10 ±37.10 [‡]	18.44 ±9.82
CRP (mg/l)	7.02 ±7.80 [†]	36.32 ±45.46 [‡]	4.82±8.56

SLE: Sistemik Lupus Eritematoz, RA: Romatoid Artrit, SK: Sağlıklı Kontrol, TK: Total Kolesterol HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

RA grubu ile karşılaştırıldığında; [†] $p<0.001$, SK grubu ile karşılaştırıldığında; * $p<0.05$, [¥] $p<0.01$, [‡] $p<0.001$.

Hastalık aktivite skorları açısından, SLE grubunda SLEDAI: 8.3 ± 6.1 ve SLICC/ACR: 0.7 ± 1.1 , ve RA grubunda DAS-28: 5.3 ± 1.5 olarak belirlendi.

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serum TNF- α , IL-6, adiponektin, visfatin düzeyleri, ve intima-media kalınlıkları Tablo 5'te gösterildi. Hasta gruplarında, TNF- α ve IL-6 düzeyleri SK grubundan yüksekti (her birisi için $p < 0.05$).

Sistemik lupus eritematoz grubunda, RA ve SK grupları ile karşılaştırıldığında, adiponektin düzeyi yüksekti (her ikisi için $p < 0.001$) (Tablo 5, Şekil 1). Çalışma grupları arasındaki yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları açısından farklılık bulunduğundan, ANCOVA analizi ile yaş (sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.001$), sistolik (her ikisi için $p < 0.01$) ve diastolik (her ikisi için $p < 0.01$) kan basınçları için düzeltme yapıldığında da, SLE grubundaki adiponektin düzeyi yüksekliği halen devam ediyordu. SLICC/ACR hastalık aktivite skoru adiponektin düzeyi ile koreleydi ($r = 0.579$, $p < 0.05$). Cinsiyet, HT, sigara kullanımı, TK, ESH, üre, kreatinin ve proteinüri düzeyleri, adiponektin düzeyi ile korele değildi.

RA grubunda, SK grubu ile karşılaştırıldığında, adiponektin düzeyi anlamlı farklılıkta bulunmadı. Yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları için düzeltme yapıldığında da, istatistiksel anlamlılıkta farklılık yoktu. Adiponektin düzeyi İMK ile negatif korelasyon gösterdi ($r = -0.492$, $p < 0.05$). DM aile öyküsü olanlarda, olmayanlar ile karşılaştırıldığında, adiponektin düzeyi düşüktü ($p < 0.05$). Ancak, HT sigara ve ailede KVH öyküsünün, adiponektin düzeyi ile korelasyonu yoktu.

Visfatin düzeyi açısından, SLE ve SK grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu (Şekil 2). Yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları için düzeltme yapıldığında da, bu iki grup arasında, visfatin düzeyi açısından istatistiksel anlamlılıkta bir farklılık yoktu. SLE grubunda visfatin düzeyi hasta yaşı ile koreleydi ($r = 0.669$, $p < 0.001$). HT, DM, sigara kullanımı, steroid kullanımı, HOMA-IR ve İMK'nın visfatin düzeyi ile korelasyonu yoktu.

Romatooid artrit grubunda visfatin düzeyi, SLE ve SK gruplarından yüksekti (her ikisi için; $p < 0.001$). Yaş (sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.001$), sistolik (her ikisi için $p < 0.001$) ve diastolik (her ikisi için $p < 0.001$) kan basınçları için düzeltme yapıldığında da, RA grubunda visfatin düzeyi yüksekti. Visfatinin, incelenmiş olan diğer parametreler ile bir korelasyonu yoktu.

Tablo 5. Çalışma gruplarında serum sitokin ve adipositokin düzeyleri, intima-media kalınlıkları

	SLE (n=26)	RA (n=29)	SK (n=29)
TNF-α (pg/ml)	20.90 \pm 16.87*	28.89 \pm 33.09*	11.45 \pm 9.58
IL-6 (pg/ml)	9.88 \pm 11.50*	9.63 \pm 16.01*	3.64 \pm 4.92
Adiponektin (μg/ml)	101.02 \pm 47.06 ^{‡,†}	63.46 \pm 23.18	63.65 \pm 43.33
Visfatin (ng/ml)	52.43 \pm 46.76 [†]	146.38 \pm 120.97 [‡]	51.75 \pm 35.74
İMK (mm)	0.656 \pm 0.075 ^{‡,¥}	0.708 \pm 0.075 [‡]	0.547 \pm 0.035

SLE: Sistemik lupus eritematoz, RA: Romatoid artrit, SK: Sağlıklı kontrol, TNF: Tümör nekroz faktör, IL: İnterlökin, İMK: İntima-media kalınlığı. RA grubu ile karşılaştırıldığında, [¥] $p<0.05$, [†] $p<0.001$, SK grubu ile karşılaştırıldığında, ^{*} $p<0.05$, [‡] $p<0.001$

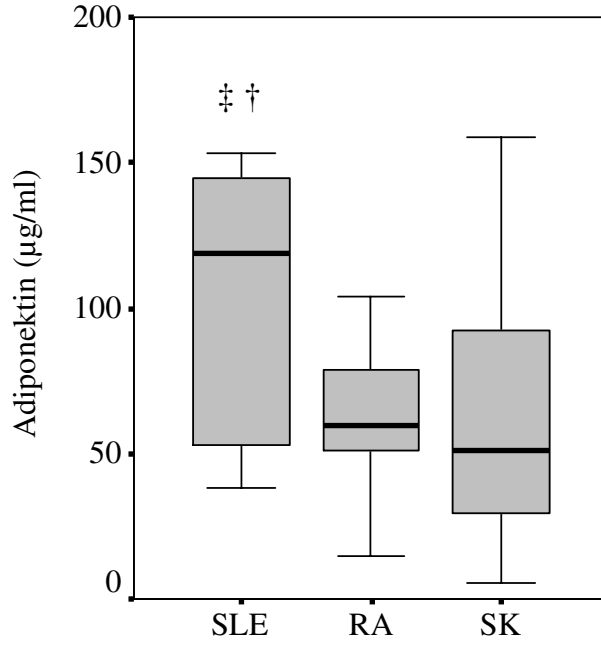
SLE grubunda HOMA-IR indeksi, SK grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılıkta olmayan, göreceli, bir artış gösterdi (Tablo 4). HOMA-IR indeksi 2 ve üzeri olanlar insülin direnci olarak alındığında; yine SLE ve SK grupları arasında insülin direnci tansı alan hasta sayıları açısından da istatistiksel anlamlılıkta olmayan, göreceli, bir artış vardı. SLE grubunda, HOMA-IR indeksi VKİ ile koreleydi ($r=0.408$ $p<0.05$).

İntima-media kalınlığı SLE grubunda, SK grubu ile karşılaştırıldığında, artmıştı ($p<0.001$) (Tablo 5, Şekil 3). Yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları için düzeltme yapıldığında da aynı anlamlılıktaki farklılık devam etti (her birisi için $p<0.001$). İMK, TK düzeyi ve SLICC/ACR hastalık aktivite skoru ile pozitif koreleydi (sırasıyla; $r=0.457$, $p<0.05$ ve $r=0.388$, $p<0.05$). Hipertansif SLE hastalarında, hipertansif olmayanlarla karşılaştırıldığında, İMK artmıştı ($p<0.05$). Aterosklerozda diğer klasik risk faktörleri olan yaş, VKİ, DM ve sigara kullanımı ile İMK arasında korelasyon yoktu.

İntima-media kalınlığı RA grubunda, SLE ve SK gruplarından daha fazlaydı (sırasıyla; $p<0.05$ ve $p<0.001$). Yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları için düzeltme yapıldığında, SK grubu ile karşılaştırıldığında, yine aynı anlamlılıkta fark vardı (her birisi için $p<0.001$). SLE ve RA grupları arasında yaş için düzeltme yapıldığında İMK açısından fark yoktu, sistolik ($p<0.05$) ve diastolik ($p<0.01$) kan basınçları için düzeltme yapıldığında ise farklılık yine vardı. RA

grubunda, İMK erkek hastalarda, kadın hastalar ile karşılaştırıldığında, daha fazlaydı ($p<0.05$).

Sağlıklı kontrol grubunda, TNF- α düzeyi ile İMK arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.390$ $p<0.05$). SK grubunda, İMK 0.6 mm'den fazla olanlarda, İMK 0.6 mm'den az olanlarla karşılaştırıldığında, TNF- α düzeyi yüksek, adiponektin düzeyi ise düşüktü (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$).

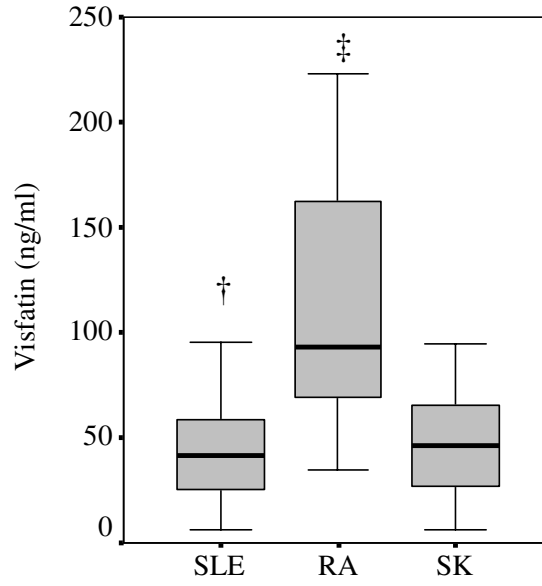


Şekil 1. Hasta grupları ve SK grubu adiponektin düzeyleri

SLE: Sistemik lupus eritematoz, RA: Romatoid artrit, SK: Sağlıklı kontrol.

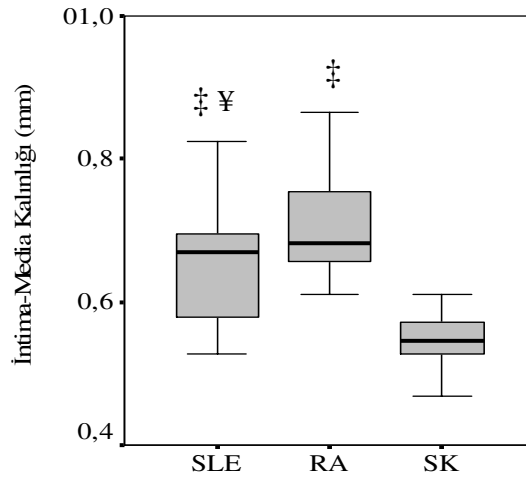
SK grubu ile karşılaştırıldığında, ‡ $p<0.001$

RA grubu ile karşılaştırıldığında, † $p<0.001$



Şekil 2. Hasta grupları ve SK grubu visfatin düzeyleri

SLE: Sistemik lupus eritematoz, RA: Romatoid artrit, SK: Sağlıklı kontrol.
 SK grubu ile karşılaştırıldığında, $^{\ddagger}p < 0.001$
 RA grubu ile karşılaştırıldığında, $^{\dagger}p < 0.001$



Şekil 3. Hasta grupları ve SK grubu intima-media kalınlıkları

SLE: Sistemik lupus eritematoz, RA: Romatoid artrit, SK: Sağlıklı kontrol.
 SK grubu ile karşılaştırıldığında, $^{\ddagger}p < 0.001$
 RA grubu ile karşılaştırıldığında, $^{\text{¥}}p < 0.05$

6.TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada, SLE ve RA hastalarında adiponektin ve visfatin düzeyleri belirlendi, ve bu adipositokinlerin HOMA-IR indeksi, ve aterosklerozun prekllinik belirteci olan İMK üzerine etkileri araştırıldı. SLE grubunda adiponektin, RA grubunda ise visfatin düzeyleri yüksek bulundu. İMK her iki hastalık grubunda da SK grubundan daha fazla olarak belirlendi

Sistemik lupus eritematoz ve RA hastalarında insülin direnci (147,148) ve ‘erken ve hızlanmış ateroskleroz’ (104,105,112) varlığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. İnsülin duyarlandırıcı, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle adiponektinin metabolik sendromun anahtar molekülü olabileceği öne sürülmüştür (149). Visfatin ise obezite, insülin direnci, inflamatuvar durumlarla ilişkilendirilen ve proinflamatuvar olduğu öne sürülen yeni bir adipositokindir (150).

Çalışmamızda da, önceki çalışmalar (148,151) ile tutarlı olarak, SLE hastalarında adiponektin düzeyinin artmış olduğu saptandı. Sada ve ark. (148), SLE hastalarında HOMA-IR indeksi ve adiponektin düzeyinde artış olduğunu, ve insülin direnci olan SLE hastalarında, insülin direnci olmayanlar ile karşılaştırıldığında, adiponektin düzeyinin daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da insülin direnci olanlarda adiponektin düzeyi düşük bulundu, ancak istatistiksel anlamlılıkta değildi. Rovin ve ark. (151), renal tutulumu olan SLE hastalarında adiponektin düzeyinin daha fazla arttığını, ve adiponektinin renal tutulumun belirteci olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, adiponektin düzeyi serum kreatinin ve proteinüri düzeyleri ile ilişkili bulunmadı, ancak SLICC/ACR ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Bu durum, adiponektinin SLE’da renal tutulum dışı hastalık aktivasyonu için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, adiponektinin RA’teki rolüne ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ehling ve ark. (152), RA sinovyumunda adiponektin düzeyinin artmış olduğunu, ve RA hastalarından alınan fibroblast kültürüne adiponektin eklendiğinde IL-6 ve matris metalloproteinaz-1’in artmış olduğunu saptamışlar ve adiponektinin katabolik etkileri olan proinflamatuvar bir sitokin olduğunu ileri

sürmüşlerdir. Oysa, Lee ve ark. (153), deneysel artrit modelinde, adiponektinin artrit şiddetini azalttığını ve anti-inflamatuar etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Önceki çalışmalarda (141,154), RA’te adiponektin düzeyinin artmış olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise RA grubunda adiponektin düzeyi SK grubundan farklı bulunmadı. Otero ve ark.’nın çalışmasında (141), hastaların %26’sının kortikosteroid kullandığı bildirilmiştir. Bizim bu çalışmamızda RA hastalarının %79’u kortikosteroid almaktaydı. Kortikosteroidlerin adiponektin düzeyini azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (155). Çalışmamızda RA hasta grubunda adiponektin düzeyi düşüklüğünün nedenlerinden birisi, fazla sayıda hastanın kortikosteroid kullanıyor olması olasıdır.

Bilgilerimize göre bu çalışmamız, SLE hastalarında visfatin düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda, SLE hasta grubunda visfatin düzeyi SK grubundan farklı bulunmamıştır. Ancak, visfatinin proinflamatuar ve matriks-degradasyonu aktiviteleri ile RA’te yeni bir inflamasyon belirteci olduğu bildirilmiştir (150). Ek olarak, visfatinin akut akciğer hasarı (140), deneysel inflamasyon ve klinik sepsis (23), inflamatuvar barsak hastalarında (24) ve RA (150)’te arttığı bildirilmesine karşın, bizim çalışmamızdaki SLE hasta grubunda artış görülmemesi şaşırtıcıdır. Diğer inflamatuvar hastalıkların aksine, SLE’da akut faz reaktanı CRP yanıtı yeterli değildir (156). SLE’da, CRP’e benzer şekilde, visfatin salınımını artıran inflamatuvar yollar aktiflenmediği için, visfatin düzeyi artmıyor olabilir. SLE’da, visfatin düzeyi ve salınımını etkileyen mekanizmaların saptanması ve patogeneze katkısı açısından randomize, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Visfatinin proinflamatuar özellikleri olduğu (23,24,140,150) ve B lenfositlerin büyümesini ve farklılaşmasını artırdığı gösterilmiştir (139). İzleyen *in vitro* çalışmalarda da, insan lökosit kültürüne visfatin eklenmesi ile IL-1 β , TNF- α , ve IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (24). Otero ve ark. (141), RA’li hastalarda visfatin düzeyinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, akut akciğer hasarı (140), deneysel inflamasyon ve klinik sepsis (23) ve inflamatuvar barsak hastalığında (24) da visfatin düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. Brentano ve ark. (150), RA’te ‘Toll-like Reseptör’ ve sitokinler ile visfatin salınımının uyarıldığını, ve visfatin salınımının başlıca sinovyal fibroblastlar

tarafından yapıldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada (150), serum ve sinovyal visfatin düzeylerinin hastalığın ve inflamasyonun derecesi ile korele olduğu, ve ayrıca visfatinin NF- κ B, aktivatör protein-1, IL-8, MMP-1 ve MMP-3'ü aktive ettiği belirlenmiş, ve visfatinin RA'te proinflamatuvar ve yıkıcı bir mediatör olduğu bildirilmiştir (150). RA hastalarındaki visfatin düzeyi artışı, hastalık patogeneze katkı yapıyor gibi gözükmektedir.

Çalışmamızda, SLE hasta grubunda, SK grubuna göre, İMK'nın arttığı ve TK ile pozitif korele olduğu saptandı. Ancak hasta yaşı, hastalık yaşı, VKİ, HT, sigara içilmesi, HDL-K, LDL-K, ESH, CRP, insülin direnci, adiponektin ve visfatin düzeyleriyle İMK arasında bir korelasyon bulunmadı. Thompson ve ark. (157), SLE hastalarının ortalama 4.19 yıl izlemi sonrası, İMK ve plak progresyonunu tekrar değerlendirmişlerdir. İMK ve plak progresyonunda artış olduğunu, ancak hasta yaşı, VKİ, sigara içilmesi, HT, hastalık yaşı, TK, HDL-K, LDL-K, ESH, CRP ve insülin direncinin bu progresyon üzerine bir etkilerinin olmadığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, geleneksel risk faktörleri ile gelişmekte olan ateroskleroz arasındaki ilişkinin inflamatuvar durumlarda zayıfladığını düşündürmektedir.

Chung ve ark. (147), SLE hasta grubunda kontrol grubuna göre HOMA-IR indeksinde istatistiksel anlamlılıkta farklılık bulunmamasına karşın, insülin direnci olan hasta sayısının SLE grubunda artmış olduğunu belirlemişlerdir. Ek olarak, insülin direnci olan SLE hastalarında serum adiponektin düzeyinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (147). Bizim çalışmamızda, SLE grubunda SK grubuna göre HOMA-IR indeksinde istatistiksel anlamlılıkta olmayan, göreceli, bir artış saptanmasına karşın, insülin direnci tanısı alan hastaların sayısı açısından bir farklılık yoktu. Bu farklılığın olmayışı, çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ve/veya hastaların fenotipik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, RA grubunda, hem HOMA-IR indeksi hem de insülin direnci olan hasta sayısı artmış bulundu. İnflamasyonun insülin direnci gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (147). Ancak, bizim bu çalışmamızda RA hasta grubunda inflamasyon belirteçleri (ESH, CRP ve TNF- α) artmış olmasına karşın, HOMA-IR indeksi ile ilişkileri saptanmadı. Chung ve ark. (147), RA hastalarında HOMA-IR ile ESH, CRP, TNF- α arasında korelasyon belirlemişler, ancak SLE

hastalarında bu korelasyonları bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda her iki hasta grubunda da inflamasyon belirteçleri ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmadı. Bu durumun olası nedeni, hasta gruplarımızdaki katılımcı sayılarının azlığı olabilir.

Kumeda ve ark. (158), RA hastalarında İMK'nın artmış olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda da RA hastalarında İMK'nın artmış olduğu görüldü. Önceki çalışmalarda (158), RA'te gelişen ateroskleroz için hasta yaşı, sigara içilmesi, lipid profili, kan basıncı, fiziksel aktivite, hastalığın şiddeti ve hastalık yaşının etkili faktörler olduğu belirtilmiştir (158). Çalışmamızda, RA hastalarında, klasik risk faktörleri yerine, adiponektin düzeyinin İMK ile negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Adiponektinin anti-aterojenik etkileri olduğu net olarak ortaya konulmuştur (10,12, 121).

Visfatin düzeyi ile İMK arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (159). Başka bir çalışmada (25) ise, endarterektomi ile alınan plaklar, semptomatik olan destabilize plaklar veya asemptomatik stabilize plaklar olarak iki grupta ele alındığında, destabilize plağı olan hastalarda serum visfatin düzeyi yüksek olduğu, destabilize plaklardaki lipid yüklü makrofajlarda (köpük hücre) visfatin gen ekspresyonunun belirgin olarak arttığı, ve visfatin proteininin lipidden zengin çekirdekte bulunduğu, ve aterom plağı rüptürü olduğunda visfatin düzeyinin 4 saat içinde arttığı belirlenmiştir. Visfatin proinflamatuvar bir mediatör olup, aterom plağı destabilizasyonunda rol almaktadır (25). Çalışmamızda, RA hasta grubunda belirlenen visfatin düzeyi artışı, ve İMK'nın SLE hasta grubundan fazla oluşu, visfatinin ateroskleroz gelişiminde rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, RA hasta grubunda İMK, SLE ve SK gruplarından fazla bulundu. RA hasta grubunda, adiponektin ve İMK arasında negatif bir korelasyon bulunmuş, ve SLE hasta grubunda adiponektin düzeyinin RA grubundan yüksek bulunmuş, adiponektinin İMK üzerine katkı yapıyor olabileceğini düşündürmektedir. Adiponektinin anti-aterojenik etkileri bilinmekte olup, düşük adiponektin düzeyinin inflamatuvar hastalığı olmayan bireylerde İMK ile negatif korele olduğu gösterilmiştir (152).

Adipositokinlerin insülin direnci ve ateroskleroz gelişimi sürecinde önemli katkıları vardır (18,21). Ayrıca adipositokinlerin bölgesel yağ dokudan da salındığı ve inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun gerçekleşmesinde rolü olduğu ileri sürülmüştür (153). Adipositokinlerin hem insülin direnci ve ateroskleroz gelişimi, hem de inflamasyonda rol alıyor olmaları, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda araştırılmalarını gerektirmektedir. Adipositokinlerin tümü benzer özelliklere sahip olmayıp insülin duyarlandırıcı, anti-aterojenik, proinflamatuvar, anti-inflamatuvar ve adipojenik aktiviteleri farklıdır.

Kronik inflamatuvar durumlarda, insülin direnci ve ateroskleroz gelişim hızı artmaktadır (86). Bununla birlikte, inflamasyona ikincil olarak artan farklı sitokinlerin insülin aktivitesi ve aterosklerotik süreçte etkileri de farklı olacaktır. Çalışmamızda İMK, SLE grubunda RA grubundan daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık, adiponektinin anti-aterojenik etkileri ile ilişkili olabilir. Aksine visfatin de RA hastalarını ateroskleroza yatkın kılıyor olabilir.

Sonuç olarak; beyaz yağ dokusu, salgıladığı sitokinler aracılığı ile inflamasyonun düzenlenmesinde görev almaktadır. Farklı hastalıklarda farklı adipositokin düzeylerinde artış olmaktadır, farklı adipositokinlerin de aterosklerotik süreçte etkilerinin farklı olması beklenir.

7-KAYNAKLAR

1. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-346.
2. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-2963.
3. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-1077.
4. Escárcega RO, García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Jara LJ, Rojas-Rodriguez J, Escobar-Linares LE, Cervera R. Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun Rev* 2006;6:48-53.
5. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 3:53-55.
6. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-325.
7. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819.
8. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2764-2769.
9. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.

10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-2476.
11. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defence collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-1732.
12. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301.
13. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-89.
14. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-1063.
15. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:1220-1225.
16. Zhao T, Hou M, Xia M, Wang Q, Zhu H, Xiao Y, et al. Globular adiponectin decreases leptin-induced tumor necrosis factor-alpha expression by murine macrophages: Involvement of cAMP-PKA and MAPK pathways. *Cell Immunol* 2005;238:19-30.
17. Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine* 2005;32:94-103.
18. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:1045-1050.

19. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Zhang H, et al. Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 2006;188:184-189.
20. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
21. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005;54:2911-2916.
22. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:586-590.
23. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004 ;113(9):1318-1327.
24. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
25. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, Damås JK, Tunheim SH, Ueland T, Smith C, Bendz B, Tonstad S, Gullestad L, Frøland SS, Krohg-Sørensen K, Russell D, Aukrust P, Halvorsen B. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*. 2007;115:972-980.
26. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:150-156.

27. Manzi S. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, s.a. hochberg mc, smolen js, winblatt me, weisman mh. Editor.2003, Mosby 1291-1296.
28. Samsonov MY , Tilz GP, Egorova O, Reibnegger G, Balabanova RM, Nasonov EL. et al. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:29-32.
29. Isenberg DA, Horsfall AC. Systemic Lupus Erythematosus in adults. In Maddison PJ, Woo P, Glass DN (eds)*Oxford Textbook Of Rheumatology Volume-II*.New York, Oxford University Pres,Inc 1998:1145-1180.
30. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (yazarlar).*Klinik Romatoloji:İstanbul, Deniz Matbaası, 1999:287-302.*
31. Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In Baunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds).*Principles Of Internal Medicine Volume-II*. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc 2001:1922-1928.
32. Pisetsky D. Systemic lupus erythematosus A. Epidemiology, pathology and pathogenesis, in *Primer on the rheumatic diseases*, J.H. Klippel, Editor. 1997, Arthritis Foundation: Georgia, USA. P. 246-251.
33. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus.Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1260-1270.
34. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1993.72: 113-124.
35. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus* 1999;8:462-465.
36. Hochberg M.C. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:617-639 .

37. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
38. Liossis S. N, Kovacs B, Dennis G, Kammer G. M, Tsokos G.C. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. *J Clin Invest* 1996;98:2549-2557.
39. Horwitz D.A, Garrett M.A. Lymphocyte reactivity to mitogens in subjects with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and scleroderma. *Clin Exp Immunol* 1977;27:92-99.
40. Linker-Israeli M, Quismorio F.P, Horwitz D.A. CD8+ lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus sustain, rather than suppress, spontaneous polyclonal IgG production and synergize with CD4+ cells to support autoantibody synthesis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1216-1225.
41. Llorente L, Richaud-Patin Y, Fior R, Alcocer-Varela J, Wijdenes J, Fourrier B.M, et al. In vivo production of interleukin -10 by non-T cells in rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and systemic lupus erythematosus. A potential mechanism of B lymphocyte hyperactivity and autoimmunity. *Arthritis Rheum* 1994;37:1647-1655.
42. Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Maillot M. C, Durand-Gasselín I, et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 1993;4:421-427.
43. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, Wong W.B, Rosen A. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med* 1999;190:815-826.
44. Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus* 1997;6:175-180.

45. Pistiner M, Wallace D.J, Nessim S, Metzger A.L, Klinenberg J.R. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:55-64.
46. Cronin M.E. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:99-116.
47. Rahman P, Gladman D.D, Ibanez D, Urowitz M.B. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 418-423.
48. Hanly J.G, Walsh N.M, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:732-741.
49. Simonson J.S, Schiller N.B, Petri M, Hellman D.B. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:918-925.
50. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:216-223.
51. Kahl L.E. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:1343-1349.
52. Khamashta M.A, Cervera R, Asherson R.A, Font J, Gil A, Coltart D.J, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-1544.
53. Petri, M, Spence D, Bone L.R, Hochberg M.C. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort : prevalence recognition by patients and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:291-302.
54. Reveille J.D, Bartolucci A. Alarcon G.S. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990;33:37-48.

55. Williams H.J, Alarcon G.S, Joks R, Steen V.D, Bulpitt K, Clegg D.O, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnosis in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol* 1999;26:816-825.
56. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999;42:1785-1796.
57. Aranow C, G. E., Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations, *Rheumatology*, s.j. hochberg mc, weinblatt me, weisman mh. Editor. 2003, Mosby. P.1395-1404.
58. Parke A.L, Rothfield N.F. Antimalarial drugs in pregnancy- the North American experience. *Lupus* 1996;5:67-69.
59. Illei G.G, Austin H.A, Crane M, Collins L, Gourley M.F, Yarboro C.H, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257.
60. Ginzler E, Sharon E, Diamond H, Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975;18:27-34.
61. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-980.
62. Yocum D.E. Cyclosporine, FK506, rapamycin, and other immunomodulators. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:133-154.
63. Jayne D. Stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:291-304.
64. Solsky M.A, Wallace D.J. New therapies in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:293-312.

65. Tammi LS, James L Mc G. Rheumatoid arthritis. In: Noble J (Ed). Textbook of Primary Care Medicine, 3rd ed. London. Mosby Co 2001;1240-1249.
66. Peter EL: Rheumatoid arthritis. In: Harrison TR (Ed). Principles of Internal Medicine 14th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1998;880-888.
67. Alan J Silman, Jacqueline E Pearson. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:265-272.
68. Gary S Firestein, Edward D, Haris JR. Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, eds. Kelley' s Textbook of Rheumatology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 2005: 996-1073.
69. Jones MA, Silman A, Whiting S, Barrett E, Symmons DP. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:89-93.
70. Silman AJ, Macgregor AJ, Thomson W, Holigan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE: Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *J Rheumatol* 1993;32:903-907.
71. Arnett FC. Rheumatoid arthritis. In: Goldman L, Bennett JC (Eds). *Cecil Textbook of Medicine* 21st Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2000;1492-1499.
72. Edward D, Harris Jr. Clinical features of Rheumatoid arthritis. In: Shann R, Edward D, Harris Jr, Clement BS (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology* 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co 2001;967-996.
73. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: Prevalance and mortality. *Rheumatology* 1999;38:668-674.
74. Wislowska M, Sypula S, Kovalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999;18:163-169.

75. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-146.
76. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, Rossi S, Grandi AM, Caporali R, Finardi G. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:407-412.
77. Alpaslan M, Ornat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22:84-88.
78. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:227-229.
79. Apstein CS, Eberli FR. Diastolic function and dysfunction with exercise, hypertrophy, ischemia, and heart failure. *Cardiologia* 1998;43:1269-1279.
80. Wolfe F, Mitchell D.M, Sibley J.T, Fries J.F, Bloch D.A, Williams C.A, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-494.
81. Dropinski J, Szczeklik W, Rubis P. Cardiac involvement in systemic autoimmune disease *Pol Arch Med Wewn* 2003;109:375-381.
82. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner S, Schiff M, Tindall EA, Burge DJ. Longterm use of etanercept in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis(abstract). *Arthritis Rheum* 1999;42:401.
83. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115-126.
84. Stary H.C, Chandler A.B, Dinsmore R.E, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions

of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.

85. Kastelein JJP, Groot E, Sankatsing R. Atherosclerosis Measured by B-Mode Ultrasonography: Effect of Statin Therapy on Disease Progression *Am J Med* 2004;116: 31-36.
86. Pearson T.A, Mensah G.A, Alexander R.W, Anderson J.L, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
87. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
88. Geroulakos G, O' Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994;15:781-785.
89. Chambless L.E, Heiss G, Folsom A.R, Rosamond W, Szklo M, Sharrett A.R, Clegg L.X. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.
90. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
91. Albert C. M, Ma J, Rifai N, Stampfer M. J, Ridker P. M. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-2599.

92. Willerson J.T., Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 2004;109:112-120.
93. Moreno P.R, Falk E, Palacios I. F, Newell J. B, Fuster V, Fallon J. T. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-778.
94. Lefkowitz R.J, Willerson J.T. Prospects for cardiovascular research. *Jama*, 2001;285: 581-587.
95. Libby P. Ve Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-1720.
96. Libby P, Ridker P.M. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999;100:1148-1150.
97. Devaraj S, Xu D.Y, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398-404.
98. Pasceri V, Willerson J.T, Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
99. Verma S, Wang C.H, Li S.H, Dumont A.S, Fedak P.W, Badiwala M.V, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-919.
100. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43.
101. Öngen Z: Aterosklerozun patogenezi: Klinik Kardiyoloji. Erol Ç (editör), Birinci baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2004;1-21.

- 102.** Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997;99:2752-2761.
- 103.** Manzi S, Meilahn E.N, Rairie J.E, Conte C.G, Medsger T.A. Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in woman with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-415.
- 104.** Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:141-150.
- 105.** Abusamieh M. Ash J. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Cardiol Rev* 2004;12:267-275.
- 106.** Moder K.G., Miller T.D. ve Tazelaar H.D. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999;74:275-284.
- 107.** Clancy R, Marder G, Martin V, Belmont H.M, Abramson S.B, ve Buyon J. Circulating activated endothelial cells in systemic lupus erythematosus: further evidence for diffuse vasculopathy. *Arthritis Rheum* 2001;44:1203-1208.
- 108.** Vaarala O. Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, Palosuo T. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91:23-27.
- 109.** The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993;43:2069-2073.
- 110.** Merrill JT. Regulation of the vasculature: clues from lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14: 504-509.
- 111.** Crow M.K, Kirou K.A. Regulation of CD40 ligand expression in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:361-369.

- 112.** Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:286-292.
- 113.** Martin BC, Warram JH, Krolewski AS. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: result of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-929.
- 114.** Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-530.
- 115.** Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ, Meyer III WJ. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: in vivo androgen response to insulin infusion. *Obstet Gynecol* 1987;69:921-925.
- 116.** Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976;294:739-745.
- 117.** Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2003;56:179-188.
- 118.** Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, Marrazzo G, Tirri R, Gallo M, Varricchio M, ve D'Onofrio F., Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism.* 1991;40- 902-907.
- 119.** Gonzales-Gay MA, Gonzales-Juateney C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
- 120.** Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Gonzales Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing longterm treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447-450.

- 121.** Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahaski T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Agonist, Rosiglitazone, Increases Plasma Levels of Adiponectin in Type 2 Diabetic. *Diabetes Care* 2002;25: 376-380.
- 122.** Weyer C, Funahaski T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935.
- 123.** Haluzik M., Parizkova J. Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiological Research*. 2004; 53:123-129.
- 124.** Motohima H, Wu X, Sinha MK. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 5662-5667.
- 125.** Yamauchi T, Kamon J, Waki H. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7: 941-946.
- 126.** Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:2005-2010.
- 127.** Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, ScherervPE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
- 128.** Goldgar DE Multipoint analysis of human quantitative genetic variation. *Am J Hum Genet* 1990;47:957-967.
- 129.** Stefan N, Vojarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine

phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-1888.

- 130.** Chinnetti G, Zawaski C, Fruchard JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α PPAR γ and LXR. *Biochemical and biophysical research communications* 2004;314:151-158.
- 131.** Yılmaz M, Ergün MA., Karakoç A, Yurtçu E, Yetkin İ, Ayvaz G, Çakır N, Arslan M. Pro12A1a polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene in first-degree relatives of subjects with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endoc* 2005;21:206-210.
- 132.** Tan W, Wang F, Zhang M, Guo D, Zhang Q, He S. High Adiponectin and Adiponectin Receptor 1 Expression in Synovial Fluids and Synovial Tissues of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Apr 4 [Epub ahead of print].
- 133.** Friedman JM, Halas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-770.
- 134.** Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like faktor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221:286-289.
- 135.** Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-10703.
- 136.** Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2000;409:307-312.
- 137.** Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Woltz M, Ludvik B Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1578-1581.

- 138.** Xing H, Northrop JP, Grove JR, Kilpatrick KE, Su JL, Ringold GM. TNF alpha-mediated inhibition and reversal of adipocyte differentiation is accompanied by suppressed expression of PPARgamma without effects on Pref-1 expression. *Endocrinology* 1997;138:2776-2783.
- 139.** Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, ve McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-1437.
- 140.** Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A, Easley R. B, McVerry B. J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:361-370.
- 141.** Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Gomez-Reino J. J, ve Gualillo O. Changes in fat-derived hormones plasma concentrations: adiponectin, leptin, resistin and visfatin in rheumatoid arthritis subjects. *Ann Rheum Dis* 2003; 1916-1926.
- 142.** Koopman W.J, Moreland L.W (Editor). *Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology, Fifteenth Edition* 2005;15:1475.
- 143.** Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
- 144.** Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-369.
- 145.** Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease

activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum* 2005;53:56-60.

146. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
147. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, Sokka T, Raggi P, et al. Inflammation-associated insulin resistance: Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008;58:2105-2112.
148. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, Makino H. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:1545-1552.
149. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110:267-278.
150. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, Kyburz D. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum* 2007;56:2829-2839.
151. Rovin BH, Song H, Hebert LA, Nadasdy T, Nadasdy G, Birmingham DJ, Yung Yu C, Nagaraja HN. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 2005;68:1825-1833.
152. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Turner IH, Anders S, Distler O, Paul G, Distler J, Gay S, Schölmerich J, Neumann E, Müller-Ladner U. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006;176:4468-4478.
153. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:260-268.

- 154.** Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzík M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006;35:247-252.
- 155.** Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, et al. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:339-344.
- 156.** Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982;8:91-103.
- 157.** Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, Tracy RP, Kuller LH, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:835-842.
- 158.** Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-1497.
- 159.** Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Mar 20 [Epub ahead of print].

8. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılı, Elazığ/Karakoçan doğumluyum. İlkokulu Kırıkkale, ortaokulu Elazığ ve lise eğitimimi Ankara'da tamamladım. 2001 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım, ve halen bu göreve devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.