

1. GİRİŞ

RA, tipik olarak sinovyal eklemleri simetrik olarak tutan kronik, ilerleyici, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın, genetik olarak yatkın bireyde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan immün yanıt sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Patogenezde T hücreleri, B hücreleri, çeşitli sitokinler, kemokinler, matris metallo proteinazları ve adezyon molekülleri rol oynar.

İnterlökin (IL)-6, makrofaj migrasyon inhibitör faktör, Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF), Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α), kompleman faktör 3a, C1-inhibitor, C1r, kompleman faktör B, adiposin (kompleman faktör D), leptin, resistin ve adiponektin gibi sitokinler yağ hücresinden salgılanan bir grup maddedir (1). Adipositokin de denenen yağ hücresinden salgılanan bu sitokinler yağ dokusunun immünolojik, endokrin ve parakrin bir organ olduğunu göstermektedir. Bu sitokinlerden adiponektin, proinflamatuvar fonksiyonları olan TNF- α ve C1q ile ortak homolojiye sahip bir protein olup, 247 aminoasitten meydana gelmiş ve insülin duyarlaştırıcı, anti aterosjenik, anti anjiojenik, antiinflamatuvar ve anti tümör fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (2).

Biz bu çalışmada, adiponektinin antiinflamatuvar özelliklere sahip bir yağ sitokini olmasından dolayı sistemik bir inflamatuvar süreçle seyreden RA hastalarında, adiponektin ve hastalık aktivitesi ve akut faz cevabı arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve öncelikle eklemleri tutan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. En sık rastlanan inflamatuvar artrittir ve sinovyal eklemlerde şekil bozukluklarına, fonksiyon kaybına ve uzun dönemli hastalık ve ölüme neden olur (3). Coğrafi yerleşime ve ırka bakılmaksızın tüm dünyada ortalama görülme sıklığı yaklaşık %1 (%0,3-2,1) civarında iken Sahara altı Afrika kırsalında yaşayanlarda ve Karayipli siyahlarda daha az görülür. Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirse de en sık dördüncü ve beşinci dekatlardadır ve hastaların %80'inde 35-50 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda, erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülür ve yaş ilerledikçe cinsiyet farkı kaybolur (4).

2.1.1. Etiyoloji

RA'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik olarak yatkın bir konakçıda bilinmeyen bir patojen ya da antijen sonucu tetiklenen ve bunun sonucu gelişen kalıcı immün yanıt hipotezi hala geçerliğini korumaktadır (5).

Genetik Faktörler

RA'lı hastaların birinci derece yakınlarında hastalık görülme oranı genel populasyondan daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde, ikizlerden biri hastalandığında diğesinde de hastalık görülme oranı %30-50 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %2-5 kadardır (6). Antijen sunan hücreler üzerindeki Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) veya bilinen diğer adıyla insan Lökosit Antijenleri (HLA) Sınıf II moleküllerinden HLA-DR4, RA'lı hastaların %70'inde bulunurken bu oran kontrollerde %30 oranındadır. Böylece HLA-DR4 bulunan kişilerde RA olma riski 4 ile 5 kat artmaktadır (6). RA'ya yatkınlık DR-beta (β) zincirlerinin üçüncü çok değişken bölgesindeki 70'den 74'üncüye kadar olan aminoasitler ile ilişkilidir (7,8). Yatkınlık epitopu glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin (QKRAA)'dir. Burada bazı DR1- β zincirlerine ilave olarak DR4 ve DR14'de de bir sıra bulunur. RA ile büyük bir ilişkisi olan DR4- β zincirleri DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 ve DRB*1402

'dir (6). Ayrıca QKRAA epitopu tanı konulmuş olan RA'lı hastalarda hastalık şiddetini tahmin ettirebilir (9). Hastalıkla ilgili bu alelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1*04 aleli olanlarda ise daha ağır ve ekstraartiküler tutulumlu bir hastalık tablosu oluştuğu bildirilmiştir (10). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR5, HLA -DR7'nin ise hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (4).

Sınıf II MHC genleri RA'da hücrel immün cevapta rol oynarken, humoral sistemde de ilişkiler saptanmış, RA'nın başlamasından önce immünglobulin (Ig) G glikolizasyon defektinin mevcut olduğu gösterilmiş, özellikle Romatoid faktör'ün (RF) IgG1, IgG2, IgG4 izotoplarında belirgin olduğu gösterilmiştir (11).

HLA genleri dışında çeşitli sitokin polimorfizmlerinin de hastalıkla ilişkili olduğunu bildirir veriler mevcuttur. Ancak bu konuda T hücre reseptörü, IL-1, IL-1RA, IL-12, IL-4, IL-10 polimorfizmi ve glutatyon transferaz polimorfizmi gibi polimorfizmlerin hastalığı nasıl etkilediklerini tam olarak söylemek mümkün değildir (12).

Cinsiyet

RA, kadınlarda erkeklere oranla 2 ile 4 kat daha fazla görülen bir hastalıktır. Cinsiyet farklılığının temel nedeni bilinmemekle birlikte, muhtemel hormonal durumun immün fonksiyon üzerine olan etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hormonal etkilerin bir örneği gebeliğin son trimestrinde sıklıkla hastalık remisyonuna girmesidir (13). RA'lı gebe hastaların %75'inden fazlasında birinci veya ikinci trimesterde başlayan düzelme görülür, ancak bunların %90'ında doğumdan haftalar veya aylar sonra RF titrelerinin artışı ile birlikte hastalık alevlenir (14). Bu korunmanın mekanizması belli değildir, ancak gebelik boyunca IL-10 gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımına veya hücrel immünitedeki değişikliklere bağlı olabilir (15). RA'lı hastaların doğum yapmamış kadınlarda daha sık görülmesi, oral kontraseptifler içindeki progesteronun hastalık üzerindeki hafifletici etkileri hormonların RA patogenezindeki rolünü destekleyen diğer verilerdir (16,17). Östrojen ve progesteronun sitokin profilini T helper-1 sitokinlerden antiinflamatuvar T-helper 2 sitokinlere değiştirmesi, plasental kortikotropin hormonunun immüsupresif bir hormon olan dehidroepiandesteron hormonunun salınımını artırması RA'daki hormon etkilerini gösteren diğer verilerdir (18,19).

Çevresel Faktörler

Bireyde RA gelişiminde, birkaç çevresel uyarının muhtemel bakteri veya virüslerin uygun genetik geçmişi olan bireyleri infekte ettiği ve bazı mekanizmalarla inflamatuvar yanıtın eklemde odaklandığı ileri sürülmüştür. Burada inflamatuvar yanıt hakim olduktan sonra, hatta saldırgan ajanların yokluğunda bile lokal immünite ve sinovitis devam eder (6).

İnfeksiyöz Ajanlar

Birçok bakteri ve virüsün RA gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmüş ancak kesin kanıtlar bulunmamıştır. RA etyolojisinde olası infeksiyöz nedenlerden mikoplazma; direkt sinovyal infeksiyon ve süperantijenler yolu ile, Parvovirus B19 ve retrovirüsler; direkt sinovyal enfeksiyon ile, enterik bakteriler; moleküler taklitçilik (QKRAA), mikobakteriler; moleküler taklitçilik (proteoglikanlar, QKRAA) ve immünostimülatör DNA yolu ile, Epstein-Barr virusu; moleküler taklitçilik (QKRAA) yaparak ve bakteriyel hücre duvarlarının ise makrofaj aktivasyonu mekanizması ile etkili oldukları ileri sürülmektedir (6).

Diğer Çevresel Risk Faktörleri

Eğitim Düzeyi: Birçok başka kronik hastalıkta olduğu gibi düşük eğitim düzeyine sahip RA'lı hastalarda, özellikle kadınlarda, hastalık ve ölüm oranları artmıştır (20).

Sigara içimi ve Diğer alışkanlıklar: 377841 sağlık çalışanı kadın ile yapılan bir çalışmada; sigara içme süresi, hem seronegatif hem de seropozitif RA riskinde belirgin artışla ilgili bulunmuştur (21). Ayrıca başka bir çalışmada kafeinsiz kahve tüketimi bağımsız olarak RA başlaması ile pozitif korelasyon gösterirken, çay içimi ile hastalık başlangıcı arasında ters korelasyon olduğu saptanmıştır (22).

Gut İle Birliktelik: Gut ile RA arasında tam olarak anlaşılammış negatif bir ilişki vardır. Bir çalışmada ürik asit seviyesinde dalgalanma görülen hastalarda serum ürik asit seviyesi ile hastalık aktivitesinde düzelme arasında istatistiki olarak anlamlılık bulunmuştur (23).

Diyet: Hayvansal yağlar yerine balık yağının tercih edilmesi gibi bazı diyetler mevcut RA'lı hastalarda inflamasyonu hafifletebilirse de hastalığı önleyici veya hastalığa sebep olabilecek bir gıda veya diyet yoktur.

Atopi: RA'da interferon-gama üreten T-hücreler ile IL-4 üreten T hücreleri arasındaki dengesizlik önemli olabilir. Yapılan çalışmalardan iki sonuç çıkarılmıştır: 1) Gelişmiş ülkelerde atopi insidansının arttığı doğru ise bu durum aynı populasyonlarda RA insidansının daha düşük olduğunu yansıtıyor olabilir ve 2) T-helper 1'den T-helper 2'ye doğru immün sapma RA tedavisi için doğru bir terapötik hedef olabilir (24).

Otoimmünite: RF'nin bir otoantikör olarak tanımlanması ve karakterinin belirlenmesi otoimmünitenin RA'da rol oynadığına ait ilk direkt kanıttır (25). RF IgG'nin Fc parçasına karşı gelişmiş bir IgM tipi bir otoantikördür. Hastaların %75-80'inde pozitif bulunur. Serumda herhangi bir metotla tespit edilen RF varlığı %5'den daha az oranda sağlıklı bireylerde de vardır. Klinik ve radyolojik olarak RA düşünülen yaklaşık %25'lik bir hasta grubunda serumda RF tesbit edilemeyebilir. Bu yüzden RA'da RF pozitifliğinin sensitivitesi suboptimaldir. IgM ve IgA tipi RF'nin birlikte pozitifliği tek başına IgM'in pozitifliğinden daha sensitiftir ve bu ikisinin pozitifliği diğer romatolojik hastalıklarda nadiren bulunur (26). Eroziv, progresif ve sistemik hastalık ile korelasyon gösterir. RA'da tanımlanmış bir diğer önemli antikör de cyclic citrullinated peptid (CCP) dir. İlk olarak Nienhuis ve Mandema tarafından tanımlanmıştır (27). Birçok çalışmada RA için RF'den daha spesifik olduğu ve özellikle RA'nın erken dönemlerde RF'ye göre daha önce serumda tespit edildiği gösterilmiştir (28).

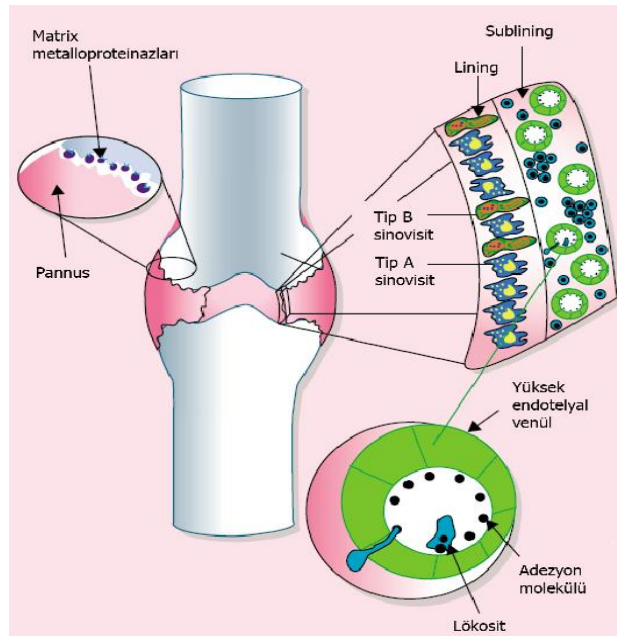
RA'da olası diğer otoantijenler; kartilaj antijenleri (Tip 2 kollajen, gp39, kartilaj bağlayıcı protein, proteoglikanlar, aggrekan), sitrulline edilmiş peptidler, glukoz-6-fosfoizomeraz, HLA-DR (QKRAA), ısı şok proteinleri, ağır zincir bağlayıcı protein, heterojen nükleer riboprotein A2, ve immünglobulinlerdir (6).

2.1.2. Patofizyoloji

RA'da immün aktivasyonun primer bölgesi sinovyumdur. Romatoid artrit patofizyolojisinin merkezinde, belirgin anjiogenezis, sellüler hiperplazi, inflamatuvar lökositlerin sinovyal dokuya göçü, hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, sitokinlerin ekspresyonunda değişikliklerle karakterize bir inflame sinovyum vardır. Hastalığın ilk haftasında sinovyum değişikliğe uğrar ve doku ödemi ve fibrin depozitleri sonucunda klinik olarak eklem şişliği ve ağrı ortaya çıkar. Daha sonra Tip A (makrofaj benzeri) ve tip B (fibroblast

benzeri) sinovisitlerden oluşan on veya daha fazla hücre dizisinin bir araya gelmesi ile sinovyal hiperplazi gelişir. Aynı zamanda subintimal bölgede T ve B lenfositleri, makrofajlar ve plazma hücrelerinden oluşan belirgin bir mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (29). Sinovyal vasküler endotel, hastalığın erken döneminden itibaren transformasyona uğrayarak yüksek endotelial venüller oluşur (30). Bu yüksek endotelial venüller, sekonder lenfoid dokularda veya inflame non-lenfoid dokularda bulunan spesiyalize olmuş, post kapiller venüllerdir ve lökositlerin dolaşımından dokulara geçişini kolaylaştırır.

Lokal invaziv sinovyal doku, “pannus” formasyonu, RA’nın karakteristik bir bulgusudur ve eklem erozyonundan sorumludur. Histolojik olarak sinovyumun diğer bölgelerinden farklıdır. Başlangıçta kartilajın penetrasyonu sırasında pannus dokusu mononükleer hücreler ve fibroblastlardan oluşur ve sinovyal hücrelerde belirgin matris metalloproteinaz ekspresyonu vardır (31-33). Daha geç dönemlerde selüler pannus, fibröz pannus ile yer değiştirir, vaskülarite azalır ve kartilajın üzeri kollajen ile örtülür. Pannus hücrelerinin fibroblast benzeri tip B sinovisitlerden oluştuğu düşünülmekle birlikte transformasyona uğramış hücre fenotip özellikleri gösterirler (29).



Şekil 2.1. RA’daki inflame eklem majör anatomik özellikleri. (Bu resim yayıncı kuruluş Elsevier Limited’in yazılı onayı alınarak kullanılmıştır) (29).

T lenfositler: Kronik RA'da sinovyum bir lenf nodülüne benzeyen yapıya yol açan T lenfosit birikimini içerir. Bu birikimler dar sitoplazmalı küçük CD4+ hafıza hücrelerinden (CD45RO+) ibarettir. Az miktarda da CD8+ T lenfosit de vardır. RA sinovyumundaki hücrelerin %50'den daha fazlasını CD4+ T lenfositler oluştururken sadece %5 veya daha azı B lenfosit ve plazma hücreleridir. Sinovyumun T lenfositlerce infiltrasyonu T hücre aracılı kanıtı olarak işaret edilir ve bu antijen spesifik yanıtlar için karakteristiktir (6).

HLA-DR allellerinin incelenmesiyle ortaya çıkan deliller de T hücrelerinin rolünü ortaya koyar. CD4 T hücre spesifitesi, spesifik bir T hücre reseptörünün MHC klas II tip bir peptidle etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle romatoid arttritteki HLA-DR allel tiplerinin hem MHC moleküllerince antijen sunulması, hem de CD4 T hücrelerince bu antijenlerin tanınması sırasında patojenik olaylara yol açtığı düşünülür (29).

T hücrelerin RA patogenezinde rol oynadığına dair kanıtların varlığına rağmen diğer deliller T hücrelerin eklem mikro yapısında sinovite direkt olarak yol açmadığını göstermektedir. Sinovyuma infiltrasyon gösteren T hücrelerin bu popülasyonun çok da prolifer olmadığını göstermiştir. Bunun ötesinde sinovyal T hücreleri ile periferik kandaki T hücrelerindeki CD45 izoformların karşılaştırılması romatoid artritli sinovyumda bellek T hücrelerinin tipik karakteristiği olan CD45 yönünden zenginlik olduğunu ortaya koymuştur (34,35). Ayrıca bilinen T hücre bağımlı inflamasyonun aksine sinovyal T hücre lenfokin üretiminin incelenmesi, sitokin profiline T hücre katkısının çok az olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle T hücreleri romatoid artritte muhtemelen olayın sistemik başlangıcında rol almakla birlikte, eklem hasarı ve sinovit oluşumundaki rolleri net bilinmemektedir.

B lenfositler: RA'nın başlangıç evrelerinde ve devamında kilit öneme sahip bir mekanizma olarak sinovyal B hücre ve plazma hücre hiperaktivitesine daha fazla önem verilmeye başlanmış, bu bilgi, tolerans kaybının otoantikor üretimine, doğumsal immünitinin aktivasyonuna ve kronik sinovitise yol açtığını gösteren deneyler ile desteklenmiştir (6).

RA'lı hastaların sinovyal dokularında ve sinovyal sıvılarında güçlü bir antijen sunucu olan dendritik hücreler (36), polimorf nüveli lökositler ve natural killer hücreler (37) ve mast hücreleri (38)'nin de olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

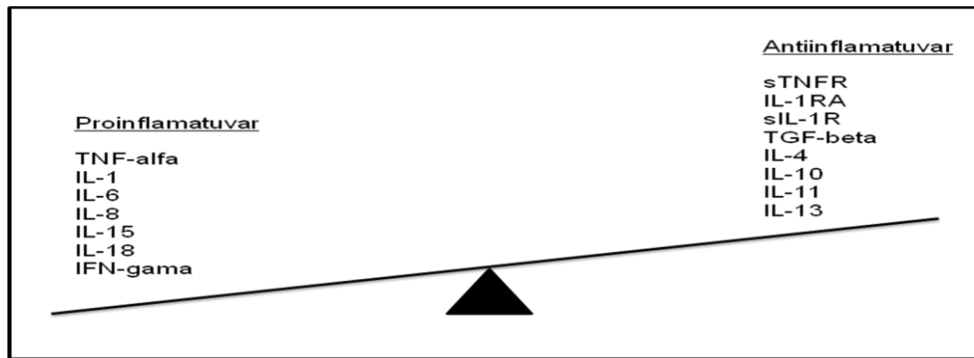
Sitokinler: Sitokinler immün cevapta rol alan hücrelerin intersellüler iletişimine yardım eden çözünebilir proteinler olup hücre bölünmesini, farklılaşmasını ve kemotaksisini etkiler ve birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olayda rol alırlar. Kantitatif araştırmalar inflamatuvar sinovyal sıvıda az miktarda T hücre kaynaklı sitokin varlığını (IL-2, 17 ve interferon gama) ortaya koymakla birlikte RA'da başka birçok sitokin tipi orta veya yüksek düzeyde artmıştır. İnflamasyon gösteren sinovyal sıvı ve dokuda TNF- α ve IL-1 büyük miktarlarda bulunur. Yapılan immunohistokimyasal ve in-situ messenger ribonükleik asit (mRNA) hibridizasyon analizleri de bu sitokinlerin hem sinovyal sınır, hem de subsinovyal bölgede tip A sinovisit ve makrofajlarda dahil birçok hücrede bulunduğunu göstermiştir (39,40). Hem TNF- α hem de IL-1 sinovyal dokunun proliferasyon, metalloproteinaz ekspresyonu, adezyon molekül ekspresyonu, diğer sitokinlerin salınması ve prostaglandin üretimi gibi sinovyal dokunun efektör fonksiyonlarının güçlü uyarıcılarıdır. TNF α ve IL-1 efektör fonksiyonunu arttırmada birlikte etki gösterdikleri kabul edilmektedir.

Hemostazın dengelenmesi ve inflamatuvar cevabın azaltılmasını sağlamak için bu sitokinler ve sitokin reseptörlerinin alt tipleri sinovyumda antiinflamatuvar fonksiyon gösterirler. Sinovyal sıvıda çözünebilir formda doğal olarak bulunan iki adet TNF reseptörü vardır (p55 ve p75) ve bunlar hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanmak için yarışarak TNF- α aktivitesini inhibe ederler. Benzer şekilde sinovyal sıvıda iki çözünebilir IL-1 reseptörü vardır (IL-1R1 ve IL-1R2). Bu reseptörler IL-1 β 'ye bağlanma yeteneğine sahiptirler ve bu nedenle yüzey reseptörleriyle yarış halindedir (41,42). Buna ek olarak, IL-1 reseptöründe bulunan doğal bir IL-1 yarışmacı inhibitörü de sinovyal sıvıda mevcuttur (IL-1 reseptör antagonist (IL-1RA)). IL ailesinin bu üyesi herhangi bir sinyal olmadan IL-1R1'e bağlanmakta ve IL-1 α ve 1 β 'nin reseptör bağlanma yeteneğini bloke etmektedir.

Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, İnterferon gama, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) gibi sitokinlerin de önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

Bunlardan interferon gama; ekstraselüler matris sentez ve yıkım dengesini, sitokinin uyardığı fibroblast benzeri sinoviyosit kültürü aracılığı ile kollajen sentezini

azaltarak değiştirir (43). IL-17; IL-1 ve TNF- α 'nın kollajenaz ve sitokin üretimini indüklenmesi için fibroblast benzeri sinoviyosit fonksiyonu ile ilişkili birçok fonksiyonunu taklit eder (44). IL-6; B hücre stimüle edici özellikleri ile tanımlanır ve B hücre hatlarında immünglobulin sentezine neden olurlar, sitotoksik T lenfositlerin farklılaşmasına katkı sağlar ve C-reaktif protein (CRP), α -1-antitripsin, fibrinojen, haptoglobulin gibi akut faz yanıtı proteinlerinin karaciğer tarafından regülasyonunda temel etkilendirler (45).



şekil 2.2 Romatoid artritteki sitokin dengesizlięi

Nükleer Faktör Kappa B (NF κ B); monositlerdeki IL-1 β ile romatoid sinoviyositlerdeki ICAM-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi RA için büyük önem taşıyan birçok genin ifadesinde anahtar rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür.

Kemokinler: Kemokinler, inflamasyon bölgesine lökositlerin toplanması ve aktivasyonunda belirgin rol alan kemoatraktant proteinlerdir. Lökosit yüzeyindeki G protein bağlı reseptörler için bağlaç görevi yaparlar (29).

Matriks metalloproteinazları: Metalloproteinazlar RA'lı hastalarda tip B sinoviyositleri tarafından çok miktarda üretilirler. Ekstrasellüler matriksin hasar ve yeniden şekillenmesi için gerekli enzim grubundadırlar. Aktiviteleri doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP), serin proteinaz inhibitörleri (SERPINS) ve α 2 makroglobulin tarafından kontrol edilir. Romatoid artrit yüksek miktarlarda oluşan metalloproteinazların kartilaj ve kemik hasarına yol ağtığı düşünülür (46). Çok fazla sayıdaki sitokinler de metalloproteinazların miktarını artırır. Yapılan sinoviyum

kültürlerinde hem IL-1, hem de TNF- α 'nın güçlü birer metalloproteinaz uyarıcıları oldukları gösterilmiştir (47).

Adezyon molekülleri: RA'lı hastalarda eklemlere inflamatuvar hücre toplanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Hücrelerin birbirleriyle ve ekstrasellüler matriksle bağlantı yapabilmelerini sağlayan adezyon molekülleri; hemostaz, vasküler ve epitelyal bütünlüğünün sağlanması, immün cevaplar ve anjiogenez gibi bir çok olayda rol alırlar. RA'lı sinovyal dokunun incelenmesi bir çok adezyon molekülü tipinin, hücre birikimini düzenlemek için salındığını göstermiştir. T hücrelerinin tip B sinoviyositleri bağlayabilme kapasitelerinin in vitro olarak bu moleküllerinin blokajıyla mümkün olabilmesi, bu moleküller arasında fonksiyonel açıdan bağlantılar olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, sinovyal dokudaki adezyon moleküllerinin salınması muhtemelen lökositlerin olay bölgesine toplanması ve birikmesiyle bağlantılı bir mekanizma nedeniyledir ve oluşan bir düzensizlik RA'daki patogenetik olaylara sebep olmaktadır (29).

Anjiyogenez: Yeni kan damarlarının oluşumu anlamına gelen anjiogenezis RA'da özellikle hastalığın başlangıç safhalarında fazladır (48). Yeni oluşmuş kan damarları hipertrofik sinovyal dokuya oksijen ve besin maddeleri taşıırken, aynı zamanda anatomik eklem kompartmanında inflamatuvar hücre toplanmasına da neden olur. Anjiogenezde rol aldığı bilinen sitokinler, adezyon molekülleri, koloni stimülatörleri ve büyüme faktörleri gibi bir dizi faktör romatoid artritli hastaların sinovyum ve sinovyal sıvısında gösterilmiştir. Bununla birlikte bu dokularda diğer sitokinler, kemokinler ve kritik yıkım ürünleri gibi bir çok yeni damar oluşumunu inhibe eden faktör de bulunduğundan, RA'daki anjiogenez, anjiogenezise yol açan faktörlerin aşırı salınmasından ya da anjiostatik faktörlerin eksikliğinden ortaya çıkmaktadır (49).

2.1.3. Klinik Bulgular

RA başlangıçta el, el bilekleri ve ayakları daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Asıl tutulum yeri sinovyum olmakla birlikte hastaların hemen tamamında sistemik belirtiler de görülür. Hastalığın ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi inflamasyon bulguları hakimken ileri dönemde, hastalığın kontrol altına alınmadığı kişilerde deformiteler ve eklem instabilitesi fonksiyon kaybına yol açar (51).

Başlangıç Tipleri

Sinsi başlangıç: Çoğu hastada (yaklaşık %55-65) başlangıç sinsi olup halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce görülebilir (52). Semptomlar haftalar, aylar boyunca gelişir. Hikayede hasta sıklıkla ilk olarak bir eklem tutulduğunu daha sonra diğer eklemlerin tutulduğunu ifade edebilir. Asimetrik tutulum nadir değildir ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde simetrik tutulum daha belirgin hale gelir. Sabah tutukluğu ağrıdan bile önce başlayabilir. Sebebi uyku sırasında inflame dokular içerisinde ödem sıvısının birikmesidir. Eklem inflamasyonuna spesifik olarak sabah tutukluğu en az 30-45 dakika kadar devam etmelidir.

Akut veya subakut başlangıç: Hastaların %8-15'inde akut başlangıç görülür. Sinsi başlangıca göre daha az simetri vardır. Diğer eklemlerde ağrı ortaya çıkarken semptomlar artış gösterir. Hastaların %15-20'sinde ise subakut başlangıç vardır. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkar (53).

Tek veya az sayıda eklemi tutan başlangıç: Nadir görülen başlangıç şekillerinden biridir. Bu tür başlangıç daha çok genç kadın hastalarda görülür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklem kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz yanıtı yoktur ve RF negatiftir. Diğer hastalıkları dışlamak için sinovyal biyopsi gerekebilir (54)

Sistemik başlangıç: Daha çok orta yaşlı erkeklerde görülen bir başlangıç seklidir. Ağırlıklı bulgular eklem dışındadır ve ateş, anemi, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, döküntü ve organ büyümeleri görülür. Teşhis poliartritin yerleşmesi ve malignite dahil diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (54).

Palindromik başlangıç: Ortalama iki-üç gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan akut mono veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Tutulan eklemler genellikle eritemlidir ve bu da gut tanısına yol açar. Ataklar sırasında akut faz yanıtı vardır ancak ataklar arasında normal bulunur. Bu tür başlangıç gösteren hastaların yarısında bir kaç aydan 20 yıla kadar değişen süre içinde klasik RA tablosunun oturduğu bildirilmiştir (54).

Polimiyaljik başlangıç: İleri yaştaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konur (54).

Eklem Tutulumu

Eklem ağrısı hastaların çoğunda ana sorundur ve hastalığın seyrini belirlemede ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametredir (55). RA'da eklem tutulumunu gösteren fizik muayene bulguları şişlik, hassasiyet ve işlev kaybıdır. Bu bulgular RA tanısı koymak için kullanıldığı gibi şiş ve hassas eklem sayıları hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve klinik çalışmalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılır.

RA'da ilk olarak tutulan eklemler metakarpofalengeal (MKF) eklemler, proksimal interfalengeal (PİF) eklemler, metatarsofalengeal (MTF) eklemler ve el bilekleridir. Daha sonra dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalça eklemleri tutulabilir. Daha az sıklıkla temporomandibular, sternoklaviküler, krikoaritenoid eklemler tutulabilir. Boyun (özellikle servikal 1-2 eklemi) dışında omurga tutulumu olmaz (56).

Servikal omurga: Hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısı boyun tutulumunun klinik bulgularıdır. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir.

Temporomandibular eklem: RA'da sık tutulan eklemlerdendir. Hastaların %55'inde hastalık seyri boyunca çene semptomları vardır. Eklem üstünde hassasiyet ve ağzın ağrı nedeni ile yeterince açılmaması ile karakterizedir (53).

Krikoaritenoid eklemler: Konuşurken veya yutkunurken hissedilen dolgunluk hissi genellikle ilk semptomdur. Ciddi tutulumda solunum güçlüğü gelişebilir. Önemli bir kısmı asemptomatik kalmakla birlikte %30 hasta ses

boğukluğu, yapılan bir çalışmada da orta şiddetteki RA hastalarının bilgisayarlı tomografi taramalarında %54 laringeal patoloji saptanmıştır (57).

Kulağın küçük kemikleri: Birçok RA'lı hastada işitmede azalma söz konusudur. Yapılan bir çalışma %38 oranında romatoid kulak varlığını göstermiştir (58).

Sternoklaviküler ve manibriosternal eklemler: Bu eklemler hem sinovya hem de geniş kartilajenöz eklemlere sahip olmaları nedeni ile RA'da sıklıkla tutulurlar ancak nispeten immobil oldukları için klinik önemleri azdır.

Omuz: Omuz RA'sı glenohumeral eklem içindeki sinovyumun yanında klavikulanın distal üçte birini, çeşitli bursaları, rotator manşonu, boyun ve göğüs duvarı etrafındaki birçok kası etkiler. Omuz tutulumu progresif hastalığa ve geç döneme ait bir bulgudur.

Dirsek: Dirsek tutulumu oldukça sık görülür ve eğer hastalığın ilerlemesi ile lateral stabilite kaybolursa ciddi fonksiyon kaybına yol açabilir.

El bileği ve el: Ekstansör kasların tendon kılıflarında el bileğindeki dorsal şişlik hastalığın en erken bulgularından birisidir. El bileğinde hastalığın ilerlemesi ya eklem ve kemik aralığının kaybı ya da ankiloz ile karakterizedir.

Elde MKF eklemlerde şişme ile birlikte PİF eklemlerdeki simetrik şişlikler RA için tipiktir. Distal interfalengial (DİF) eklemlerin tutulumu nadirdir ve hiçbir zaman tek başına veya ilk tutulum bölgesi olarak ortaya çıkmaz. El tutulumunun en hassas göstergesi kavrama gücüdür ve ağrı olsun ya da olmasın ilk sonuç zayıflıktır. Kuğu boynu deformitesi DİF ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PİF eklemlerin hiperekstansiyonu sonucu oluşur. Eğer PİF eklemlerin kronik inflamasyonu sırasında ekstansör başlık gerilir veya koparsa eklem fleksiyonda yukarıya doğru yer değiştirir. Böylece düğme iliği deformitesi gelişmiş olur. Elde görülen diğer karakteristik deformiteler; proksiimal falankların palmar subluksasyonu ile beraber parmaklarda ulnar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon (Z deformitesi) ve birinci interfalengial eklem hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklem fleksiyonu sonucunda başparmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybıdır. Ayrıca RA'da parmaklarda fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak, tendon rüptürleri, ekstansör tenosinovite bağlı el bileğinin dorsal yüzünde şişlikler ve karpal tünelde

flexör tenosinovite bağlı median sinir sıkışması (karpal tünel sendromu) sık görülür (4).

Elin romatoid tutulumunun en ciddi sonucu rezorbtif artropatidir. Eklem kıkırdağında başlayan ciddi kemik rezorbsiyonu vardır ve tutulan falanksların diafizleri boyunca yayılır.

Kalça: RA'da kalça eklemi tutulumu sık değildir. Tutulum olursa kasıkta veya kalçanın alt kısmında ağrı meydana gelir.

Dizler: Diz tutulumu sık olarak görülür ve bazen ilk tutulum bölgesi olabilir. Diz eklemi tutulumunun erken döneminde quadriseps kas atrofisi ve tam ekstansiyon hareketinin kaybıdır. Diğer sık görülen bir patolojide Baker kistidir.

Ayak bileği ve ayak: Ayak bileği hafif veya oligoartiküler RA'da nadiren tutulur, ancak hastalığın ciddi progresif formlarında sıklıkla hasara uğrar. Ayak bilek tutulumunun klinik bulguları malleollerin ön ve arka kısımlarındaki şişliklerdir.

Ayakta MTF eklemler sıklıkla tutulur ve yürüyüş değişir. Hastalığın ilerlemesi ile inflamasyona cevap olarak intermetatarsal eklem ligamentleri gerilir, ön ayakta yayılma olur, plantar yüzeydeki yağ yastıkçığı öne doğru yer değiştirir, parmaklar dorsal olarak sublukse olur, ekstansör tendonlar kısalır, plantar yüzeyde metatars başları subkutan bölgeye doğru sublukse olur, aynı zamanda halluks valgus ikinci ve üçüncü parmağın başparmak üzerine doğru yığılmasına neden olur (59).

Eklem Dışı Tutulum

RA hastalarının yaklaşık %40'ında hayatlarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülür. Eklem dışı tutulum RF pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA-DR1 ve DR4 genleriyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca eklem dışı tutulum olanlarda mortalite 5 kat artmıştır (60).

İskelet sistemi: RA'da inflamasyona bağlı olarak kemik rezorbsiyonu artmıştır. Buna bağlı olarak erozyonlar, periartiküler osteopeni ve yaygın osteoporoz gelişebilir (61). Ayrıca tedavide kullanılan steroidler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir.

Kaslar: RA'da kas tutulumunun, Tip 2 fibrillerde atrofi ile birlikte kas hacminde azalma, genellikle mononöritis multiplekse bağlı periferik nöromiyopati, steroid miyopatisi, endomisyumda mononükleer hücre infiltrasyon odakları ile aktif miyozitis ve kas nekrozu ve kronik miyopati olmak üzere beş farklı aşaması vardır

(62). Bu klinikte hastaların çoğu kas kuvvetsizliği ile karşımıza çıkarken az bir hasta grubunda kas hassasiyeti mevcuttur.

Göz: RA'da en sık görülen göz tutulumu %10-35 oranla keratokonjonktivitis sikkadır. Hastalık şiddeti ile ilişki göstermez ve tedavisi semptomatiktir. Bir diğer tutulum episklerittir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Daha nadir görülen tipleri olan sklerit, nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA'da görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit sayılabilir. Diğer nadir görülen bir komplikasyon da üst oblik kasın tenosinoviti sonucu diplopiye yol açan Brown sendromudur (63).

Romatoid nodüller: Klasik RA'lı hastaların %20-30'unda ortaya çıkan nodüller olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansör yüzeylede bulunur. Bunlar cilt altı yerleşimli olup yoğunlukları değişkendir; yumuşak, amorf tamamen hareketli olabildikleri gibi yapışık, sert, lastik kıvamında da olabilirler. Bu nodüller sakral bölgede, oksipital bölgede, larinkste, kalp ve akciğerde, santral sinir sisteminde leptomeninksler ve vertebra korpusları gibi beklenmedik yerlerde de olabilir (53). Nodüller genellikle hastalık aktivitesini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Tedavi ile hastalık aktivitesi azaldıkça kaybolur. Nodüller hemen hemen her zaman RF pozitif hastalarda ortaya çıkar. Ellerde çok sayıda nodül ile birlikte akut intermittant sinovitis atakları ile RF pozitifliği, el ve ayakların küçük kemiklerinde subkondral kistik lezyonların varlığı ile karakterize tablo romatoid nodülüs olarak adlandırılır (64).

Hematolojik anormallikler: RA'da eklem tutulumunun şiddeti ile ilişki gösteren birden fazla nedeni olan genellikle normokrom, normositer bir anemi görülür. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir. Ayrıca TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'da anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (63,65).

Eozinofili ve trombositozis sıklıkla RA'ya eşlik eder. Şiddetli seropozitif hastalığı olanların %40'ında eozinofili görülür. Benzer şekilde trombositoz ile hastalık aktivitesi ve hastalığın eklem dışı tutulumları arasında anlamlı ilişki vardır (53). Felty sendromu; RA ile birlikte splenomegali ve lökopeni olmasıdır. Anemi, trombositopeni, lenfadenopatiler ve karaciğer tutulumu da eşlik edebilir.

Vaskülit: RA'da çeşitli sistemleri ilgilendiren ve açıklanamayan belirti ve bulgular ile kilo kaybı ortaya çıktığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. Erkek cinsiyet, yüksek titrede RF pozitifliği, eklem erozyonları, subkutan nodüller ve diğer eklem dışı tutulumlar, mevcut steroid tedavi ve dolaşımında kryoglobulin varlığında ortaya çıkabilir. Klinikte; distal arteritis (ince hemorajilerden gangrene kadar değişen), cilt ülserleri (pyoderma gangrenosum dahil), periferik nöropati, kalp, akciğerler, bağırsak, böbrek, karaciğer, dalak, pankreas, lenf nodları ve testisleri kapsayan organ arteritisi ve palpabl purpura ile karşımıza çıkabilir (53).

Romatoid vaskülitte patolojik bulgu panarteritistir. Nörovasküler hastalık vaskülitin tek belirtisi olabilir ve klinikte distal sensöriyel nöropati ve şiddetli sensörimotor nöropati (mononöritis multipleks) şeklinde görülür. Visseral lezyonlar ise tutulan arterler tarafından beslenen organlarda infarktüs veya kladükasyon şeklinde kendini gösterir (53).

Renal hastalık: Daha çok direkt olarak RA'dan değil indirekt olarak uygulanan tedavilerden etkilenirler. Kullanılan ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati, intertisyel nefrit, papiller nekroz, fokal nekrotizan glomerülonefrit görülebilir. Amiloidozis; kronik RA'da uzun süreli aktif inflamasyona bağlı olarak AA tipi sekonder amiloidoz şeklinde gelişebilir. Sistemik amiloidoz böbrek, barsak, karaciğer, kalp ve cilt gibi tüm organları tutabilir ve kötü prognozludur. RA'daki amiloidozda böbrek tutulumu en göze çarpan tutulum şekli olup, proteinüri de en sık görülen bulgudur ve hastaların % 70'inde görülür (66).

Pulmoner hastalık: RA'da plevral hastalık, intertisyel fibrozis, nodüler akciğer (AC) hastalığı, bronşiolitis, pulmoner hipertansiyonla birlikte arteritis ve küçük hava yolları hastalığı olmak üzere en az altı formda AC hastalığı vardır. AC patolojisi hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir.

Plevral hastalık otopsi serilerinde yaklaşık %50 oranındadır ancak klinik olarak bulgu veren plevral effüzyon oranı daha azdır (67). Romatoid plevral effüzyon

tek veya çift taraflı, eksuda veya transuda vafında olabilir. Sıvının inflamasyon nedeni ile plevrada geçirgenliğinin bozulmasına bağı glukoz değerleri dūşüktür.

RA'da parankimal tutulum için en klasik örnek diffüz interstisyel fibrozistir. En yaygın bulgu, PAAC grafisinde bilateral bazal bölgelerde interstisyel tutulumdur ve genellikle asimetriktir. Tutulum yama tarzı alveolar infiltrasyon seklinde başlar, daha sonra retikülonodüler paterne ilerler (68). Klinięi idiyopatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalar ile sigara için hastalarda daha sık görülür. Romatoid pulmoner fibrozisin patogenezi, inflamatuvar mediatörlerin üretimi, HLA-DRB1*0405 ve HLA-B40 gibi HLA genlerinin varlığı ve α -1 antitripsin fenotipi gibi RA ile ilgili olmayan faktörlere bağıdır (69,70).

Nodüler AC hastalığı, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif hastalarda görülür ve genellikle asemptomatiktir. Periferal yerleşimlidirler ve çapları 1cm'den 6-8 cm'ye kadar değişir. Kaviteleşebilir, plevral effüzyona ve bronkoplevral fistüle neden olabilirler. Parankimal pulmoner nodüllerde ayırıcı tanı için eksizyonel biyopsi yapılması gerekebilir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller sıklıkla geriler (63).

Kardiyak hastalık: Granülamatöz proliferasyon veya vaskülitte bağı olarak birçok şekilde görülebilir. En sık görülen şekli otopsi serilerinde %50 oranında saptanan perikardittir. Seropozitif ve nodülleri olan hastalarda sık görülür ve perikard sıvısında protein içeriği yüksek, glukoz ve kompleman oranı dūşüktür. Eksuda karakterinde olan sıvıda RF ve immün kompleksler mevcuttur.

Bunun dışında myokardit, endokardiyal inflamasyon (mitral kapak hastalığına yol açar), iletim defektleri (en sık atriyoventriküler blok görülür), koroner arteritis ve granülamatöz aortit veya aort kapak hastalığı yapar (53) .

Sinir sistemi tutulumu: RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Bu tür nöropatiler, hastalığın süresi veya aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddetiyle ilgilidir. En sık median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseoz dalı tutulur. Tanı klinik semptomlar ve nörolojik bulgularla konur. Karpal tünel veya tarsal tünel üzerinde yapılacak olan perküsyonla semptomlar ortaya çıkar (Tinel işareti). Sinirlerin tutulumuna bağı olan ağrı ve pareteziler geceleri şiddetlenir ve çevreye yayılım gösterebilir. Servikal, torasik ve lomber vertebralardaki ekstradural nodüller sinir

köklerine bası yaparak miyelopati yapabilirler (63). İnme, epilepsi, hemoraji, ensefalopati ve menenjit ile kendini gösteren santral sinir sistemi tutulumu ise serebral vaskülit ve koroid pleksus ile duradaki romatoid nodüller ve/veya amiloidozis sonucu ortaya çıkar (71). Servikal vertebra tutulumu en sık C1-C2 seviyesinde subluksasyon sonucu nörolojik belirtilere yol açar. Genellikle ağır, eroziv seyirli hastalığın geç dönem komplikasyonudur. En sık belirtisi, birkaç hafta veya ay içinde yavaşça artış gösteren el ve ayaklarda pareteziler ve motor zayıflıktır. Oksipital bölgeye yayılan ense ağrısı eşlik edebilir.

Karaciğer tutulumu: Aktif RA'da karaciğer (KC) enzimlerinde yükselmeler ya hastalığın aktivitesine bağlı ya da ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Romatoid inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla ve ilaçların kesilmesinden sonra yükseklik normale döner. Felty sendromunda hastaların % 65'inde KC tutulumu vardır. Bu sendromda KC enzimleri normal olsa bile histolojik bozukluklar olabilir (72).

2.1.4. Tanı

RA tanısı dikkatli anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testler temeline dayanan kriterlere ve ayırıcı tanıya göre konulmalıdır. ACR tarafından 1987 yılında yeniden gözden geçirilmiş olan tanı ölçütleri bireysel vakaların tanısından ziyade bilimsel çalışmalar için tanı ölçütü olarak kullanılmaktadır (73).

Tablo 2.1. ACR tanı ölçütleri

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

Bu kriterlere göre bir hastanın RA olduğunu söyleyebilmek için yedi kriterden en az dördü bulunmalıdır. İlk dört kriter en az altı haftadır mevcut olmalıdır.

Laboratuvar testlerinden tam kan sayımında hafif lökositozla beraber normal beyaz küre dağılımı vardır. Trombositoz, normokrom normositer veya normokrom mikrositer hafif anemi olabilir. İdrar testleri genellikle normaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı 30mm/saat veya daha üzerinde ve C-reaktif protein 0,7pg/ml

üzerindedir. α -1 ve α -2 globülin seviyelerinde artış saptanabilir. Antinükleer antikor (ANA) %25 hastada pozitif bulunabilir. Kompleman seviyeleri normal veya yüksektir. RF RA'lı hastaların %70-80'inde pozitif olarak saptanabilir. Serumda RF negatifliği hastalığın erken evrelerinde %30 civarındadır. Seropozitif hastalar ve bazı seronegatif hastalarda anti cyclic citrullinated peptid (anti CCP) pozitif olabilir. RF pozitifliği yapabilecek RA dışı hastalıklar tablo 2.2. de özetlenmiştir (50,74).

Tablo 2.2. RF pozitifliği yapan durumlar.

<u>Romatizmal hastalıklar</u>	RA, SLE, skleroderma, karışık bağ dokusu hastalıkları, Sjögren sendromu, juvenil RA, psöriatik artrit, gut
<u>Viral enfeksiyonlar</u>	AİDS, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B ve C , influenza, aşılama
<u>Paraziter enfeksiyonlar</u>	Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariasis
<u>Kronik bakteriyel enfeksiyonlar</u>	Tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella
<u>Kanserler</u>	Lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası
<u>Diğer hiperglobulinemik durumlar</u>	Kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz
<u>Sağlıklı bireyler</u>	60 yaş üzerinde %5-25, genel popülasyonda % 1,3-4

Radyografik bulgular

RA'da radyolojik bulgular erken ve geç evre bulguları olarak ikiye ayrılabilir. Erken evrede; yumuşak doku şişliği (en çok PİF eklemleri ve ulnanın stiloid çıkıntısı üzerinde gözlenir), periartiküler osteopeni (subkondral olarak gözüktür), eklem aralığında daralma (tüm eklem yüzeyi boyunca) ve eklem yüzeyinden ziyade eklem kenarlarında görülen erozyonlardır. Geç evrede ise tanıdan yıllar sonra ortaya çıkan bulgular vardır. Subluksasyon ve luksasyonlar bu dönem için tipiktir. En sık görülen deformasyon parmakların ulnar deviasyonudur (75).

2.1.5. Hastalığın Seyri ve Prognoz

RA'nın seyri oldukça değişkendir ve her hasta için tahmin yapmak güçtür. Yapılan çalışmalarda hastaların %30'unda uzun süredir devam eden hastalığa rağmen erozyon gelişmezken, %30'unda ilk 1 yıl içinde kemik erozyonları geliştiği gösterilmiş ve bu oran 3 yıllık takipte %70'e çıkmıştır (76). RA'da kadın cinsiyet, sinsi başlangıç, simetrik hastalık tablosu, başlangıçtaki hastalık aktivitenin uzun olması, erken dönemde birçok eklemden sıvı toplanması, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi genel semptomların varlığı, romatoid nodüllerin erken ortaya çıkması ve tekrarlaması, eklem dışı bulguların varlığı, radyolojide erozyonların erken ortaya çıkması, RF'nin erken pozitifleşmesi ve yüksek titrelerde olması, kriyoglobulinemi, HLA-DR4 ve DR-1'in pozitif olması, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, trombositoz, eozinofili, Anti-R33 ve APF pozitifliği, hastanın kendine yardımı reddetmesi ve negatif tutumda olması, doğru ve uzun süreli temel tedavi verilmemesi ve özellikle uzun etkili ilaçlara olumlu cevap alınamaması kötü prognoz göstergeleridir (4,53,54).

2.1.6. Tedavi

RA tedavisinde amaç; eklem yapılarının korunması ve hasarın önlenmesi, yaşam kalitesinin ve fonksiyonların korunması ve ağrı ve inflamasyonun en aza indirilmesini hedeflemektir. Hastalara medikal tedavi yanında yaşam tarzı modifikasyonu, uygun egzersiz, eğitim gibi konularda da destek olunmalıdır. RA tedavisinde kullanılan ilaçların hiçbiri hastalığı tamamen ortadan kaldıramamaktadırlar. Yine de son yıllarda RA'nın tedavisinde çok olumlu değişiklikler olmuştur. Bunlar, hastalığın erken tanı ve tedavisinin uzun vadedeki prognoza olumlu katkısı, özellikle erken hastalıkta ilaçların kombine kullanılmasının tek tek kullanılmasından daha etkili olduklarının gösterilmesi ve biyolojik etkili ilaçların kullanıma girmesidir. Tedavide kullanılan ilaçlar; steroid olmayan yangı giderici ilaçlar (SOYGİ), hastalığı modifiye edici ilaçlar ve kortikosteroiddir (4).

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

birlikte kullanılmalıdır (77). Uygun SOYGI seçimi etkinlik, güvenlik ve maliyet değerlendirilerek yapılır.

Kortikosteroidler: Düşük doz, pulse ve intraartiküler olarak kullanılır. SOYGI'ye göre daha potent antiinflamatuvar olmalarının yanında düşük dozda hastalık modifiye edici etkileri de mevcuttur (78). RA'da düşük doz (10mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) steroid tedavisi; 2 yıldan az süreli aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon gelişmiş olsun veya olmasın eklem hasarının hızını azaltmak için ve 3-5 yıldır aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon varsa düşük doz steroid ile daha fazla erozyon gelişmesini önlemek için önerilirken, 5 yıldan daha uzun süreli aktif hastalığı olanlarda eklem erozyonu olsun veya olmasın tedaviye steroid eklenmesi önerilmez (79). Yüksek doz kortikosteroid tedavisi; düşük doz steroide cevap vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda 1mg/kg/gün dozunda kullanılır (80).

Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD): Bu grup ilaçlar; yavaş etkilidir, etkileri haftalar, aylar sonra ortaya çıkar, inflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan CRP ve sedimantasyon hızında düşüş sağlarlar, hastalığı baskıladıklarından fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlarlar ve radyolojik olarak erozyon gelişimini ve radyolojik kötüleşmeyi önlerler. Bu ilaçlar; antimalaryaller (klorokin ve hidroklorokin), altın tuzları, D-penisilamin, sülfasalazin ve immünespresiflerdir (azatioprin, siklofosamid, metotreksat ve leflunomid). Son zamanlarda geliştirilmiş biyolojik ajanlar (TNF- α blokerleri) da bu grupta yer almaktadır (4).

2.2. YAĞ DOKUSU VE ADİPOKİNLER

Son çalışmalar, yağ dokunun basit bir lipid deposu olmadığını, aynı zamanda önemli bir endokrin doku olarak enerji homeostazisinin kontrolünde, endokrin, metabolik ve inflamatuvar sinyallerin entegrasyonunda anahtar rol oynadığını da göstermiştir. 1994 yılında leptinin keşfi ile birlikte yağ dokusunun endokrin fonksiyonları daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Yağ hücresinin dolaşıma çeşitli biyoaktif proteinler sekrete ettiği gösterilmiş ve bu proteinlerin hepsine birden adipositokin adı verilmiştir. Bunlar: leptin, TNF- α , plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1), adipsin, resistin ve adiponektindir (81).

Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Kahverengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ hücrelerinden farklıdır (82).

Yağ dokusunun esas kısmı beyaz yağ dokusudur (BYD). BYD çoğunlukla yağ hücrelerinden oluşmuş, gevşek bir bağ dokusu ile çevrili, iyi gelişmiş kapiller ve sinir ağına sahiptir ve içerisinde, makrofaj, fibroblast, yağ hücresi öncülleri ve çeşitli hücreler içerir. BYD depoları derialtı bölge ve iç organların çevresinde bulunur. BYD hayatta kalmak için yaşamsal trigliserid için sınırsız depolama alanı sağlar. Öğünle birlikte glukoz, lipid ve insülin eşzamanlı artarak trigliserid oluşumu artar ve karaciğer ve BYD'da depolanır. Tersine açlıkta insülin miktarı düştüğünde sempatik sinir sistemi aktivasyonu, epinefrin, glukokortikoidler ve glukagon artışı ile glikojen yıkımı ve lipoliz tetiklenir. Böylece beyine ve yaşamsal organlara glukoz desteği sağlanmış olur. Ayrıca adipositler; enerji homeostazisine salgıladıkları leptin, adiponektin, acylation stimulating protein ve diğer faktörlerle aktif olarak katılırlar (81). Diğer faktörler ve fonksiyonları Tablo 2.3. de özetlenmiştir (81-85). Bunlardan başka Lipoprotein lipaz (LPL), Kolesterol ester transfer proteini (CETP), Apolipoprotein E (apo E), Adipophilin, Monobutyryn yağ dokusundan sentezlenen diğer önemli adipokinlerdir (86).

Tablo 2.3. Yağ dokusundan salgılanan ürünler ve fonksiyonları

Salgılanan ürün	Fonksiyonları
Leptin	Hipotalamik enerji regülasyonu, matürasyon ve reproduktif fonksiyon
Resistin	İnsülin sensitivitesinde bozulma ile ilgilidir.
TNF-α	Akut faz cevabının mediatörüdür. Lipogenezi inhibe eder, insülinle indüklenmiş glukoz uptake'inde bozulma ve lipolizi stimüle ederek insülin direncine ve kilo kaybına yol açar.
Adiponektin	İnsülin direnci gelişmiş rodentlere verilmesi ile insülin sensitivitesi artmış, yağ asidi transportu ve ütilizasyonu artmıştır.
Adipsin	ASP sentezi için gereklidir. Adipoz doku metabolizması ve kompleman yolağı aktivasyonu arasında ilişki ile ilgilidir.
IL-6	Hepatik glukoz üretimini ve trigliserid sentezini artırır. İnsülin direncindeki rolü açık değildir.
PAI-1	Fibrinolitik sistemin potent bir inhibitörüdür
TGF-beta	Çeşitli hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını düzenler
Anjiyotensinojen	Kan basıncı düzenlenmesi ve elektrolit dengesinde görevlidir
ASP	Diaçilgliserol açıltransferaz aktivasyonu, hormon sensitif lipaz inhibisyonu, hücre yüzeyine GLUT-4 translokasyonunun inhibisyonu
IGF-1	Hücre proliferasyonunun stimülasyonu ve Growth hormonun birçok etkisine aracılık eder
PGI2 ve PGF2α	Ovulasyon, asit sekresyonu, kan pıhtılaşması ve inflamasyonda rol oynar
MIF	Proinflamatuvar ve immünoregülatör süreçlerde
AQPap	Gliserolün karaciğerde glikoneogenez döngüsüne girişini kontrol ederek glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde

TNF- α : tümör nekrosis faktör- α , IL -6: Interlökin-6, PAI-1: Plazminojen aktivatör protein-1, TGF beta: Transforming büyüme faktörü-beta, ASP: Asilation-stimulating protein, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü, PGI-2: Prostoglangin-I2, PGF2 α : Prostoglandin-F2 α , MIF: Makrofaj inhibitör faktör, AQPap: Aquaporin Adipose.

2.2.1. Adiponektin

Adiponektin, 1995 ve 1996 yıllarında birbirlerinden bağımsız olarak çalışan dört grup araştırmacı tarafından farklı metotlarla tanımlanmış ve apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa), adipoQ ve GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) gibi farklı isimler verilmiştir (2,87-89). Adiponektin farklılaşmış yağ hücrelerinden yüksek miktarda ve

spesifik olarak salınır ve kan dolaşımında yüksek miktarlarda bulunur (500–30000 µg/L). Toplam plazma proteinlerinin yaklaşık %0,01' i dir (81, 90). Adiponektin salınımı visseral yağ dokusuna göre derialtı yağ dokusundan daha fazladır (91). Adiponektin apM1'in bir gen ürünüdür ve adipositokin ailesinin yeni ve önemli bir üyesidir (87).

Yapı, oluşum ve etki şekli: Adiponektinin cDNA'sının tanımlanması ilk defa 1995 yılında Scherer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (2). Adiponektin proteini 247 aminoasitin oluşturduğu 4 bölümden oluşur. Bunlar amino ucu sinyal dizisi, değişken bölge, kollajenöz bölüm (cAd) ve karboksi ucu globuler bölümdür (gAd) (2). Primer aminoasit dizilimi ve bunun alt grup bölümü temelde kompleman ilişkili protein ailesinin bir üyesi olan C1q, Tip8 ve 10 kollajen ile benzerlik gösterir. Bununla birlikte X-ray kristallografi ile adiponektinin globuler parçasının üçlü yapısının TNF- α ile dikkat çekici yapısal benzerlik gösterdiği ortaya çıkarılmış, adiponektin ve TNF- α ailesi üyeleri arasında evrimsel bir ilişki olduğu gösterilmiştir (90). Proteolitik ayrılma ile meydana gelen adiponektinin bu globuler bölgesi, dolaşımdaki fizyolojik olarak anlamlı düzeyleridir ve bu biyolojik aktiviteden de sorumludur (81).

Adiponektinin temel yapıtaşı, globuler bölgelerinden sıkıca bağlanmış 3 monomerin trimer oluşturmasıdır. Monomerik adiponektin (30-kDa) dolaşımda tespit edilememiş, adiposit içinde sınırlı kalmıştır. 4 ila 6 trimer kollajenöz bölgelerinden bağlanarak yüksek sıralı yapı veya oligomer denilen hale geçerler ve bunun dolaşımdaki konsantrasyonu 5-30 µg/ml dir (2,90,92) . Kollajenöz bölgenin dışında, adiponektinin globuler bölgesi hala trimerize haldedir ve yüksek sıralı yapıyla ilişki içinde değildir (90). Moleküler mekanizmanın kesinliğine rağmen adiponektin trimerlerinin sıkı ilişkisinin altında yatan neden kesin olarak bilinmemektedir. Bu globuler ve kollajenöz bölgelerin ilişkisi, belki de multimerik formun aktivitesinin ve stabilitesinin sağlanmasında önemlidir (90).

Adiponektinin plazmadaki ölçümündeki güncel yöntem radyoimmünassay yöntemidir ve bu yöntemle multimerik form ölçülür. Diğer yöntem olan enzim-bağlı immunosorbent yöntemi (ELİSA) ile de denature monomer form ölçülür. Dolaşımdaki düzeyler bu iki yöntemden herhangi biri ile ölçüldüğünde benzer sonuç verir (81).

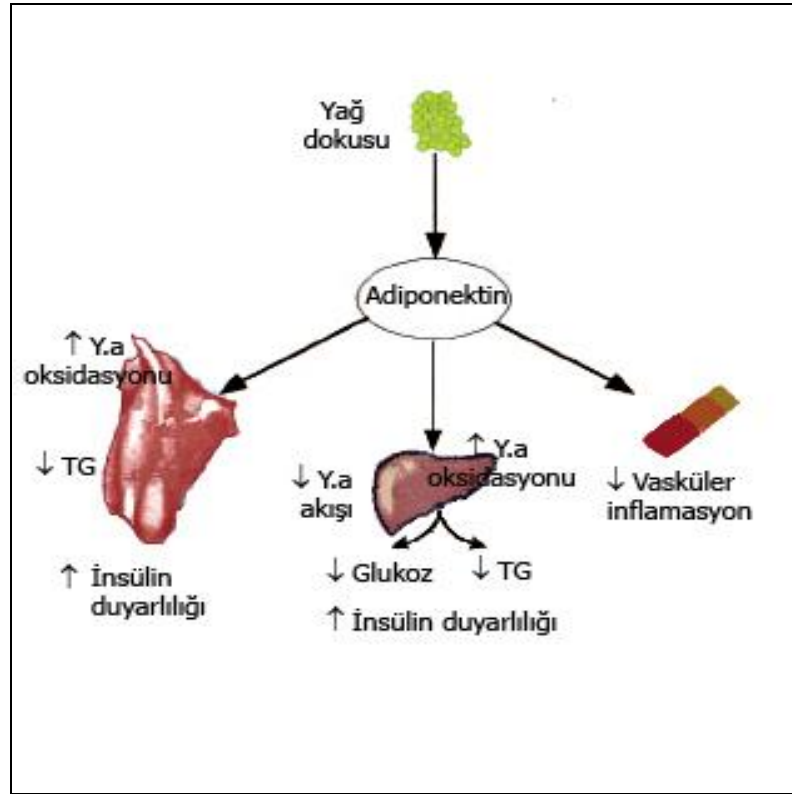
Adiponektin reseptörlerinden (AdipoR) 1 ve 2 tespit edilmiştir (93). Bu reseptörler yedi transmembran bölge içerir ve G-protein bağlı reseptörlerden yapısal ve fonksiyonel olarak ayrılır. AdipoR1 esas olarak kastan salınır ve globuler adiponektin için yüksek afinite gösterirken tam uzunluktaki adiponektin için ise düşük afinitelidir. AdipoR2 ise esas olarak karaciğerden salınır ve hem tam uzunluktaki hem de globuler bölge için orta derecede afinite göstererek fonksiyonu ortaya çıkar. Bundan dolayı adiponektinin biyolojik etkileri sadece farklı adiponektin izoformlarının özellikleri ve dolaşımdaki rölatif konsantrasyonlarına bağlı olmayıp, aynı zamanda adiponektin reseptör alt tiplerinin doku spesifik etkilerine de bağlıdır (94). Son zamanlarda tanımlanan T-cadherin adiponektinin yüksek moleküler ağırlıklı ve heksamerik yapıda bir reseptördür (95).

Adiponektinin farmakolojik etkileri çeşitli rekombinan adiponektin ürünleri kullanılarak hayvan, doku ve hücre çalışmaları ile araştırılmıştır. Çalışmalarda tam uzunluktaki adiponektine karşılık yalnızca globuler bölümün aktivitesi araştırılmış ve karışık sonuçlar ortaya çıkmıştır. Adiponektinin globuler baş kısmının diyetle indüklenmiş fareler ve genetik olarak obez olan farelerde hiperglisemi ve hiperinsülinemiyi düzeltmede tam uzunluktaki formundan daha potent olduğu gösterilmiştir (96). Başka bir çalışmada adiponektin verilmesi, intravenöz lipid enjeksiyonu veya yüksek yağlı diyet ile beslenmiş farelerde, artmış plazma yağ asidi düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (97). Bu sonuçlar Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçları ile zıttır. Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriler tarafından üretilmiş globuler adiponektinin Tip 1 ve Tip 2 diabetik fare modellerine verilmesi serum glukozunu düşürmediği halde tam uzunluktaki adiponektin verildikten sonra serum glukozunun azaldığı görülmüştür (98). Bu belki de adiponektinde var olan değişken proteinlerin çeşitli dokulardaki farklı etkilerinin sonucu olabilir.

Adiponektinin hangi mekanizma ile etki gösterdiği büyük ölçüde bilinmemekte ve etki mekanizması tartışmalı bir durumdur. Rodentlere adiponektin verildiğinde iskelet kaslarındaki insülin reseptörlerinde, insülinle indüklenmiş tirozin fosforilasyonunda ve tüm vücuttaki insülin sensitivitesinde artma olduğu görülmüştür (96). Bu sonuçlar aynı zamanda son zamanlardaki insan çalışmaları ile bağlantılı olarak onaylanmıştır (99).

Adiponektinin KC ve iskelet kasındaki serbest yağ asidi oksidasyonu ve glikoz ütilizasyonunun stimülasyonu 5'-adenozin monofosfat (AMP) kinaz aktivasyonu yoluyla oluşabilir. Aktive 5'-AMP protein kinazın enerji alımının düzenlemesi ve lipid ve glukoz metabolizmasında önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Adiponektinin 5'-AMP kinaz üzerinden olan bu doku spesifik etkileri son zamanlarda farelerde gösterilmiştir. Bir çalışmada adiponektinin tam uzunluktaki ve globuler formlarının her ikisinin de iskelet kasında 5'-AMP aktivasyonu yaparken, KC'de sadece tam uzunluktaki adiponektinin AMP kinaz aktivasyonu ve fosforilasyonu yaptığı gösterilmiştir (100).

Farelerin iskelet kasında adiponektinin; CD36, açıl CoA oksidaz ve uncoupling protein gibi yağ asidi transport ve oksidasyonunu sağlayan proteinlerin gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiş ve bu enerji dağılımı ve yağların yakılmasında artış ile sonuçlanmıştır (96). KC'de düşük doz adiponektin CD36 gibi yağ asidi transportunda yer alan proteinlerin ekspresyonunda azalma yapar ve bu da hepatik trigliserid içeriğinde ve KC'e yağ asidi akışında azalmaya yol açar (96). Aynı grup tarafından yapılan başka bir çalışmada ise leptin eksikliği olan ob/ob fareler ile transjenik fareler çaprazlandığında, globuler adiponektinin diyabet, beta hücre degranülasyonu ve insülin direncinde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. (101). Bu bulgular artmış iskelet kası yağ asidi oksidasyonu ile ilgilidir. Hepatik insülin sensivitesindeki artış olduğunda, serum serbest yağ asidi ve trigliserid düzeylerindeki düşüş ve bu da sekonder olarak karaciğer trigliserid içeriğinde azalma ortaya çıkarken, araştırmacılar adiponektinin primer etkisinin kasta serbest yağ asidi uptakeini ve kullanımını artırdığını kabul etmişlerdir. Bu bulgu başka bir grup tarafından rapor edilen bulguların tersidir. Bu grup, bazal durumda adiponektin kullanılmasının, hepatositte insülin duyarlaştırıcı etki ile hepatik glukoz üretiminin supresyonu dışında karaciğer ve iskelet kasında da trigliserid deposunda azalma olduğunu göstermişlerdir (98). Adiponektin etkisinin birleşik hali şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Adiponektin etkileri için hipotetik model. Adiponektin iskelet kasında insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu artırır. Bu etki insülin sensitivitesinin artmasına katkıda bulunabilir. Aynı zamanda yağ asidi oksidasyonunu artırır, belkide 5-AMP kinaz aktivasyonu yoluyla intramyoselüler steatozun azalması ile sonuçlanabilir. Karaciğerde, serbest yağ asidi akışını azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak hepatik glikoz üretimi ve VLDL, trigliserid sentezinin azalmasına katkıda bulunur. Damar endotelinde, monositin endotele adezyonunu azaltır, makrofajın köpük hücreye dönüşümünü baskılar ve damar düz kas proliferasyonu ve migrasyonu inhibe eder (R.R. Henry'nin yazılı izni alınarak kullanılmıştır) (81).

2.2.2. Adiponektinin Etkileri

Metabolik etkiler: Deneysel modellerden elde edilen kanıtlar diyabetin ve insülin direncinin gelişmesinde adiponektinin koruyucu bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Aşırı yağ/sukroz veya aşırı yağ ile beslenen adiponektin-eksik (APN-KO) fareler ile yapılan deneylerde diyetle indüklenmiş insülin direnci geliştiği görülmüştür (102,103). Diabetik farelerin adiponektin ile tedavi edilmesi ise insülin düzeylerini etkilemeksizin hiperglisemiye azaltmıştır (98). Bu veriler adiponektinin insülin duyarlaştırıcı faktör gibi etki gösterdiğine işaret etmektedir (104).

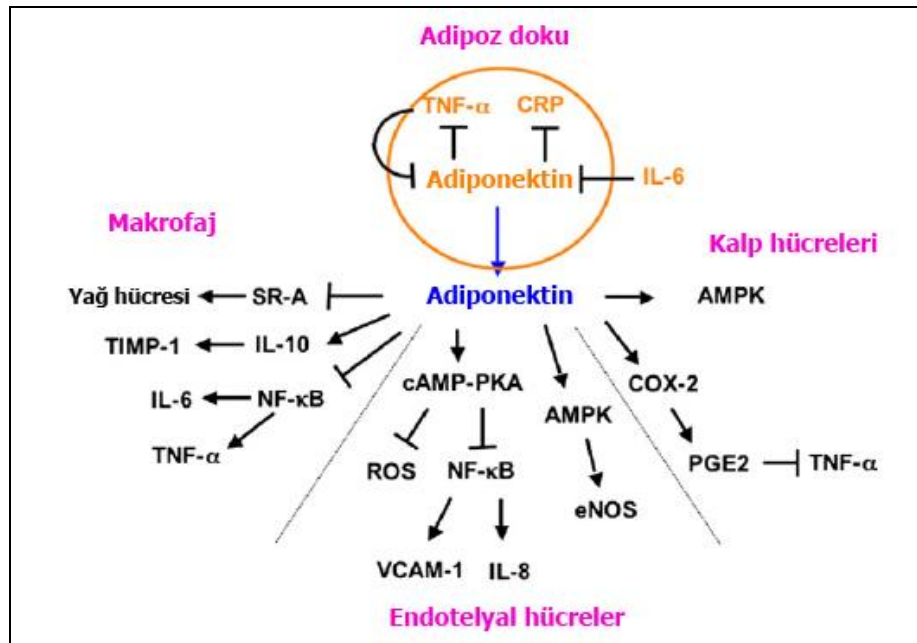
Adiponektinin insülin direnci üzerindeki bu faydalı etkileri iskelet kasında, karaciğerde ve yağ hücrelerinde AMP ile aktive olmuş protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (100,105,106). Adenovirüsden elde edilmiş adiponektinin ratlarda insülin sensitivitesini artırdığı ve iskelet kasında AMPK aktivasyonunu artırdığı rapor edilmiştir (106). Adiponektin yoluyla AMPK aktivasyonunun hücre yüzeyindeki AdipoR1 ve R2 reseptörleri yoluyla olduğuna inanılmaktadır (93). İlginç olarak APN-KO farelerde adipoz dokuda TNF- α mRNA, serumda da TNF- α düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (102). APN-KO farelere Adenovirüsle ilişkili adiponektin verilmesi artmış TNF- α düzeylerini düşürmüştü ve bu etki insülin direncinin düzelmesi ile beraber olabilir. Bundan dolayı, adiponektinin insülin direnci üzerindeki bu koruyucu etkileri aynı zamanda inflamatuvar sitokin üretiminin baskılama yeteneği ile sonuçlanabilir (104). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar insülin sensitivitesinde adiponektinin rolünün anlamlı olduğunu göstermiş ve adiponektin düzeyi ile insülin sensitivitesi arasında sıkı bir ilişki olduğunu, ancak bozulmuş metabolik durumda adiponektin düzeyindeki azalmanın neden mi etki mi olup olmadığı henüz anlaşılabilmiştir (81).

Vasküler koruma, aterosklerozis ve kardiyak koruma: Ateroskleroz kronik sistemik inflamasyon ile karakterli bir durumdur. Proinflamatuvar uyarılarla endotel hücre aktivasyonu ve hasarlanmış endotele monosit adezyonu aterosklerozi başlatan olaydır (108). Adiponektin tedavisi; TNF- α ile uyarılmış endotel hücrelerine monosit yapışmasında olduğu gibi, insan aort endotel hücrelerinde TNF- α ile stimüle edilmiş vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin, intraselüler adezyon molekülü-1 ve IL-8 ekspresyonunu azaltır (109,110). Adiponektin aynı zamanda endotel hücrelerinde TNF- α ile indüklenmiş NF- κ B aktivasyonunu inhibe eder (110). Adiponektinin NF- κ B yolağı üzerindeki bu etkilerinin en azından bir kısmı siklik AMP (cAMP)/protein kinaz (PKA) sinyalini geliştirme yeteneği ile ilgilidir. Bundan dolayı adiponektinin endotel hücrelerini koruyucu etkisi cAMP-PKA sinyalinin aktivasyonu önemli bir mekanizmadır (111).

Aterosklerotik lezyon ilerlemesinde anahtar özellik makrofajla ilişkili inflamasyon ve lipid yüklü köpük hücrelerinin birikmesidir. Adiponektin, sınıf A scavenger reseptör (SR-A) ekspresyonunu baskılama yolu ile makrofaj içeriğindeki kolesterol esterlerinin miktarını azaltarak makrofajların köpük hücrelerine

dönüşümünü azaltır (112). Adiponektin, domuz makrofajlarında antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretimini stimüle ederken, insan makrofajlarında doku inhibitör metalloproteinaz-1 in üretimini artırır ki bu IL-10 ekspresyonunu stimüle eder. Bundan başka son klinik çalışmalar plazma adiponektin ve IL-10 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (113,114). Adenovirüsle ilişkili adiponektin verilmesi aterosklerotik lezyon oluşumunu inhibe etmiş ve vasküler duvarda SR-mRNA'larını, TNF- α ve VCAM-1'i azaltmıştır (115).

Çeşitli çalışmalar adiponektinin endotelial homeostazis üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Adiponektin etkisini, endotelial fonksiyon ve anjiyogenez üzerinde belirleyici rolü olan endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) etkisini düzenleyerek gösterir. Adiponektin endotelial hücrede eNOS fosforilasyonu AMPK sinyal mekanizması yolu ile düzenler (116,117). Adiponektinin bu etkileri Şekil 2.5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Farklı hücre tiplerindeki inflamatuvar cevabın düzenlenmesi ile adiponektin ilişkisi. Adiponektin ile CRP ve TNF- α ekspresyonunu adipoz dokudanegatif ilişkili iken adiponektin ekspresyonu TNF- α ve IL-6 tarafından inhibe edilir. Adiponektin endotel hücrelerinde cAMP-PKA sinyal vasıtasıyla IL-8, VCAM-1 ve ROS üretimini inhibe eder. Aynı zamanda endotel hücrelerinde eNOS aktivasyonuna yol açan AMPK aktivasyonunu stimüle eder. Kardiyak hücrelerde COX-2 PGE2 yolağı yolağını stimüle etme yeteneği ile TNF- α üretimini azaltır. Makrofajlarda NF- κ B aktivasyonunu suprese etme yeteneği ile TNF- α

ve IL-6 üretimini azaltır ve artmış TIMP-1 üretimi ile sonuçlanan IL-10 ekspresyonunu artırır. SR-A ekspresyonunu azaltma yolu ile köpük hücre formasyonunu inhibe eder.

2.2.3. Adiponektin ve Klinik İlişkiler

Obeziteye bağlı metabolik hastalıklar: Plazma adiponektin düzeyleri obez bireylerde obez olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktür (92). Bu ters ilişki her iki cinste vücut kitle indeksi (VKİ) ve plazma adiponektin düzeyleri arasında gözlemlenmiştir (92). Çeşitli klinik çalışmalar hipoadiponektinemi ile insülin direnci ve Tip 2 Diabetes mellitus (DM) gelişmesi arasında ilişki olduğu göstermiştir. Dolaşan adiponektin düzeyi ile insülin direnci ve Tip 2 DM gelişimi arasındaki bu ilişki negatif bir ilişkidir (118,119).

Plazma adiponektin düzeyleri ile HDL düzeyleri pozitif korelasyon gösterirken, trigliserid düzeyi ile negatif korelasyon gösterir (120). Ters bir korelasyonda hipertansiyon hastalarında mevcuttur ve hipoadiponektinemi hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (121).

Koroner kalp hastalığı: Akut koroner sendromda ve anjiyografik olarak dokümanite edilmiş koroner kalp hastalarında hipoadiponektinemi bulunmuştur (109). Ancak son zamanlarda yapılan ve devam eden bazı çalışmalarda adiponektin ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki bulunamamış, ancak bunun çalışma popülasyonlarının farklı olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (104).

Adiponektin, adipoz dokudan sitokin salınımı ve inflamatuvar durumlar:

Ateroskleroz ve insülin direncini içeren obezite ile ilişkili hastalıklar düşük dereceli kronik inflamasyonla yakından ilgilidir. Çeşitli popülasyonlarda yapılan birçok çalışmada adiponektin düzeyleri ile proinflamatuvar markırlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bir inflamatuvar markır olan CRP, kardiyovasküler sonucu tahmin etmede bağımsız bir risk faktörü ve metabolik sendrom gelişmesinde risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (122,123). CRP düzeylerinin aynı zamanda VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiş ve CRP'nin obezite ile ilişkili kronik inflamatuvar durumlar için kullanışlı bir biyomarkır olduğu önerilmiştir (124).

Plazma CRP düzeyleri erkeklerde plazma adiponektin düzeyi ile negatif korelasyon gösterir (125). CRP mRNA insan yağ dokusundan ekspresse edildiğinden, plazma CRP seviyelerinin azalmasında yağ dokusunda CRP'nin negatif

yönde düzenlenme yeteneğinden dolayı adiponektinin katkısı olabileceğine işaret edilmiştir. Başka bir çalışmada sağlıklı obez kadınlarda CRP düzeyleri ile plazma ve yağ dokusu adiponektin düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (126). Diyabetik hastalarda dolaşımdaki adiponektin düzeyleri CRP düzeyleri ile negatif korelasyon gösterir (127). Bundan başka hipoadiponektinemi diyabeti olmayan kadınlarda sağlıklı erkeklerde ve diyabeti olmayan bireylerde artmış CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (114,128,129). Koroner arter hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise plazma adiponektin düzeyleri ile CRP arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (130).

IL-6 ve TNF- α önemli proinflatuvar göstergelerdir ve karaciğerde CRP üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunurlar (131). IL-6 ve TNF- α obezitede araştırılan sitokinlerdir ve obez bireylerin serumlarında, yağ dokularında veya her ikisinde birden artmış olarak bulunmuştur (132). Dolaşımdaki IL-6'nın yaklaşık %30'u adipoz dokudan kaynaklanır ve IL-6 düzeyi visseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna göre daha fazladır (133,134). Adipoz doku kaynaklı IL-6 üretimine hem makrofajların hem de yağ hücrelerinin katkısı olduğu bilinirken IL-6 üretiminin induksiyonu için adipozite artışı yanında şu anda başka bilinen yoktur. IL-6'nın yüksek düzeyleri obez bireylerde CRP gibi akut faz proteinlerinin artışından dolayıdır (135)

Obez bireylerde adipoz dokudan TNF- α ekspresyonu artmıştır. TNF- α orijinal olarak kaşeksiyi indükleyen faktör olduğu halde obezitede paradoksal olarak yüksek seviyelerde saptanan bir sitokindir. Bununla birlikte kaşeksi ve obezitenin her ikisi de inflamatuvar durumlar olduğundan her iki süreçte de aynı araçların saptanması sürpriz olmamıştır. TNF- α insülin sinyalini inhibe eden insülin reseptörünün serin fosforilasyonu yoluyla direkt olarak insülin direncine yol açabilir (136). Bundan dolayı TNF- α artmış visseral obezite ile ilişkili Tip 2 diyabet ve insülin direncinin olası mediatörü olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte baştaki hayvan çalışmalarındaki umut verici sonuçlara rağmen, TNF- α aktivitesini nötralizasyonu diyabetik hastalarda insülin sensitivitesinin iyileştirilmesinde etkisiz olmuştur (137).

Deneyisel çalışmalar göstermiştir ki; IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuvar sitokinler yoluyla adiponektin ekspresyonu negatif yönde düzenlenirken adiponektinde çeşitli dokularda TNF- α üretimi ve etkisini ayarlar. Bundan dolayı

birçok çalışmada hipoadiponektinemi ile artmış IL-6 düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur (114, 126, 138). Bununla birlikte insanlarda plazma adiponektini ile TNF- α arasında ilişki olduğunu gösterir kanıt yoktur.

2.2.4. Adiponektinin Regülasyonu

Kronik inflamasyon adipozite artışı ile ilişkilidir ve bu durumların altında adiponektin downregülasyonu anahtar bir özelliktir. Yağ hücrelerinde adiponektin ekspresyonu proinflamatuvar sitokinleri baskılar. TNF- α tedavisi kültürde üretilmiş 3T3-L1 yağ hücrelerinde transkripsiyon seviyesinde adiponektin ekspresyonunu baskılamıştır (139) ve insan yağ hücrelerinde adiponektin proteininin sekresyon ve ekspresyonunu azaltmıştır (140). 3T3-L1 yağ hücrelerinin IL-6 ile tedavi edilmesi adiponektin mRNA ekspresyonunu ve protein sekresyonunu inhibe etmiştir (141). Epidemiyolojik çalışmalarda plazma TNF- α , IL-6 düzeyleri ve VKİ arasında pozitif korelasyon (124), adiponektin ile VKİ arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (92). Kilo azalması ile TNF- α ve IL-6 plazma düzeyleri azalırken (142), adiponektin düzeylerinde artış bulunmuştur (143).

İnsülin duyarlılaştırıcı, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) aktivasyonu ile etki gösteren bir ilaç olan tiazolidinedion (TZD) ile tedavi sonrası plazma adiponektin seviyesinin arttığı rapor edilmiştir. TZD tedavisi obez farelerde dolaşan adiponektin düzeyinde olduğu gibi adipozitlerde 3T3-L1 sekresyonunu ve adiponektin ekspresyonunu artırmıştır (139). Obez farelerle yapılan son dönem çalışmaları kısmen adiponektine bağlı olan insülin direnci üzerinde TZD'lerin yararlı etkileri olduğunu açığa çıkarmıştır (144). TZD'lerin antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olduğuna inanılmaktadır (145). İnsanlarda TZD tedavisinin plazma CRP ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur (146,147). TZD'lerin antiinflamatuvar etkilerinin adiponektin upregülasyonu yapmaları ile ilişkili olabileceği düşünülebilir, ancak bu ilişki henüz tam olarak kurulamamıştır (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Bu çalışma Ocak 2006 Nisan 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Romatoloji Bilim Dalınca yapılmıştır. Çalışma için ESOGÜTF etik kurulundan izin alınmış (2005/373) ve çalışmaya katılan hastalara gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onay alınmıştır.

Çalışmaya, 1997 yılında Amerikan Romatoloji Birliği tarafından tanımlanan RA tanı ölçütleri (73) kullanılarak tanı konulan 27 kadın hasta alınmıştır. Bu tanı kriterlerine göre 4 veya daha fazla kriteri karşılayan hastalar RA olarak kabul edildi. Bu hastalar daha önceden RA tanısı konulmuş ancak SOYĞİ dışında son 6 aydır DMARD kullanmayan veya yeni tanı konulmuş hiçbir tedavi almayan hastalar idi. Kontrol grubu olarak ise 20 osteoartritli kadın hasta alındı.

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

Hasta grubu; başvuru anında ve tedavi sonrası 3. ay olmak üzere 2 kez değerlendirildi. Başvuru anında ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapılarak tüm hastalar ilk yakınmanın ne zaman başladığı, tanı zamanı, hassas ve şiş eklem varlığı, başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı ve kullandığı ilaçlar yönünden sorgulanarak kaydedildi. Erozyon olup olmadığını saptamak için karşılaştırmalı antero-posterior el grafisi çekildi. Eklem dışı tutulum olup olmadığını saptamak için sistem sorgulaması yapılarak, gerekirse hastanın semptomuna yönelik olarak ileri tetkik yapıldı. Tüm hastalardan başvuru anında, tedavinin 3. ayında, kontrol grubunda ise tanı anında laboratuvar parametreleri, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ kitlesi ve yüzde yağ oranı ve adiponektin düzeyleri ölçüldü. VKİ değerlerine göre tüm olgular; VKİ<18,5 zayıf, 18,5-24,9 normal, 25- 29,9 kilolu ve >30 şişman olarak sınıflandırıldı (148). Hasta grubunda hastalık aktivitesini belirlemek amacı ile başvuru anında ve tedavinin 3. ayında DAS-28 skoru hesaplandı.

Tüm RA hastalarına Metotreksat ve düşük doz kortikosteroid verilirken hastanın kliniğine göre salozopirin veya antimalaryal ilaç (kinin) eklendi.

Kontrol grubu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları polikliniğine diz ağrısı ile başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığa yönelik olarak ilaç tedavisi almayan kadın hastalardan oluşturuldu. Diz OA tanısı Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) klinik ve radyolojik ölçütlerine göre konuldu (149). Buna göre diz ağrısı ve radyografik olarak osteofit saptanan hastanın; üç parametreden (50 yaş üzerinde olması, yarım saatten az süren sabah tutukluğu ve hareketle krepitasyon varlığı) en az birisinin olması diz osteoartriti olarak kabul edildi. Bunun için her hastanın ayrıntılı öyküsü alınarak fizik muayenesi yapıldı ve karşılaştırmalı antero-posterior diz grafisi çekildi.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

DAS-28 (Hastalık aktivite skoru 28); hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan DAS'ın 28 eklemi içeren modifiye şeklidir. Bu indekste şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve görsel analog skala ile değerlendirilen tüm sağlık ölçütü (0 ile 100 arasında bir değer alır) kullanılır ve aşağıdaki formül ya da özel elektronik hesap makineleri ile hesaplanır (150).

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{\text{hassas eklem sayısı}} + 0.28 \times \sqrt{\text{şiş eklem sayısı}} + 0.70 \times \text{Sedimentasyon} + 0.014 \times \text{Tüm sağlık ölçütü}$$

VKİ, yağ kitlesi ve yüzde yağ oranı için Tanita Body Composition Analyzer TBF 300 cihazı kullanıldı. Ölçümlerin yapıldığı gün sabahı en az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karnına ve boş mesane ile hastalara biyoelektrik impedans analizi uygulandı. Alet açılarak istenilen bilgiler girildi ve hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları çıkartılarak elbiseli bir şekilde, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde Tanita aletinin alüminyum tabanlıklarına basarak dikey konumda durması istendi. Daha sonra ölçüm gerçekleştirildi.

Osteoartritli hastaların karşılaştırmalı diz grafileri Kellgren-Lawrence kriterlerine göre değerlendirildi (151). (Evre 0=normal, evre1= şüpheli eklem aralığı daralması, olası osteofit, evre 2= olası eklem aralığı daralması, kesin osteofit, evre 3=kesin eklem aralığı daralması, orta derecede multipl osteofit, skleroz başlangıcı, evre 4= eklem aralığında ileri derecede daralma, osteofitler, skleroz, kistler).

Değerlendirme sonrası evre 2 ve üzeri olanlar osteoartritin radyografik değişimi olarak kabul edildi ve radyografik diz osteoartriti olarak nitelendirildi (152).

Laboratuvar parametresi olarak, açlık kan şekeri, lipid profili tayini, akut faz yanıtı olarak da CRP, sedimentasyon, fibrinojen, haptoglobulin ve ferritin tayini yapıldı. Çalışma kanları tüm olgulardan en az 8-12 saatlik açlık sonrası sabah saat 9-10 arasında alındı ve rutin testler hemen çalışıldı.

CRP serum örneği ayrıldıktan sonra Beckmann Coulter Immage (USA) Nefolometresinde, aynı firmanın hazır kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Sedimentasyon, Grainer Sed-Rate cihazı ile aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışılmıştır.

Ferritin ise Roche E 170 (USA) otomatik cihazı kullanılarak, Roche firmasının hazır kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Haptoglobulin Beckmann Coulter Immage (USA) Nefolometresinde aynı firmanın hazır kitleri kullanılarak çalışıldı.

Biyokimyasal parametreler için kanlar pıhtılaşma aktivatörlü serum separatör içeren steril tüplere alındı, kan örneklerinin pıhtılaşması için 30 dk bekletildi, pıhtılaşma sonrasında bütün örnekler 2000 g devirde 10 dk santrifüj edildi. Roche/Hitachi modüler analizörü ile aynı sistemin kitleri kullanılarak çalışıldı.

Adiponektin için ise EDTA'lı tüpe alınan kanlar -4 C'de 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilip plazmalarını ayrıldı ve plazmalar -75 C de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü tüm plazmalar oda sıcaklığına getirilerek BioVendor firması Human Adiponectin ELISA kiti ile çalışıldı.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 13,0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyi olarak kabul edildi. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verildi. Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılım gösterdiği saptanan verilerin karşılaştırılmasında; bağımsız örneklerde t testi ve eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin test edilmesinde ise Mann Whitney U ve Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı. Üç gruplu karşılaştırmalarda ise ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm olgular kadındı. Hasta grubunda yaş ortalaması 47.7 ± 12.6 (24-74) iken kontrol grubunda yaş ortalaması 56.1 ± 9.3 (40-75) idi. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması hasta grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0,016$). Her iki grup arasındaki boy ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubunun boy ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0,001$) idi. VKİ, yağ yüzdesi ve yağ kitlesi açısından ise kontrol grubu verileri hasta grubuna verilerine göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,018$, $p=0,013$). Ağırlıkları açısından karşılaştırma yapıldığında ise gruplar arasında fark yoktu ($p=0,160$). Gruplar arasındaki demografik ve klinik veriler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Gruplar arasında demografik ve klinik verilerin karşılaştırması

	RA Grubu (ortalama \pm SD)	Kontrol Grubu (ortalama \pm SD)	p değeri
Yaş	47.7 \pm 12.6	56.1 \pm 9.3	0,016
Boy	158.4 \pm 5.2	152.3 \pm 5.3	0,000
Ağırlık	67.3 \pm 14.2	76.9 \pm 11.2	0,160
VKİ	26.9 \pm 5.85	33.2 \pm 4.9	0,000
Yağ yüzdesi	32.0 \pm 10.9	39.5 \pm 6.2	0,018*
Yağ kitlesi	22.9 \pm 11.7	31.0 \pm 8,6	0,013

*Mann-Whitney U Testi

Her iki grup arasında biyokimyasal parametrelerden glukoz, trigliserit, total kolesterol ve HDL değerleri açısından anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Akut faz

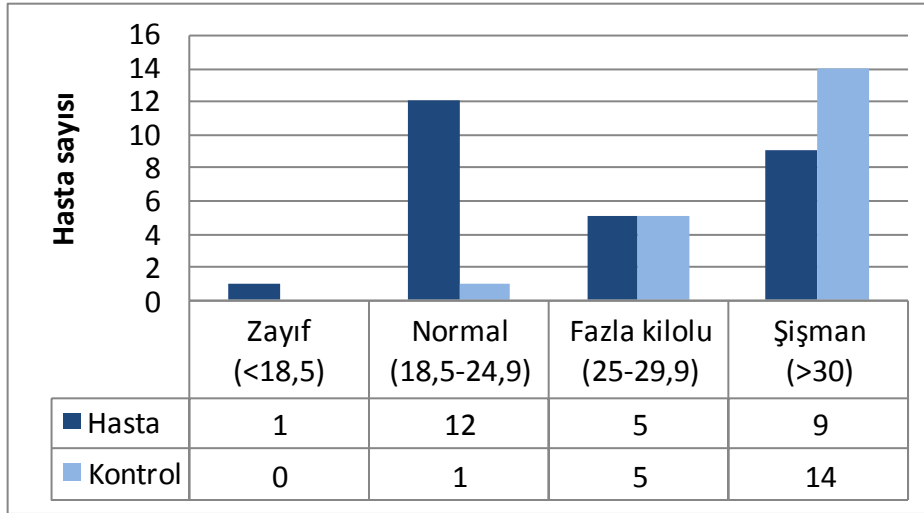
yanıtı göstergelerinden sedimantasyon, CRP, Fibrinojen ve haptoglobulin düzeyleri RA grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Ferritin düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Adiponektin düzeyleri arasındaki karşılaştırmalardan da hem hasta grubunun tedavi öncesi adiponektin düzeyi, hem de hastaların tedavi sonrası adiponektin düzeyleri ile osteoartritli hastaların adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,788$, $p=0,058$).

Tablo 4.2. RA grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin, akut faz yanıtlarının ve adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması

	RA Grubu (ortalama±SD)	Kontrol Grubu (ortalama±SD)	p değeri
Glukoz	84.6±9.2	86.6±8.4	0,465**
TG	101.8±48.3	127.5±38.1	0,056**
Total kolesterol	182.8±35.5	203.9±46.5	0,084**
HDL	56.8±19.0	53.9±13.4	0,763*
Sedimantasyon	47.8±29.0	14.0±6.5	0,000**
CRP	3,307±4,047	0,397±0,296	0,000*
Fibrinojen	483.4±94.6	350.0±47.4	0,000**
Ferritin	78.1±100.9	44.3±36.9	0,846*
Haptoglobulin	245.4±94.8	121.5±45.9	0,000*
Adiponektin	10.0±4.9	9.3±4.3	0,788*
Adiponektin 3. ay	13.9±8.7	9.3±4.3	0.058*

* Mann-Whitney U Testi ** Independent samples T test

Çalışmaya alınan hasta grubunun VKİ'leri değerlendirildiğinde 1 hasta zayıf, 12 hasta normal kilolu, 5 hasta fazla kilolu ve 9 hasta şişman olarak bulundu. Kontrol grubunda ise zayıf olgu yoktu ve 1 olgu normal kilolu, 5 olgu fazla kilolu ve 14 hasta şişman olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun VKİ'lerine göre karşılaştırmaları şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun VKİ'lerinin karşılaştırılması

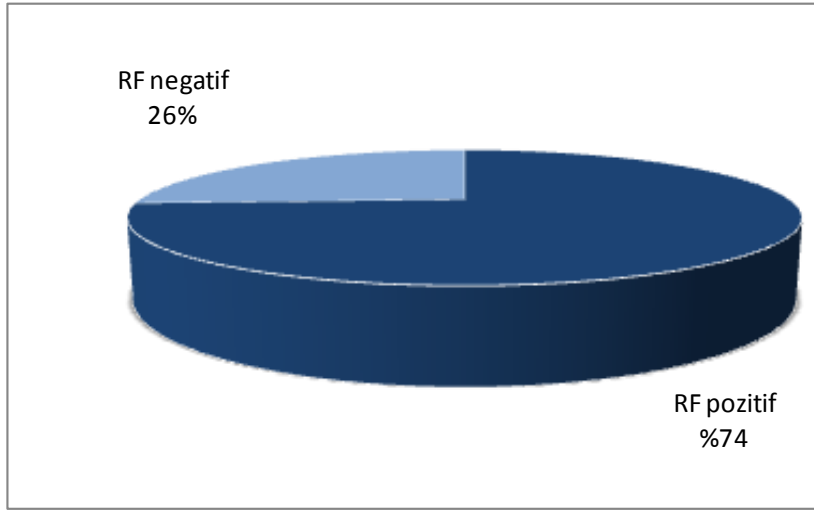
Vücut kitle indekslerine göre 4 gruba ayrılan hasta grubunda, VKİ <18,5 olan 1 hasta olduğundan istatistiki değerlendirmeye alınmadı ve diğer üç grup (normal, fazla kilolu, şişman) arasında yapılan karşılaştırmalardan yağ yüzdesi, yağ kitlesi ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlılık saptanırken (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.019$), diğer parametreler arasında istatistiki anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$) Karşılaştırmalar ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile yapıldı.

Tablo 4.3. VKİ'lerine göre ayrılan grupların karşılaştırılmaları

	VKİ			
	18.5-24.9 Ortalama±SD (n=12)	25-29.9 Ortalama±SD (n=5)	>30 Ortalama±SD (n=9)	p değeri
Yaş	44±11.1	50.2±9.6	53.4±13.9	0.211*
Yağ yüzdesi	23.9±5.4	35.9±3.6	43.4±2.9	0.000*
Yağ kitlesi	13.7±4.1	24.3±3.2	36.6±5.7	0.000*
T.Kolesterol	176.9±35.2	171.8±32.1	201.1±34.3	0.208*
Trigliserid	86.1±44.7	78.4±18.2	138.2±49.1	0.019*
HDL	57.4±19.5	61.6±17.2	54.6±21.5	0.824*
Glukoz	81.1±9.2	82.8±5.3	90.6±9.0	0.056*
Sedimantasyon	54.5±31.4	32.4±24.6	49.4±28.6	0.379*
CRP	3.92±5.07	2.43±2.31	3.25±3.64	0.881**
Ferritin	69.9±124.5	71.5±64.2	100.9±91.5	0.087**
Fibrinojen	492.8±103.8	443.4±85.4	508.2±80.9	0.462*
Haptoglobulin	262.6±101.6	252±122.7	228.2±76.2	0.728*
DAS-28	5.72±0.62	5.22±0.72	5.51±1.14	0.546*
Adiponektin 1	11.6±6.0	8.1±3.4	9.6±3.3	0.422**
Adiponektin 3	16±10.6	14.9±7.7	11.7±6.0	0.652**

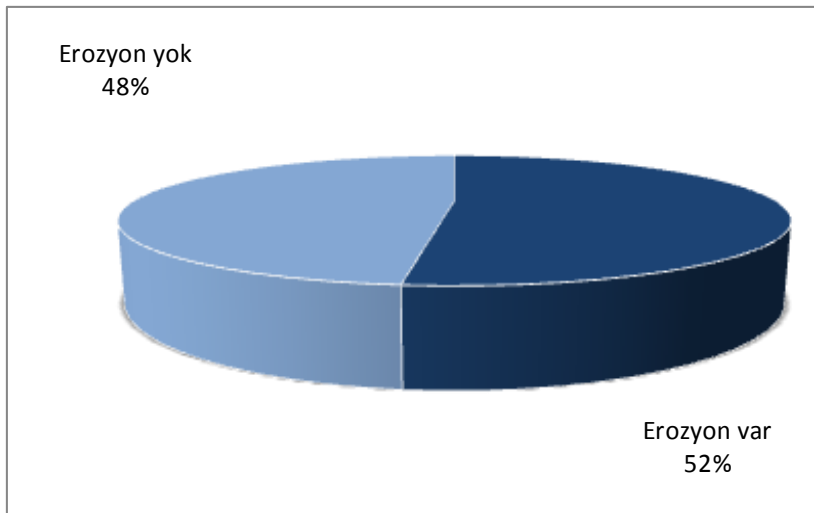
*Anova **Kruskal Wallis

Çalışmaya alınan 27 RA hastasının 7 tanesinde RF negatif (%26) iken, 20 hastada da RF pozitif (%74) olarak bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. RF pozitif ve negatif hastalar

RA'lı 13 hastanın el eklemlerinde erozyon varken 14'ünün el eklemlerinde erozyon saptanmadı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Erozyonu olan ve erozyonu olmayan hastalar

RF pozitif ve negatif hastaların özellikleri karşılaştırıldığında yaş, hastalık süresi, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler açısından gruplar

arasında fark bulunmadı. Akut faz reaktanlarından sedimantasyon ve CRP' de anlamlılık çok önemli derecede ($P<0,005$), ferritin ve haptoglobulin'de önemli derecede ($P<0,05$) fark varken, ferritin düzeyleri arasında fark saptanmadı. DAS-28'ler arasındaki karşılaştırmada ise anlamlılık derecesi ileri düzeyde idi ($p<0,001$).

Tablo 4.4. RF pozitif ve RF negatif olan hastaların karşılaştırılmaları

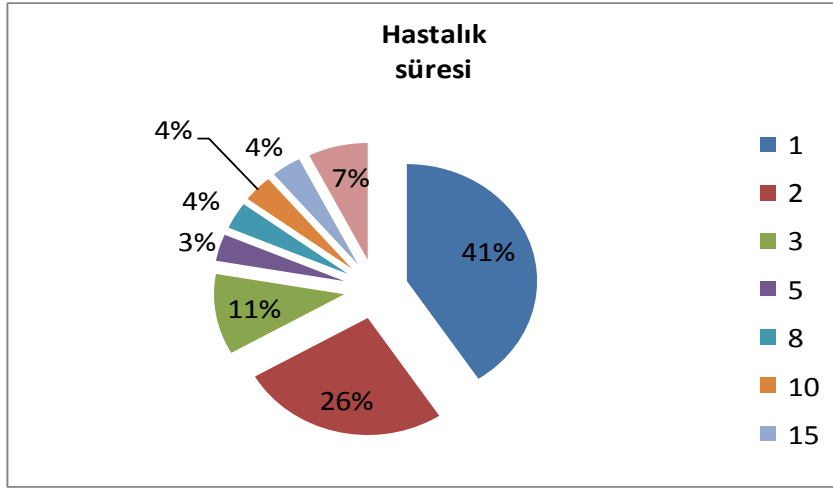
	RF (-) n=7 Ortalama±SD	RF(+) n=20 Ortalama±SD	p değeri
Yaş	44.5±15.1	48.8±11.8	0.451
Hastalık süresi	4.1±7.44	4.2±5.3	0.968
Ağırlık	67.6±18.2	67.2±13.1	0.948
Boy	159.2±2.6	158.1±5.9	0.634
VKİ	26.7±7.3	27±5.4	0.910
Yağ yüzdesi	30.3±15.9	32.6±9	0.642
Yağ kitlesi	22.9±15.5	22.9±10.6	0.998
Glukoz	84.4±7.3	84.7±9.9	0.607
TG	87.4±50.8	106.9±47.7	0.530
T.Kolesterol	178.4±42.9	184.3±33.6	0.712
HDL	62.2±19.7	54.9±18.9	0.390
Sedimantasyon	23.5±9.2	56.4±28.8	0.004
CRP	0.55±0.38	4.27±4.31	0.003
Fibrinojen	417.2±69.1	506.6±92.5	0.036
Ferritin	71±95.8	80.6±105	0.893
Haptoglobulin	178.2±31.8	268.9±98.7	0.026
Adiponektin	9.9±5.7	10±4.7	0.893
DAS 28	4,62±0.6	5,82±0.7	0.000

Erozyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında erozyonu olanlarda yaş daha yüksekti ve hastalık süresi daha uzundu. Ancak bu istatistiki olarak anlamlılığa ulaşamadı. Her iki grubun parametreleri karşılaştırıldığında sedimantasyon değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Bunun dışındaki karşılaştırılan parametrelerde anlamlılık bulunmadı. Karşılaştırılan diğer parametreler tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Erozyon olan ve olmayan hastaların karşılaştırmaları

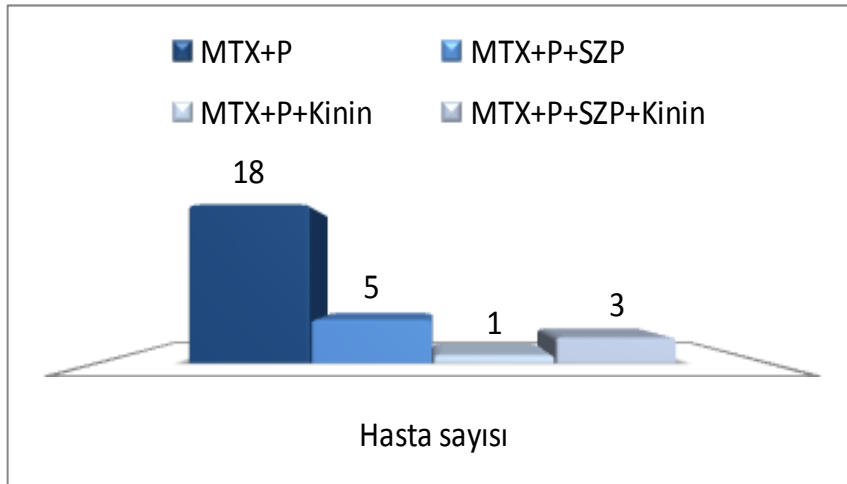
	Erozyon yok n=14 Ortalama±SD	Erozyon var n=13 Ortalama±SD	p değeri
Yaş	44.1±13.8	51.6±10.3	0.126
Hastalık süresi	3.07±5.2	5.4±6.3	0.094
Ağırlık	70.9±13.5	63.3±14.4	0.171
Boy	158.7±5.9	158.1±4.7	0.943
VKİ	28.4±5.9	25.3±5.5	0.174
Yağ yüzdesi	33.9±10.5	30±11.4	0.358
Yağ kitlesi	25.2±11.2	20.4±12.2	0.294
Glukoz	83.7±8.1	85.6±10.5	0.616
TG	109.7±58.2	93.3±35.1	0.375
T.Kolesterol	188.2±39.2	177±31.4	0.423
HDL	59.8±24.1	53.6±11.4	0.405
Sedimantasyon	33±16.4	63.8±31.6	0.004
CRP	1.84±2.57	4.88±4.8	0.170
Fibrinojen	443±65.1	527±104.1	0.018
Ferritin	66.7±76.5	90.4±124.2	0.616
Haptoglobulin	211.7±82.4	281.7±96.8	0.053
Adiponektin	9.1±4.3	10.9±5.5	0.346
DAS 28	5.33±0.69	5.70±0.90	0.268

Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 4.2 ± 5.8 yıl idi. Hastaların büyük bir kısmı yeni tanı olup hastalık süresi 1 yıl ve daha kısa süreli idi. Hastalık süresi 2 yıl olan 7 hasta, 3 yıl olan 3 hasta vardı. Hastalık süresi 5 yıl, 8 yıl, 10 yıl ve 15 yıl olan hastalardan birer hasta mevcuttu. Hastalık süresi 21 yıl olan hasta sayısı ise 2 idi. Hastaların yüzde dağılımı şekil 4.4’de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Hastalık süresine göre hastaların dağılımı

Tedavi olarak hastaların hepsine Metotreksat (MTX), Prednizolon (P) verilirken ek olarak 8 hastaya Salazopirin (SZP) ve 4 hastaya da antimalaryal (Kinin) verildi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı

4.2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmeleri

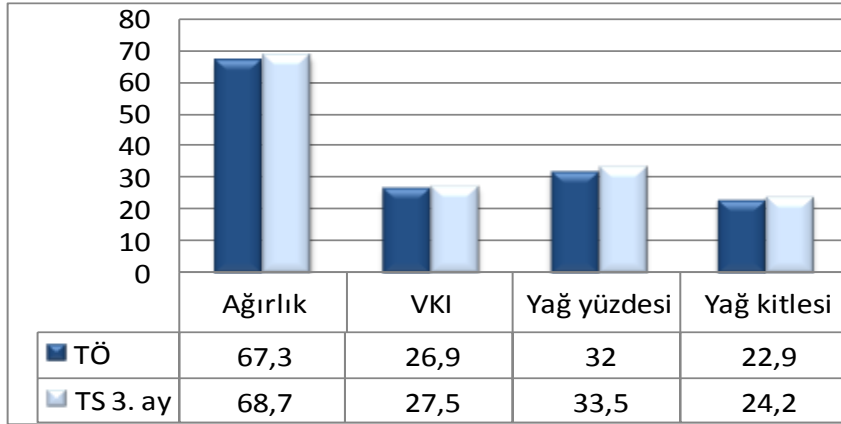
Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasındaki klinik, biyokimyasal, akut faz cevabı göstergeleri ve adiponektin arasındaki karşılaştırmalar Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların biyokimyasal akut faz cevabı göstergeleri ve adiponektin arasındaki karşılaştırmalar (tedavi öncesi ve sonrası)

	Tedavi öncesi (ortalama±SD)	Tedavi sonrası 3.ay (ortalama±SD)	p değeri
Glukoz	84.6±9.2	81.5±10.5	0,149
TG	101.8±48.3	94.9±44.1	0,347
Total kolesterol	182.8±35.5	186.3±41.8	0,583
HDL	56.8±19.0	65.2±18.4	0,004
Sedimentasyon	47.8±29.0	26.3±22.2	<0,001
CRP	3,307±4,047	1,085±1,566	<0,001*
Fibrinojen	483.4±94.6	399.8±110.2	<0,001
Ferritin	78.1±100.9	58.7±61.7	0,110*
Haptoglobulin	245.4±94.8	169.0±84.3	0,000
Adiponektin	10.0±4.9	13.9±8.7	<0,001*
VKİ	26.9±5.8	27.5±5.8	0,013
Yağ yüzdesi	32.0±10.9	33.5±9.3	0,080
Yağ kitlesi	22.9±11.7	24.2±11.1	0,065
Ağırlık	67.3±14.2	68.7±14.5	0,015
DAS-28	5.51±0.85	3.34±1.39	0,000

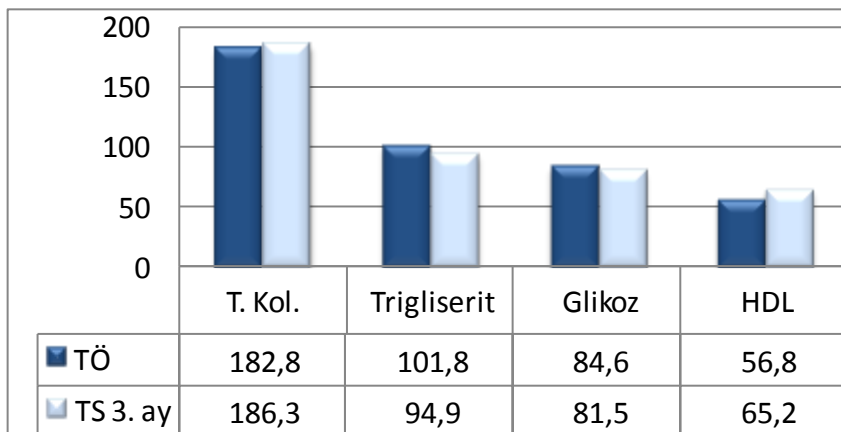
*Wilcoxon Signed Rank Testi

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. Ay karşılaştırmalarında antropometrik ölçümlerden ağırlıklarında, Vücut kitle indexlerinde, yağ yüzdelerinde ve yağ kitlelerinde anlamlı değişiklikler bulundu (sırasıyla $p=0,015$, $p=0,013$, $p=0,080$, $p=0,065$) (Şekil 4.6).



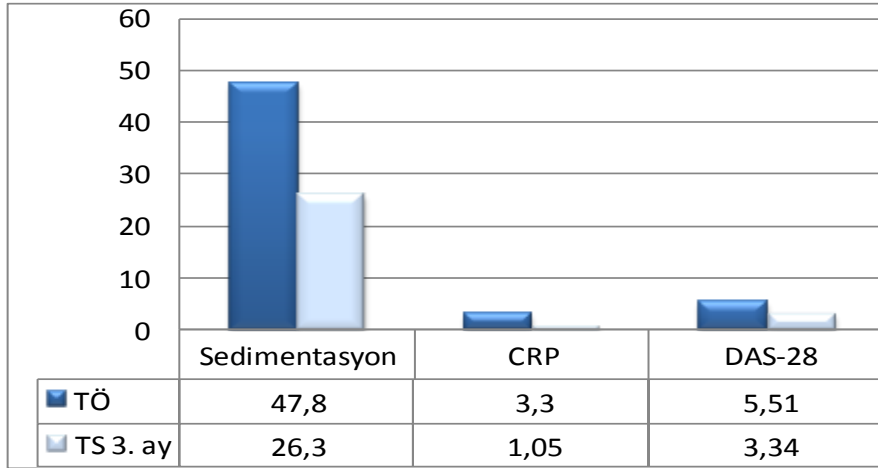
Şekil 4.6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ve vücut yağ ölçümlerinin karşılaştırmaları

Hastaların biyokimyasal parametrelerin tedavi öncesi-sonrası karşılaştırmalarında total kolesterol, trigliserit ve glikoz düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmazken (sırasıyla $p=0,583$, $p=0,347$, $p=0,149$), HDL düzeylerinde anlamlılık vardı ($p=0,004$).



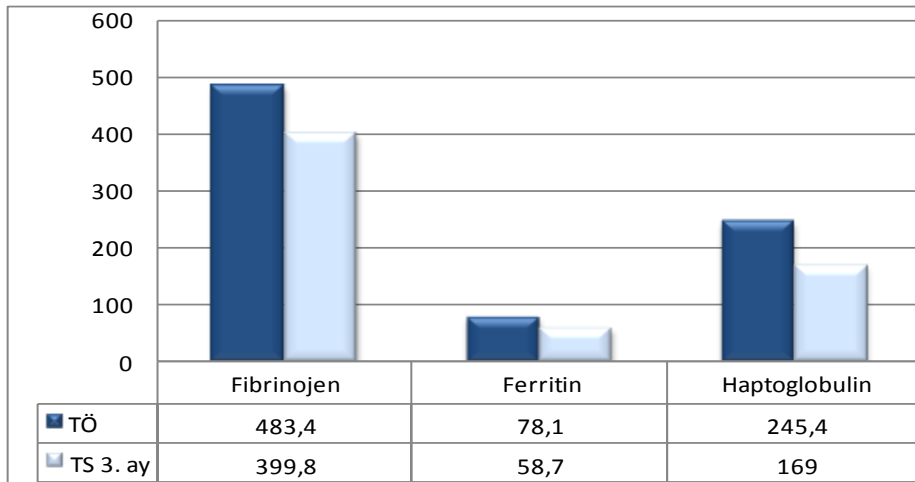
Şekil 4.7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası akut faz yanıtı ve hastalık aktivitesi karşılaştırmalarından sedimantasyon, CRP ve DAS-28 değerlerinde anlamlı değişiklik bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$).



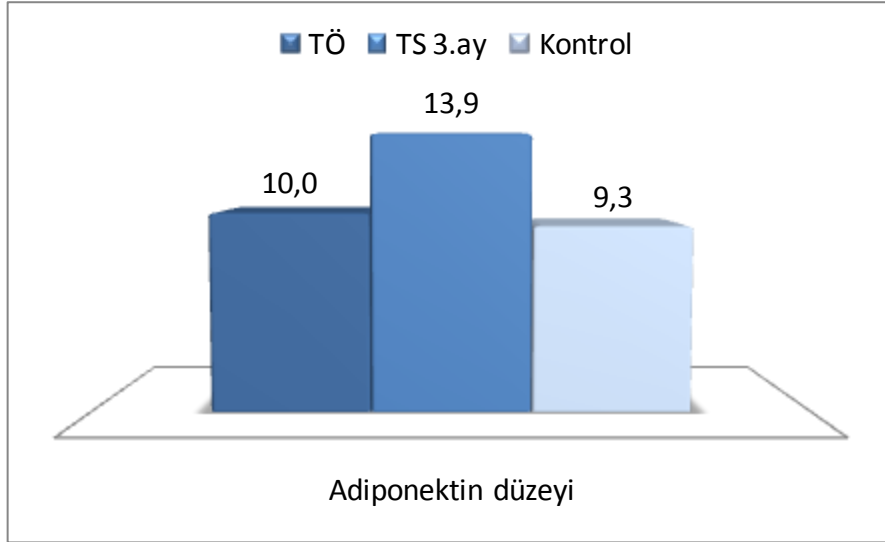
Şekil 4.8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Sedimantasyon, CRP ve DAS-28 karşılaştırmaları

Fibrinojen, ferritin ve haptoglobulin değerlerinde de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p=0,001$, $p=0,037$, $p<0,001$)



Şekil 4.9. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fibrinojen, ferritin, haptoglobulin karşılaştırmaları

Gruplar adiponektin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,788$), tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$).



Şekil 4.10. Gruplar arasındaki adiponektin düzeylerinin karşılaştırmaları

RF negatif ve pozitif olan hasta grupları arasında yapılan tedavi sonrası karşılaştırmalarda sedimantasyon ve CRP düzeylerinde; RF pozitif hasta grubunda istatistiki olarak anlamlılık yaratacak bir yükseklik mevcutken diğer karşılaştırılan parametrelerde farklılık saptanmadı.

Tablo 4.7. RF (-) ve RF (+) hastaların tedavi sonrası karşılaştırmaları

	RF (-) n=7 Ortalama±SD	RF(+) n=20 Ortalama±SD	p değ.
Yaş	44.5±15.1	48.8±11.8	0.451
Hastalık süresi	4.1±7.44	4.2±5.3	0.968
Ağırlık	68.3±19.3	68.9±13.1	0.924
Boy	159.2±2.6	158.1±5.9	0.634
VKİ	27.1 ±7.5	27.6±5.3	0.828
Yağ yüzdesi	32.3±13.9	33.9±7.5	0.704
Yağ kitlesi	24.5±15.2	24.1±9.8	0.949
Glukoz	80.1±4.7	82±11.9	0.561
TG	99.1±51	93.5±42.7	0.956
T.Kolesterol	193.2±43.7	183.8±42	0.618
HDL	75±16.4	61.8±18.2	0.134
Sedimentasyon	14.5±11.5	30.4±23.7	0.033
CRP	0.30±0.25	1.35±1.74	0.031
Fibrinojen	357.2±52.7	414.7±121.8	0.281
Ferritin	65.2±60.6	56.4±63.5	0.658
Haptoglobulin	127.6 ±56.2	183.5±88.8	0.134
Adiponektin	11.9±6.4	14.6±9.4	0.658
DAS 28	2.51±1.04	3.63±1.39	0.064

RA hasta grubunun tedavi sonrası parametreleri ile OA hasta grubunun ilk verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında antropometrik ölçümlerden yaş boy, ağırlık, VKİ, yağ yüzdesi ve yağ kitlesi arasında istatistiki anlamlılık yaratacak farklılıklar saptandı. Biyokimyasal verilerden glukoz, trigliserid ve HDL de farklılıklar varken Total kolesterol düzeyleri arasında farklılık bulunmadı. İnflamatuvar parametrelerden sadece sedimentasyon ve haptoglobulin değerinde istatistiki anlamlılık mevcutken diğer parametrelerde farklılık yoktu.

Tablo 4.8. RA hastaların tedavi sonrası 3. ay ile OA'li hastaların ilk verilerinin karşılaştırılması

	RA Grubu 3.ay (ortalama±SD)	Kontrol Grubu (ortalama±SD)	p değeri
Yaş	47.7±12.6	56.1±9.3	0,016
Boy	158.4±5.2	152.3±5.3	0,000
Ağırlık	68.7±14.5	76.9±11.2	0,001**
VKİ	27.5±5.8	33.2±4.9	0,000
Yağ yüzdesi	33.5±9.3	39.5±6.2	0,017**
Yağ kitesi	24.2±11.1	31.0±8,6	0,029**
Glukoz	81.5±10.5	86.6±8.4	0,085**
TG	94.9±44.1	127.5±38.1	0,011**
Total kolesterol	186.3±41.8	203.9±46.5	0,180**
HDL	65.2±18.4	53.9±13.4	0,013*
Sedimantasyon	26.3±22.2	14.0±6.5	0,040*
CRP	1,085±1,566	0,397±0,296	0,108*
Fibrinojen	399.8±110.2	350.0±47.4	0,091*
Ferritin	58.7±61.7	44.3±36.9	0,846*
Haptoglobulin	169.0±84.3	121.5±45.9	0,050*
Adiponektin 3. ay	13.9±8.7	9.3±4.3	0.058*

* Mann-Whitney U Testi ** Independent samples T test

RA'lı hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası dönemde yapılan korelasyon analizlerinde; adiponektin ile diğer parametreler arasında tedavi öncesi yaşla pozitif korelasyon, tedavi sonrası dönemde ise yaş ve HDL ile pozitif glukoz ile negatif korelasyon saptandı. Bunun dışında tedavi öncesi değerlendirmede hastalık süresi ile CRP ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Hasta grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki tedavi öncesi korelasyonlar

	Adiponektin	Sedim	CRP	Fibrinojen	Ferritin	Haptoglobulin	DAS-28
Yaş	r=0.39 p=0.04	r=0.22 p=0.26	r=0.29 p=0.13	r=0.32 p=0.430	r=0.34 p=0.08	r=0.24 p=0.21	r=0.18 p=0.42
Hastalık süresi	r=0.28 p=0.14	r=0.24 p=0.22	r=0.35 p=0.06	r=0.46 p=0.01	r=-0.11 p=0.55	r=0.32 p=0.10	r=0.02 p=0.90
Ağırlık	r=-0.12 p=0.52	r=-0.07 p=0.70	r=-0.04 p=0.83	r=0.15 p=0.44	r=0.13 p=0.51	r=-0.10 p=0.59	r=-0.00 p=0.98
Boy	r=-0.29 p=0.13	r=-0.07 p=0.71	r=-0.42 p=0.02	r=-0.14 p=0.46	r=-0.03 p=0.87	r=-0.13 p=0.10	r=-0.10 p=0.59
VKİ	r=-0.02 p=0.90	r=-0.03 p=0.85	r=0.11 p=0.57	r=0.18 p=0.35	r=0.48 p=0.01	r=-0.02 p=0.91	r=0.03 p=0.88
Yağ yüzdesi	r=0.00 p=0.97	r=0.04 p=0.83	r=0.15 p=0.45	r=0.26 p=0.18	r=0.50 p=0.00	r=0.02 p=0.90	r=-0.01 p=0.93
Yağ kitlesi	r=-0.01 p=0.94	r=0.02 p=0.91	r=0.11 p=0.55	r=0.20 p=0.30	r=0.49 p=0.00	r=-0.06 p=0.76	r=-0.10 p=0.96
T.Kolesterol	r=0.19 p=0.33	r=0.04 p=0.81	r=-0.02 p=0.90	r=0.01 p=0.94	r=0.08 p=0.67	r=-0.02 p=0.90	r=-0.25 p=0.20
TG	r=-0.190 p=0.34	r=0.21 p=0.29	r=0.12 p=0.54	r=0.13 p=0.51	r=0.26 p=0.17	r=0.00 p=0.98	r=-0.04 p=0.82
HDL	r=0.33 p=0.08	r=-0.26 p=0.17	r=-0.16 p=0.41	r=-0.04 p=0.80	r=-0.28 p=0.14	r=-0.17 p=0.38	r=0.04 p=0.81
Glukoz	r=-0.10 p=0.59	r=0.14 p=0.48	r=0.15 p=0.44	r=0.32 p=0.09	r=0.35 p=0.06	r=0.09 p=0.62	r=-0.10 p=0.60
Sedim	r=0.15 p=0.44	r=1	r=0.82 p=0.00	r=0.66 p=0.00	r=0.15 p=0.43	r=0.61 p=0.00	r=0.68 p=0.00
CRP	r=0.09 p=0.63	r=0.82 p=0.00	r=1	r=0.76 p=0.00	r=0.28 p=0.15	r=0.71 p=0.00	r=0.52 p=0.00
Fibrinojen	r=0.16 p=0.40	r=0.66 p=0.00	r=0.76 p=0.00	r=1	r=0.30 p=0.12	r=0.72 p=0.00	r=0.48 p=0.01
Ferritin	r=-0.16 p=0.41	r=0.15 p=0.43	r=0.28 p=0.15	r=0.30 p=0.12	r=1	r=0.28 p=0.15	r=-0.16 p=0.41
Haptoglobulin	r=0.02 p=0.88	r=0.61 p=0.00	r=0.71 p=0.00	r=0.72 p=0.00	r=0.28 p=0.15	r=1	r=0.32 p=0.10
DAS-28	r=0.21 p=0.27	r=0.68 p=0.00	r=0.52 p=0.00	r=0.48 p=0.01	r=-0.16 p=0.41	r=0.32 p=0.10	r=1
Adiponektin	r=1	r=0.15 p=0.44	r=0.09 p=0.63	r=0.16 p=0.40	r=-0.16 p=0.41	r=0.02 p=0.88	r=0.21 p=0.27

Tablo 4.10. Hasta grubunda değerlendirilen parametreler arasındaki tedavi sonrası korelasyonlar

	Adiponek tin	Sedim	CRP	Fibrinojen	Ferritin	Haptoglob ulin	DAS-28
Yaş	r= 0.46 p= 0.01	r= -0.04 p= 0.81	r= -0.16 p= 0.42	r= -0.13 p= 0.51	r= 0.24 p= 0.21	r= -0.00 p= 0.99	r= -0.25 p= 0.20
Hastalık süresi	r= 0.24 p= 0.21	r= 0.15 p= 0.44	r= 0.24 p= 0.21	r= 0.04 p= 0.83	r= -0.25 p= 0.19	r= 0.19 p= 0.32	r= -0.16 p= 0.42
Ağırlık	r= -0.14 p= 0.46	r= -0.06 p= 0.76	r= -0.12 p= 0.54	r= -0.17 p= 0.39	r= 0.31 p= 0.11	r= -0.00 p= 0.97	r= -0.00 p= 0.97
Boy	r= -0.30 p= 0.12	r= -0.13 p= 0.49	r= -0.14 p= 0.46	r= -0.18 p= 0.35	r= -0.03 p= 0.86	r= 0.10 p= 0.61	r= 0.26 p= 0.17
VKI	r= -0.10 p= 0.59	r= -0.11 p= 0.57	r= -0.10 p= 0.58	r= -0.14 p= 0.46	r= 0.36 p= 0.05	r= -0.04 p= 0.84	r= -0.15 p= 0.45
Yağ yüzdesi	r= -0.05 p= 0.79	r= -0.07 p= 0.71	r= -0.09 p= 0.65	r= -0.02 p= 0.89	r= 0.31 p= 0.11	r= 0.01 p= 0.95	r= -0.11 p= 0.57
Yağ kitlesi	r= -0.11 p= 0.55	r= -0.08 p= 0.68	r= -0.12 p= 0.52	r= 0.08 p= 0.66	r= 0.35 p= 0.06	r= -0.04 p= 0.83	r= -0.14 p= 0.47
T.Kolesterol	r= 0.18 p= 0.35	r= 0.07 p= 0.71	r= -0.00 p= 0.99	r= 0.17 p= 0.38	r= 0.10 p= 0.61	r= -0.16 p= 0.40	r= -0.29 p= 0.13
TG	r= -0.05 p= 0.80	r= 0.07 p= 0.69	r= 0.00 p= 0.97	r= 0.00 p= 0.97	r= 0.40 p= 0.03	r= 0.10 p= 0.60	r= 0.00 p= 0.97
HDL	r= 0.53 p= 0.00	r= -0.11 p= 0.56	r= -0.26 p= 0.18	r= -0.14 p= 0.48	r= -0.35 p= 0.07	r= -0.20 p= 0.30	r= 0.29 p= 0.13
Glukoz	r= -0.49 p= 0.00	r= 0.12 p= 0.54	r= 0.25 p= 0.19	r= 0.19 p= 0.32	r= 0.01 p= 0.95	r= 0.16 p= 0.40	r= 0.23 p= 0.23
Sedim	r= -0.09 p= 0.64	r= 1	r= 0.78 p= 0.00	r= 0.74 p= 0.00	r= 0.08 p= 0.67	r= 0.69 p= 0.00	r= 0.72 p= 0.00
CRP	r= -0.22 p= 0.25	r= 0.78 p= 0.00	r= 1	r= 0.73 p= 0.00	r= 0.10 p= 0.58	r= 0.69 p= 0.00	r= 0.69 p= 0.00
Fibrinojen	r= -0.26 p= 0.18	r= 0.74 p= 0.00	r= 0.73 p= 0.00	r= 1	r= 0.17 p= 0.37	r= 0.59 p= 0.00	r= 0.48 p= 0.01
Ferritin	r= -0.25 p= 0.19	r= 0.08 p= 0.67	r= 0.10 p= 0.58	r= 0.17 p= 0.37	r= 1	r= 0.36 p= 0.06	r= 0.02 p= 0.91
Haptoglobulin	r= -0.11 p= 0.55	r= 0.69 p= 0.00	r= 0.69 p= 0.00	r= 0.59 p= 0.00	r= 0.36 p= 0.06	r= 1	r= 0.58 p= 0.00
DAS-28	r= -0.27 p= 0.16	r= 0.72 p= 0.00	r= 0.69 p= 0.00	r= 0.48 p= 0.01	r= 0.02 p= 0.91	r= 0.58 p= 0.00	r= 1
Adiponektin	r= 1	r= -0.09 p= 0.64	r= -0.22 p= 0.25	r= -0.26 p= 0.18	r= -0.25 p= 0.19	r= -0.11 p= 0.55	r= -0.27 p= 0.16

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, hastalığı modifiye eden (DMARD) her hangi bir ilaç kullanmamış RA hastalarında adiponektin düzeylerinin ve akut faz proteinlerinin sağaltım süresince nasıl değişim gösterdiklerini saptamak içindi. Adiponektinin inflamasyon sürecinde olası rolü olduğuna inanılmakta ve bu özelliği bilimsel verilerle desteklenmektedir. Bu açıdan RA gibi süreğen yangısal bir hastalığın seyrinde adiponektin düzeylerindeki değişimi görmek önemliydi. Aslında, aşağıda da tartışılacağı gibi, RA'lı hastaların hem plazma hem de sinovyal sıvı adiponektin düzeyleri ile ilgili çalışmaların olduğu bilinmektedir (153). Bizim çalışmamızın özgünlüğü, RA hastalarının, adiponektin düzeyini etkileme potansiyeli olan bazı ilaçları hiç kullanmamış hastalardan seçilmesi ve adiponektin düzeylerinin bu ilaçlar altında ya da hastalık etkinliği kontrol altına alındığında nasıl değişim gösterdiğinin araştırılmasıydı.

Bu çalışmanın sonucunda, RA hastalarında, 3 aylık düşük doz steroid ile birlikte DMARD kullanımının adiponektin düzeylerinde anlamlı artışlara yol açtığını; adiponektin düzeylerinin hasta kontrol grubu olarak seçilen OA hastalarınınkinden yüksek olduğunu ancak bunun hem 0. ay hem de 3. ay için istatistiksel düzeye ulaşmadığını; RA hastalarında adiponektin düzeylerinde bu artışa karşın akut faz proteinlerinde ve hastalık etkinliğini gösteren DAS-28 puanlarında anlamlı düzeylerde düşme olduğunu; bu düşmenin adiponektin düzeyleri ile korele olmadığı saptandı. Yaptığımız korelasyon analizlerinde ise; tedavi öncesi adiponektin düzeyleri ile yaş ve HDL'nin pozitif korelasyon gösterdiği, yaş ve HDL ile olan bu pozitif korelasyonun üçüncü ayda da devam ettiğini, ayrıca glukoz ile de negatif korelasyon gösterdiğini saptadık.

Bu çalışmada, bazı ilaçları kullanan hastaların çalışmaya alınmaması ve sadece kadın hastaların çalışmaya dahil edilmesi şeklinde müdahaleler yapılarak, adiponektin düzeyini değiştirebilecek çevresel risk faktörleri azaltılmaya çalışıldı. Ancak diyet ve adiponektin düzeyini etkileyebilecek diğer karıştırıcı faktörlerin tamamen devreden çıkarıldığını söylemek zordur. Yapılan çalışmalarda (153) kadın erkek cinsiyeti arasında adiponektin düzeylerinde farklılıkların olması nedeniyle hem RA grubunda hem de OA kontrol grubunda sadece kadın hastalar alındı.

RA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası üçüncü ayda yaptığımız karşılaştırmalarda inflamasyon parametrelerinden CRP, sedimantasyon, fibrinojen ve haptoglobulin düzeylerinde 3. ay sonunda beklendiği gibi anlamlı düşüşler saptandı ki bu, verilen tedavinin inflamasyonu yeterince baskıladığına işaret ediyordu. Ayrıca hastalık aktivitesini gösteren DAS-28 düzeyinde de tedavinin üçüncü ayında anlamlı düzeyde azalma oldu.

Obezite ve diyabet odaklı birçok çalışma göstermiştir ki; Tip 2 DM, obezite, dislipidemi, insülin direnci, hiperinsülinemi, KAH gibi düşük dereceli sistemik inflamasyonla seyreden durumlar ile adiponektin arasında negatif bir korelasyon vardır (92, 96, 120, 154). Araştırmacılar bu sonuçlardan hareketle inflamasyon ile seyreden durumlardaki adiponektin düzeylerinin düşük olmasını; adiponektinin antiinflamatuvar özellikte bir sitokin olmasından kaynaklanabileceğini işaret etmişlerdir. Ayrıca adiponektin üzerinde olası rolü konusunda hala tartışmaların devam ettiği durumlardan birisi de steroid kullanımınıdır. Bu konuda; invitro olarak 3T3-L1 yağ hücreleri ile yapılmış bir çalışmada steroidün adiponektin mRNA'sını kontrol hücrelere oranla %50 oranında azalttığı gösterilmiş (155), invivo olarak yapılan bir çalışmada ise sağlıklı kişilere kortikosteroid verilmesi adiponektin düzeylerinde düşüşle sonuçlanmıştır (156). Ayrıca bu çalışmada endojen kortizol artışı ile seyreden Cushing hastalığında da kontrol grubuna göre adiponektin değerlerinin düşük olarak saptanması kortikosteroidlerin adiponektin düzeyleri üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Bizim çalışma grubumuzda da RA hastalarına düşük doz steroid tedavisi verildi ve bu tedaviye 3 ay sonuna kadar azaltılarak devam edildi. Bizim çalışma sonuçlarımızda tedavinin 3. ayı sonu adiponektin değerlerinin başlangıca göre daha yüksek olmasını kesin olarak açıklayabilecek veri elimizde yoktur. Üstelik sağlıklı kişiler ya da Cushing hastalığı ile RA arasında patogeneze açısından ciddi farklılıklar bulunmaktadır. RA hastalarında hipotalamo-hipofizer-adrenal yolaktaki sorun nedeniyle hipokortizoleminin de olması yapılacak yorumlamaları oldukça zorlaştıracaktır. Ancak literatür verileri ışığında bazı çıkarımlarda bulunmak mümkün olabilir. Adiponektinin plazma düzeyindeki düşüklük ile insülin direnci arasında ters bir ilişki vardır (?). Ancak hipoadiponektinemi mi insülin direncine yol açar? Yoksa insülin direnci mi hipoadiponektinemiye yol açar tam olarak

bilinememektedir. Ancak Lindsay ve arkadaşları, insülin duyarlılığındaki azalmanın öncesinde, serum adiponektinin azalmış olduğunu ve insülin duyarlılığındaki azalmaya koşut hipoadiponektineminin devam ettiğini göstermişlerdir (157). Bu hipoadiponektineminin insülin direncine yol açtığını söylememizi kolaylaştırmaktadır. Öbür yandan, PPAR-gamma'nın sentetik ligandı olan ve insülin duyarlılığını arttıran "Thiazolidinediones" grubu ilaçlar adiponektin düzeyini arttırmaktadırlar (139). Gerçi bu etki adiponektin geninin promoter bölgesinin uyarılmasıyla ilişkilendirilse de insülin direncindeki azalmayla, ya da duyarlılığında artışla adiponektin düzeyinin arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda görülen adiponektin artışından acaba insülin direncinin azaltılmasının rolü olabilir mi? Ne yazık ki biz insülin direncini de değerlendirecek bir çalışma planlamamıştık. Bu açıdan verilerimizi literatür bilgileri ışığında ancak teorik olarak tartışma durumunda kalacağız. Bilindiği gibi RA süregelen yangılı bir hastalıktır. Yangılı süregelen hastalıkların seyrinde insülin direnci ortaya çıkabilmektedir. Romatoid artritli hastalarda insülin direnci, buna bağlı obezite ve koroner arter hastalıkları sık görülmektedir. Bu süreçlerde TNF- α sitokinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. TNF- α , insülin sinyal kaskadındaki olumsuz etkisi nedeniyle insülin direncine yol açabilmektedir (158). TNF- α sitokini ile adiponektin'in karşıt etkili sitokinler olduğunu ve birbirlerinin etkilerini engellediklerini tekrar anımsamakta yarar var. Örneğin adiponektin TNF- α sentezini azaltırken, TNF- α da adiponektin sunumunu azaltır. TNF α engelleyici ilaçlarla insülin direncinin ortadan kaldırılması (159) bu karşıt ilişkinin önemli olduğunu ve adiponektin düzeyindeki değişiklikleri açıklamakta işe yarayabileceği söylenebilir. Bunun yanında hem DMARD kullanımı hem de küçük doz steroid kullanımı yangıyı (inflamasyonu) baskılayarak insülin direncini azaltmaktadır (160). Teorik olarak insülin direncindeki azalmanın adiponektin düzeyini arttırabileceği iddia edilebilir. Harle ve arkadaşları 32 RA'lı hastaya TNF- α engelleyici ilaç vererek serum leptin ve adiponektin düzeylerindeki değişimi değerlendirmişlerdir (161). Bu hastalardan 16 tanesi TNF- α engelleyiciye ek olarak steroid de kullanıyorlardı. TNF- α engelleyici kullanımı sırasında adiponektin düzeylerinin değişmediği, steroid kullanan hastalarda adiponektinin daha düşük seyrettiğini saptamışlardır. Araştırmacılar bunu adiponektin düzeyinin TNF- α engelleyici sağaltım sırasında değişmediği sonucuna ulaşmışlardır. Ancak, çalışma

sonuçları incelendiğinde, çıkan sonucu TNF- α engelleyicinin etkisinden ziyade hastalığın kendisiyle ilişkilendirmenin daha uygun olduğunu düşünüyoruz. TNF- α engelleyici ilaçlar genellikle hastalığı aktif olan ve DMARD'lar ile hastalığı kontrol altına alınamayan hastalara verilir. Bir amacı da steroid kullanımını ortadan kaldırmaktır. Çalışma sırasında TNF- α engelleyici ile beraber steroid kullanımının devam etmesi bu hastaların aktivitesinin devam ettiğini düşündürmektedir. Sınırlı olarak verilen verilere baktığımızda çalışmanın son döneminde bile hastalık etkinliğinin devam ettiği görülmektedir. Örneğin takip sırasında steroid kullanan hastaların şiş eklem sayılarının ve serum IL-6 düzeylerinin daha yüksek seyrettiği gözükmektedir. Buradan hareketle şu iddia edilebilir. Bu hasta grubunun hastalık aktivitesi ve buna bağlı insülin direnci devam ediyor olabilir ve adiponektin düzeyinde artış olmaması bununla ilişkili olabilir. Bu çıkarımımızı destekleyebilecek bir çalışma Komai ve arkadaşları tarafından yayınlandı (162). Bu çalışmada metotreksat ve steroid kullanımına rağmen hastalık etkinliği devam eden hastalara TNF- α engelleyici ilaç eklendi. Bu çalışmada sağaltım öncesi ve sonrası adiponektin düzeyleri değerlendirilmişti. DAS-28 gibi hastalık etkinliğini gösteren değerlerde azalma saptanırken, adiponektin düzeyinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu TNF- α sitokininin adiponektin üzerindeki olası düzenleyici rolü ile ilişkilendirmişlerdir. Bir başka çalışma Senolt ve arkadaşlarınca yapılan DMARD ve steroid kullanan hastalarda serum ve sinovyal sıvı adiponektin düzeylerini değerlendiren çalışmadır (153). Bu çalışmada adiponektin ile sağaltım arasındaki ilişkiden ziyade serum ile sinovyal sıvı adiponektin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada da RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre adiponektin düzeyinin yüksek olduğu, OA hastalarından ise farklı olmadığı şeklinde bulunmuştur (153). Bir başka çalışma ise, hastaların DMARD ve steroid kullanırlarken serum adiponektin, leptin, resistin ve visfatin gibi adipositokinlerin değerlendirildiği ve normal kontrol ile karşılaştırıldığı çalışmadır (163). Bu çalışmada da adiponektinin normal kontrollere göre daha yüksek olduğu ve adiponektin düzeylerinin CRP düzeyleri ile koşut olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar bu durumu RA gibi yangısal ortama sahip bir hastalıkta anabolik ve katabolik dengesizliğe bir yanıt durumu olarak açıklamaya çalışmışlardır. Bu durum yangısal duruma adiponektinin antiinflamatuvar özelliği ile yanıt verdiği şeklinde de

açıklanmaya çalışılmıştır. Schaffler ve meslektaşları 52 RA'li hastanın sinovyal sıvısında adiponektin ve resistin düzeylerine bakarak akut faz reaktanları ile korelasyonunu değerlendirmişlerdir (164). Kontrol grubu olarak OA'li hastaları kullanmışlardır. Bu çalışmada da sinovyal adiponektin düzeyleri OA'li hastalara göre yüksek bulunmuş ancak eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyiyle bir ilişkisini gösterememişlerdir. Resistin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken akut faz proteinleriyle de ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar, resistin artışını bu sitokinin obezite ile yangı arasındaki ilişkide rol alabileceğini iddia ederlerken, adiponektin artışını bu sitokinin metabolik sorunlarda sorumlu olabileceğini iddia etmişlerdir (164). Bu çalışmanın yorumlanmasına eleştirel bir yaklaşım getiren Stefan N. ve arkadaşları sinovyal sıvıda adiponektin artışında, transplantasyon çalışmalarına da göndermede bulunarak hastaların kullandığı steroid ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (165). Renal transplantasyon yapılan hastalardaki adiponektin düzeyini araştıran çalışmalardan; Chudek J ve arkadaşları hastaların transplantasyon sonrası hastaneden çıkmadan önceki adiponektin değerleri ile prednizon dozu ve hastanede kaldıkları süre boyunca verilen toplam steroid dozu arasında pozitif bir korelasyon saptamışlar, ek olarak transplantasyon sonrası adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek tespit etmişler ve bunun olası nedeni olarak ta adiponektinin hem sekresyonu hem de biyodegradasyonu üzerinde glukokortikoidlerin ve immünsüpresiflerin etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (166).

Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarda, adiponektinin hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar olabildiği ileri sürülmüştür. Bu, çalışmalardaki yöntem farklılıklarıyla ilgili beklenilebilecek çelişkili çalışma sonuçları olsa da, adiponektinin yapısal özelliği ile de ilgili olabilir. Adiponektin dolaşımında düşük molekül ağırlıklı (LMW, trimer) , orta molekül ağırlıklı (MMW, heksamer) ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) multimer yapıda olmak üzere üç formda bulunur. LMW adiponektin antiinflamatuvar özellikler gösterirken, HMW adiponektinin proinflamatuvar olabileceği ileri sürülmüştür (167). Adiponektinin inflamatuvar süreçlerde masum seyirci rolünde olmadığı, IL-6 ve matriks proteinazlarının sentezini artırarak artrit gelişimine katkı sağladığı ileri sürülürken, adiponektin isoformlarına bakılamamıştı (1). Ancak Schober ve arkadaşları LMW adiponektinin

IL-6 düzeyini azalttığını göstermişlerdir (168). Neumeier M arkadaşları, lipopolisakkaritle uyarılan monositlerden IL-6 yapımının LMW adiponektin ile azaldığını, RA için baskılayıcı rolü olan IL-10 düzeyinin ise arttığını göstermişlerdir (167). HWM adiponektinin ise tam tersi etkiler yarattığı göstermişlerdir. Bu bilgilerin ışığında, total adiponektin düzeylerinden ziyade isoformlarının rolü daha fazla önemli gibi gözükmektedir. Bu açıdan RA gibi yangılı bir hastalıkta adiponektin artışının klinik karşılığını söylemenin zor olduğunu düşünüyoruz. Çünkü bu artış antiinflamatuvar özellikli adiponektin mi? Yoksa inflamasyona yol açıcı adiponektin mi? bilmiyoruz. Steroid dahil verilen ilaçların bu isoformlar üzerinde nasıl değişim yarattığını da çok iyi bilemememiz yorum yapmamızı güçleştirmektedir.

Çalışmamızın eleştirilebilecek yanlarından birisi olgu sayısının az olmasıdır (Tip II yanlılık). Adiponektinin antiinflamatuvar bir sitokin olmasına rağmen akut faz reaktanlarındaki düşmeden bağımsız davranması Tip II yanlılığın bir ürünü olabilir. Diğer bir eksik yön ise çalışmaya aldığımız kontrol grubunun osteoartritli kadın hastalardan oluşması idi. Kontrol grubu olarak osteoartritli hastaları seçmemizdeki amaç inflamatuvar tip artrit ile dejeneratif tip artriti olan iki grubu karşılaştırmak idi. Bu da doğal olarak OA'lı hasta grubunun RA'lı hasta grubuna göre daha yaşlı ve daha obez olma sonucunu doğurdu ki bu da gruplar arası yaş ve VKİ'leri arasında farklılığa yol açtı. İki grup arasında yaptığımız adiponektin karşılaştırmaları arasında fark bulamayışımızın olası nedenlerinden birisi belki de VKİ'leri arasındaki bu fark olabilir. Çalışmanın bir başka eksik yanı da olgulara standart bir tedavi biçiminden ziyade; hepsi DMARD türü bir ilaç olsa da farklı ilaçlar verilmiştir. Bu ilaçların adiponektin düzeyi üzerinde nasıl etki göstermiş olabileceğini bilemiyoruz. İleride daha standart tedavi içerikleriyle beraber daha fazla sayıda hasta içerecek çalışmalarda; seri adiponektin düzey ölçümleriyle beraber diğer proinflamatuvar sitokin ölçümlerinin yapıldığı çalışmalara gerek olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, biz, yangısal bir hastalık olan RA hastalarında, hastalığın steroid ve immünsüpresif ilaçlarla baskılanmasıyla adiponektin düzeylerinin arttığını gözlemledik. Her ne kadar bu artış akut faz proteinleri ile pozitif ya da negatif bir koşutluk göstermediyse de, hastalığın baskılanmasında bir nedeni mi, yoksa yangı

baskılanmasının bir sonucu mu? bilemiyoruz. Ancak, her ne kadar çalışma içeriğinde insülin direnç ölçütlerini değerlendirmeysek de, literatür bilgileri ışığında, adiponektin artışından küçük doz ve kısa süreli steroid ve immünsüpresif ilaç kullanımının insülin direncini azaltarak sağladığını düşünüyoruz. Akut faz göstergeleriyle ilişkisiz adiponektin artışları, literatür bilgileriyle uyumlu olsa da, adiponektinin yangıda doğrudan rolü olduğu konusunda kuşkular uyandırmakta, ya da isoformlarının işlevlerini gündeme getirmektedir. Bu konulardaki soruların yanıtını bulmada, daha geniş hasta serilerinde, inflamatuvar sitokinler ile birlikte insülin direncinin değerlendirildiği çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

RA hastalarında adiponektin düzeyi ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışmaya 27'si RA ve kontrol grubu olarak da 20 OA hastası olmak üzere toplam 47 hasta alındı.

1. RA hasta grubunun yaş ortalaması 47.7 ± 12.6 (24-74), OA hasta grubunun yaş ortalaması ise 56.1 ± 9.3 (40-75) idi. OA grubu RA grubuna göre daha yaşlı idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.016$).

2. İki grup arasındaki boy karşılaştırmalarında RA hasta grubu daha uzundu (158.4 ± 5.2 ye 152.3 ± 5.3) ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.000$).

3. Ağırılık, VKI, vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kitlesi karşılaştırmalarından ağırlıklarında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), diğerlerinde OA grubunda daha yüksek değerler saptandı bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla: $p=0.000$, $p=0.018$, $p=0.013$).

4. Karşılaştırılan biyokimyasal parametrelerden glukoz, trigliserid, total kolesterol ve HDL düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

5. Akut faz yanıtı göstergelerinden ise sedimantasyon, CRP, fibrinojen ve haptoglobulin düzeyleri RA grubunda anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$), ferritin düzeyleri arasında ise anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

6. İki grup arasında yapılan karşılaştırmalardan adiponektin değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak RA grubunda adiponektin düzeyleri OA grubuna göre daha yüksekti.

7. Çalışmaya alınan RA grubunun VKI'leri değerlendirildiğinde 1 hasta zayıf, 12 hasta normal kilolu, 5 hasta fazla kilolu ve 9 hasta şişman olarak bulunurken, OA grubunda zayıf hasta yoktu ve 1 hasta normal kilolu, 5 hasta fazla kilolu ve 14 hasta şişman olarak bulundu.

8. RA'lı hastalardan 7 hasta RF negatif (%26), 20 hastada RF pozitif (%74) olarak bulundu. RF pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında Sedimantasyon, CRP, fibrinojen, haptoglobulin ve DAS-28 değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanırken (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.003$, $p=0.036$, $p=0.026$, $p=0.000$), karşılaştırılan diğer parametrelerde farklılık yoktu ($p>0.05$).

9. RA hastaları el eklemlerinde erozyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldığında 13 hastada erozyon varken, 14 hastada erozyon saptanmadı. Erozyonu

olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında sedimantasyon ve fibrinojen düzeyleri arasında istatistiki anlamlılık (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.018$) olmasına karşın, erozyonu olan hastalar daha yaşlı (51.6 ± 10.3 'e 44.1 ± 13.8), ve hastalık süreleri daha uzundu (5.4 ± 6.3 'e 3.07 ± 5.2).

10. RA hastalarının hastalık sürelerine bakıldığında ortalama hastalık süresi 4.2 ± 5.8 yıl idi. Hastaların büyük bir kısmında (11 hasta-%40.7) hastalık süresi 1 yıl ve daha az iken 7 hastanın 2 yıl, 3 hastanın 3 yıl, birer hastanın da 5, 8, 10 ve 15 yıl olarak saptandı. 2 hastanın da hastalık süresi 21 yıl idi.

11. RA hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası karşıştırmalarında glikoz, trigliserid, ve total kolesterol düzeylerinde farklılık saptanmazken ($p>0.05$), HDL düzeylerinde tedavi sonrasında artış saptandı ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.004$).

12. RA hasta grubunda Sedimantasyon, CRP, fibrinojen ve haptoglobulin düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı düşüşler oldu ($p<0.01$).

13. Hastaların tedavi sonrası ağırlık ve VKI'lerinde artış saptanırken (sırasıyla: $p=0.015$, $p=0.013$), vücut yağ yüzdesi ve yağ kitlesinde değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

14. DAS-28 değerlerinde ise tedavi sonrası anlamlı düşüşler oldu (Tedavi öncesi: 5.51 ± 0.85 , tedavi sonrası: 3.34 ± 1.39 $p=0.000$).

15. Hastaların adiponektin değerleri ise tedavi sonrası dönemde artmış olarak tespit edildi (Tedavi öncesi: 10.0 ± 4.9 , tedavi sonrası: 13.9 ± 8.7 $p=<0,001$).

16. Hastaların yapılan korelasyon analizlerinde ise tedavinin başlangıcında adiponektin ile HDL arasında ($r=0,39$, $p=0,04$) ve adiponektin ile yaş arasında ($r=0.33$, $p=0,08$) pozitif korelasyon, tedavinin üçüncü ayında ise yaş ve HDL ile olan pozitif korelasyonun üçüncü ayda da devam ettiği, ayrıca glukoz ile de negatif korelasyon ($r= -0.49$ $p= 0.00$) gösterdiği saptandı. Adiponektin ile çalışılan diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Tarnier IH, Anders S, Distler O, Paul G, Distler J, Gay S, Schölmerich J, Neumann E, Müller-Ladner U. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol.* 2006;176(7):4468-78.
2. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746–26749.
3. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(5):498-502.
4. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald E, Fauci A, Isslebacher K, Kasper D, Hauser S, Longo D; 16th ed., McGraw-Hill, 2004:1968-1977.
5. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artrit Etiyopatogenezi, Klinik ve Laboratuvar Bulguları. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;422-431,436-449.
6. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelly's Textbook of Rheumatology; Ruddy S, Harris E, Sledge C; 6th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2001:921-966.
7. Gregersen PK, Shen M, Song QL, Merryman P, Degar S, Seki T, Maccari J, Goldberg D, Murphy H, Schwenzer J. Molecular diversity of HLA-DR4 haplotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:2642.
8. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D, Nepom BS. HLA genes associated with rheumatoid arthritis: Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989; 32:15.
9. Calin A, Elswood J, Klouda PT: Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4: Susceptibility versus severity, a case control study. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1221.

10. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds) . *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2000; 192-229.
11. Tsuchiya N, Endo T, Shiota M, Kochibe N, Ito K, Kobata A. Distribution of glycosylation abnormality among serum IgG subclasses from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:47.
12. Orozco G, González-Gay MA, Paco L, López-Nevot MA, Guzmán M, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Martín J. Interleukin 12 (IL12B) and interleukin 12 receptor (IL12RB1) gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2005;66(6):710-5.
13. Persellin RH: The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1977; 27:922.
14. Quinn C, Mulpeter K, Casey EB, Feighery CF: Changes in levels of IgM RF and alpha 2 PAG correlate with increased disease activity in rheumatoid arthritis during the puerperium. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:273.
15. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993;151:4562.
16. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from primary carebased incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:817-23.
17. Hazes JMW. Pregnancy and its effect on the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:71.
18. Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB. Corticotrophin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulphate secretion by human adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2916–20.
19. Mattsson R, Mattsson A, Holmdahl R, Whyte A, Rook GA. Maintained pregnancy levels of oestrogen afford complete protection from post-partum exacerbation of collagen-induced arthritis. *Clin Exp Immunol* 1991;85:45–7.
20. Pincus T, Callahan LF: Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1984; 38:973.

21. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):910-7.
22. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):83-91.
23. Wallace DJ, Klinenberg JR, Morham D, Berlanstein B, Biren PC, Callis G. Coexistent gout and rheumatoid arthritis. Case report and literature review. *Arthritis Rheum* 1979;22:81-86.
24. Gaston JS. Will the increasing prevalence of atopy have a favourable impact on rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998;57(5):265-7.
25. Bridges SL. Update on autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(5):343-50.
26. Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998, 18:119–122.
27. Nienhuis RL, Mandema E: A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23:302–305.
28. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380–386.
29. Lee MD, Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–11.
30. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; 16: 449–57.
31. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 472–78.

32. McCachren SS, Haynes BF, Niedel JE. Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry. *J Clin Immunol* 1990; 10: 19–27.
33. Gravallesse EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH. In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1076–84.
34. Kohem CL, Brezinschek RI, Wisbey H, Tortorella C, Lipsky PE, Oppenheimer-Marks N. Enrichment of differentiated CD45RBdim, CD27-memory T cells in the peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 844–54.
35. Koch AE, Robinson PG, Radosevich JA, Pope RM. Distribution of CD45RA and CD45RO T-lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Clin Immunol* 1990; 10: 192–99.
36. Tsai V, Zvaifler NJ. Dendritic cell-lymphocyte clusters that form spontaneously in rheumatoid arthritis synovial effusions differ from clusters formed in human mixed leukocyte reactions. *J Clin Invest.* 1988;82(5):1731-45.
37. Tak PP, Kummer JA, Hack CE, Daha MR, Smeets TJ, Erkelens GW, Meinders AE, Kluin PM, Breedveld FC. Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 1994;37(12):1735-43.
38. Malone DG, Wilder RL, Saavedra-Delgado AM, Metcalfe DD. Mast cell numbers in rheumatoid synovial tissues. Correlations with quantitative measures of lymphocytic infiltration and modulation by antiinflammatory therapy. *Arthritis Rheum.* 1987;30(2):130-7.
39. Wood NC, Dickens E, Symons JA, Duff GW. In situ hybridization of interleukin-1 in CD14-positive cells in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62: 295–300.
40. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34: 1125–32.

41. Cope AP, Aderka D, Doherty M, Engelmann H, Gibbons D, Jones AC, Brennan FM, Maini RN, Wallach D, Feldmann M. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1160–69.
42. Arend WP, Malyak M, Smith MF Jr, Whisenand TD, Slack JL, Sims JE, Giri JG, Dower SK. Binding of IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. *J Immunol* 1994; 153:4766–74.
43. Unemori EN, Bair MJ, Bauer EA, Amento EP. Stromelysin expression regulates collagenase activation in human fibroblasts. Dissociable control of two metalloproteinases by interferon-gamma. *J Biol Chem.* 1991;266(34):23477-82.
44. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol.* 1998;161(1):409-14.
45. Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, de Deuxchaisnes CN, Van Snick J. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 1988;31(6):784-8.
46. Martel-Pelletier J, McCollum R, Fujimoto N, Obata K, Cloutier JM, Pelletier JP. Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest.* 1994;70(6):807-15.
47. Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med.* 1985;162(6):2163-8.
48. FitzGerald O, Soden M, Yanni G, Robinson R, Bresnihan B. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 1991; 50: 792–96.

49. Koch AE. Angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 951–62.
50. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). Romatoid artrit 1.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, 2003.
51. Akil M, Amos RS. ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis--I: Clinical features and diagnosis. *BMJ*. 1995;310(6979):587-90.
52. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):357-60.
53. Edward D. Harris Jr. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Kelly's Textbook of Rheumatology; Ruddy S, Harris E, Sledge C; 6th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2001:967-1000.
54. Prof. Dr. G. İliçin, Prof. Dr. K.Biberoglu, Prof. Dr. G. Süleymanlar; Temel İç Hastalıkları, Romatoid Artrit. *Ertem Matbaası* 2003;2702-2713
55. Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S58-62.
56. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):361-4.
57. Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum*. 1984;27(8):873-82.
58. Moffat DA, Ramsden RT, Rosenberg JN, Booth JB, Gibson WP. Otoadmittance measurements in patients with rheumatoid arthritis. *J Laryngol Otol*. 1977;91(11):917-27.
59. Calabro JJ. A critical evaluation of the diagnostic features of the feet in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1962;5:19-29.
60. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, McClelland RL, Christianson TJ, Turesson C. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):642-8.
61. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(6):1065-79.

62. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 1984;27(7):737-43.
63. M.C.Hochberg, A.J.Silman, J.S. Smolen. *Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement.* Eric L Matteson. Third edition 2003. Volume 1:781-792.
64. Ginsberg MH, Genant HK, Yü TF, McCarty DJ. Rheumatoid nodulosis: an unusual variant of rheumatoid disease. *Arthritis Rheum.* 1975;18(1):49-58.
65. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin immunol* 1999;92:153-160.
66. Hazenberg BP, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1994;8:661-690.
67. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 1968;47(6):501-20.
68. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinic Chest Med.* 1998;19:667-685.
69. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, O'Donnell W, Coblyn JS. Bronchiectasis: alte fitore of RA. *Medicine* 1994;73:161-170.
70. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary involvement in RA. *Sem Arthritis Rheum* 1995;24:242-254.
71. Markenson JA, McDougal JS, Tsairis P, Lockshin MD, Christian CL. Rheumatoid meningitis: a localized immun process. *Ann Intern Med.* 1979; 90:786-789.
72. Thorne C, Urowitz MB, Wanless I, Roberts E, Blendis LM. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med.* 1982;73: 35-40.
73. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.

74. Shmerling RH, Delbanco TL The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91(5):528-34.
75. Gümüşdis G: Bag Dokusu Hastalıkları: Romatolojik hastalıklarda radyoloji Üstün E. Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası 1999; 170-174.
76. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol.* 1995;22(9):1792-6.
77. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):328-46.
78. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(1):163-77.
79. Lim K, Kirwan JR. Do corticosteroids have a disease- modifying role in rheumatoid arthritis? *Therapy of systemic rheumatic disorders.* NewYork: Marcel Dekker; 1998:277-288.
80. Kirwan JR. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: Huchberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, WeismanMH(eds), *Rheumatology 3rd edition vol 1,* Mosby, Edinburgh 2003;385-92.
81. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003;26(8):2442-50.
82. Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:412-420.
83. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med.* 2003;61(6):194-212.
84. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14 Suppl 5:242S-249S.
85. Kishida K, Shimomura I, Kondo H, Kuriyama H, Makino Y, Nishizawa H, Maeda N, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kurachi Y, Funahashi T, Matsuzawa Y.. Genomic structure and insulin-mediated repression of the aquaporin adipose (AQPap), adipose-specific glycerol channel. *J Biol Chem,* 2001;276:36251-60.

86. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2004;2:197-208.
87. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286–289.
88. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996;120:803–812.
89. Hu E, Liang P, Spiegelman BM 1996 AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271:10697–10703.
90. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84–9.
91. Funahashi H, Yada T, Suzuki R, Shioda S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. *Int Rev Cytol* 2003;224:1–27.
92. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
93. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003 423:762–769.
94. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
95. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-Cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:10308–13.

96. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941–946.
97. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: 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 U S A* 2001;98: 2005–2010.
98. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7:947–953.
99. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51: 1884–1888.
100. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295.
101. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T: Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278:2461–2468.
102. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi

- T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731–7.
103. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, Pang Z, Chen AS, Ruderman NB, Chen H, Rossetti L, Scherer PE. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2006;281:2654–60.
104. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta.* 2007;380(1-2):24-30.
105. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16309–13.
106. Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes* 2003;52:1355–63.
107. Satoh H, Nguyen MT, Trujillo M, Imamura T, Usui I, Scherer PE, Olefsky JM. Adenovirus-mediated adiponectin expression augments skeletal muscle insulin sensitivity in male Wistar rats. *Diabetes* 2005;54:1304–13.
108. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233–41.
109. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–6.
110. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, Funahashi T, Takata M, Temaru R, Sato A, Yamazaki K, Nakamura N, Kobayashi M. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 2005;97:1245–52.
111. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, Hough K, Scalia R, Goldstein BJ. Adiponectin suppression of highglucose- induced

- reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006;55:1840–6.
112. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057–63.
113. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004;109:2046–9.
114. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:235–40.
115. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767–70.
116. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:1304–9.
117. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021–6.
118. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226–8.

119. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 87–90.
120. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–9.
121. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43:1318–23.
122. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003;92: 17K–22K.
123. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403–10.
124. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972–8.
125. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671–4.
126. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM. Association between

- adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003;52:942–7.
127. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4542–8.
 128. Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol* 2003;148:657–62.
 129. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Zhang H, Sugiura K, Kondo T, Murohara T, Toyoshima H. Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 2006;188:184–9.
 130. von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2006;52:853–9.
 131. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763–71.
 132. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 2004;14:589-600.
 133. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.
 134. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 847-50.
 135. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9; quiz 920.

136. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4854-8.
137. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:881-5.
138. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26:1745-51.
139. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-9.
140. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000;32:548-54.
141. 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;301:1045-50.
142. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-9.
143. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
144. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H, Yano W, Ogata H, Tokuyama K, Takamoto I, Mineyama T, Ishikawa M, Moroi M,

- Sugi K, Yamauchi T, Ueki K, Tobe K, Noda T, Nagai R, Kadowaki T. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2006;281:8748–55.
145. Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, Maerz W, Hombach V, Koenig W. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:1954–7.
146. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679–84.
147. Katsuki A, Sumida Y, Murata K, Furuta M, Araki-Sasaki R, Tsuchihashi K, Hori Y, Yano Y, Gabazza EC, Adachi Y. Troglitazone reduces plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:189–91.
148. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
149. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49.
150. Prevoo MLL, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-48.
151. Kellgren JH, Lawrence JS. The epidemiology of chronic rheumatism: atlas of standard radiographic, Vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific, 1963.
152. Claessens AA, Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee ? *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990; 49: 771-774.

153. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006;35(5-6):247-52.
154. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocr Metab* 2002;87(6):2764-9.
155. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(3):1084-9
156. Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(3):339-44
157. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-8.
158. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-15
159. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J, Llorca J. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1):83-6.
160. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765-75.
161. Harle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M, Straub RH. No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumour necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):970-1.
162. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(5):385-90.

163. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1198-201.
164. Schaffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Scholmerich J, Muller-Ladner U, Gay S. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA.* 2003;290(13):1709-10. Erratum in: *JAMA.* 2004;291(5):563
165. Stefan N, Häring HU, Stumvoll M. Regulation of synovial adipocytokines. *JAMA.* 2004;291(6):694-5; author reply 695.
166. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budzinski G, Ignacy W, Funahashi T, Matsuzawa Y, Cierpka L, Kokot F, Wiecek A. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(6):2186-9.
167. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Wrede C, Buechler C. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol.* 2006;79(4):803-8.
168. Schober F, Neumeier M, Weigert J, Wurm S, Wanninger J, Schäffler A, Dada A, Liebisch G, Schmitz G, Aslanidis C, Buechler C. Low molecular weight adiponectin negatively correlates with the waist circumference and monocytic IL-6 release. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;361(4):968-73.