

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

**ROMATOİD ARTRİT VE SİSTEMİK LUPUS
ERİTEMATÖZ HASTALARINDA APELİN VE OMENTİN'İN
İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yavuz Kürşad POLAT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet IŞIK**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Ahmet IŞIK

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŐEKKÖR

Bu tezin oluŐunu ve tamamlanmasında katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Uzm. Dr. Metin ÖZGEN, Prof. Dr. Nevin İLHAN'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ve araştırma görevliliğim sürecinde eğitimime katkıları nedeniyle Anabilim Dalı'mızdaki diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından 1896 numaralı proje ile desteklenmiŐtir.

ÖZET

Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) otoimmün, kronik inflamatuvar hastalıklardır. Patogenezleri farklı olan bu hastalıklarda değişik inflamasyon mediatörleri aracılığı ile insülin sensitivitesi azalmaktadır. Obezite ilişkili adipokin olarak tanımlanan apelin ile insülin sekresyonu arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Adipositlerde insülin tarafından uyarılan apelinin glikoz kullanımını artırdığı ve insülin salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. Sekretuar bir glukoprotein olan omentin, omental ve subkutan adipositlerde daha fazla olmak üzere insülin ile uyarılmış glikoz transportunu ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu çalışmada, RA ve SLE hasta gruplarında apelin ve omentin düzeylerinin belirlenmesi ve bu adipositokinlerin hastalık fenotipleri ve insülin direnci ile ilişkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 34 RA, 32 SLE tanılı hasta ve 28 sağlıklı kontrol (SK) alındı. Çalışma gruplarında rutin biyokimyasal tetkiklere ek olarak, serum insülin, C peptit, apelin ve omentin düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci; *Homeostasis Model Assesment For Insulin Resistance* (HOMA-IR) indeksi ile belirlendi.

Romatoid artrit grubunda, insülin ve HOMA-IR düzeylerinin hem SLE (her biri için $p<0.001$) hem de SK grubundan (her biri için $p<0.01$), C peptit düzeyinin ise yalnızca SK grubundan yüksek ($p<0.05$) olduğu saptandı. Apelin düzeyleri üç grup arasında benzer bulunsa da ANCOVA ile yaş için düzeltme yapıldığında, apelin düzeyinin, SLE grubunda, SK grubundan yüksek olduğu saptandı ($p=0.040$). Omentin düzeyi, RA grubunda, hem SLE hem de SK grubundan yüksekti (sırası ile $p<0.05$ ve $p<0.001$).

RA hastalarında omentin düzeyindeki artış insülin direnci gelişimini önleyememekte, SLE hastalarında ise apelin düzeyindeki artış insülin duyarlılığı ile ilişkili gibi gözükmemektedir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematoz, insülin direnci, apelin, omentin.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF APELIN AND OMENTIN ON INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis (RA) and Systemic lupus erythematosus (SLE) are autoimmune, chronic inflammatory diseases. Although the different pathogenesis in both disorders, insulin sensitivity reduces due to some inflammatory mediators. There is a strong relationship between insulin secretion and obesity associated adipokine apelin. It is known that insulin stimulates the apelin in adipocyte and apelin increases the glucose utilisation and inhibits insulin secretion. Omentin, a secretory glucoprotein, increases insulin stimulated glucose transport and insulin sensitivity. In this study we aimed to determine apelin and omentin levels and the association between these adipocytokines and disease phenotypes and insulin resistance in RA and SLE patients.

This study comprises 34 RA, 32 SLE patients and 28 healthy control (HC) subjects. In these groups addition to routine blood parameters we studied serum insulin, C-peptide, apelin and omentin levels. We determined the insulin resistance by Homeostasis Assessment For Insulin Resistance (HOMA-IR) method.

In RA group, insulin and HOMA-IR levels were higher than both SLE ($p<0.001$) and HC ($p<0.01$) groups and C-peptide levels were higher than only HC group ($p<0.05$). Although apelin levels were similar in three groups, when adjusted with ANCOVA for age, apelin levels of SLE group was higher than HC group ($p<0.04$). Omentin levels of RA and SLE groups were both higher than HC group ($p<0.05$ and $p<0.001$ respectively).

High levels of omentin in RA patients does not prevent the insulin resistance but on the other hand increased levels of apelin in SLE patients are seemed to be associated with insulin sensitivity.

Key words; Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, insulin resistance, apelin, omentin

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| BAŞLIK | i |
| ONAY | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | ix |
| ABSTRACT | x |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLO LİSTESİ | viii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Romatoid Artrit | 2 |
| 1.1.1. Tanım..... | 2 |
| 1.1.2. Epidemiyoloji..... | 2 |
| 1.1.3. Etiyoloji | 2 |
| 1.1.4. Patogenez | 3 |
| 1.1.5. Tanı Kriterleri..... | 4 |
| 1.1.6. Klinik Özellikler..... | 4 |
| 1.1.6.1. RA'nın Eklem Belirtileri..... | 5 |
| 1.1.6.2. RA'nın Eklem Dışı Belirtileri | 6 |
| 1.1.7. Laboratuvar | 8 |
| 1.1.8. Tedavi | 8 |
| 1.1.8.1. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon | 8 |
| 1.1.8.2. İlaç Tedavisi | 9 |
| 1.2. Sistemik Lupus Eritematoz..... | 11 |
| 1.2.1. Tanım..... | 11 |
| 1.2.2. Epidemiyoloji..... | 11 |
| 1.2.3. Etiyopatogenez | 12 |
| 1.2.4. Klinik Bulgular..... | 14 |
| 1.2.6. Sistemik Lupus Eritematozda Hastalık Aktivitesi..... | 20 |
| 1.2.7. Serolojik Testler | 22 |
| 1.2.8. Tedavi | 23 |
| 1.3. İnsülin Direnci..... | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 1.3.1. Genel Bilgiler | 25 |
| 1.3.2. İnflamasyon İlişkili İnsülin Direnci..... | 26 |
| 1.4. Apelin | 27 |
| 1.5. Omentin | 28 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 30 |
| 2.1. Hasta Seçimi | 30 |
| 2.2. Hastalık Aktiviteleri | 30 |
| 2.3. Laboratuar Analizleri..... | 30 |
| 2.4. İstatistiksel Analizler | 31 |
| 3. BULGULAR..... | 32 |
| 4. TARTIŞMA..... | 36 |
| 5. KAYNAKLAR | 40 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 52 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Romatoid artrit tanı/sınıflandırma kriterleri | 4 |
| Tablo 2. SLE patogenezi ile ilişkili genler | 12 |
| Tablo 3. SLE’de görülen otoantikolar ve ilişkili oldukları özellikli durumlar.... | 14 |
| Tablo 4. WHO Lupus Nefriti Sınıflandırması | 17 |
| Tablo 5. SLE’de görülen nöropsikiyatrik sendromlar | 20 |
| Tablo 6. 1997’de Güncelleştirilmiş SLE Tanı Kriterleri | 21 |
| Tablo 7. <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)</i> | 22 |
| Tablo 8. Çalışma gruplarında demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, ailede hastalık öyküsü, temel etkili ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı.... | 33 |
| Tablo 9. Çalışma gruplarında rutin laboratuvar verileri | 34 |
| Tablo 10. Çalışma gruplarında serum glikoz, insülin, C-peptid, HOMA-IR, apelin ve omentin düzeyleri | 35 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|-------------------|--|
| ACR | : Amerikan romatoloji derneği |
| AFA | : Anti-fosfolipid antikor |
| AKŞ | : Açlık kan şekeri |
| ALT | : Alanin transaminaz |
| ANA | : Anti nükleer antikor |
| ANCA | : Anti-nötrofil stoplazmik antikor |
| Anti-dsDNA | : Çift sarmal DNA antikor |
| Anti-RNP | : Ribonükleoprotein antikor |
| Anti-Sm | : Anti-Smith antikor |
| APJ | : Apelin reseptörü |
| AST | : Aspartat transaminaz |
| C | : Kompleman faktörü |
| CMV | : Sitomegalovirüs |
| CRP | : C-reaktif protein |
| DAS-28 | : Hastalık aktivite skoru |
| DİF | : Distal interfalangeal |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| DMARDs | : Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| EBV | : Epstein-Barr virüs |
| ELISA | : <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> |
| ESH | : Eritrosit sedimentasyon hızı |
| FDA | : Amerikan gıda ve ilaç dairesi |
| GFR | : Glomerüler filtrasyon hızı |
| HDL-K | : Yüksek dansite lipoprotein kolesterol |
| HLA | : İnsan lökosit antijeni |
| HOMA-IR | : <i>Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance</i> |
| HT | : Hipertansiyon |
| İPF | : İnterstisyel pulmoner fibroz |
| Ig | : İmmünglobülin |

| | |
|---------------|---|
| IL | : İnterlökin |
| KVH | : Kardiyovasküler hastalık |
| LDL-K | : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol |
| MCP | : Monosit kemotaktik protein |
| MHC | : <i>Major Hstocompatibility Complex</i> |
| MKF | : Metakarpofalangeal |
| MMF | : Mikofenolat mofetil |
| mRNA | : Mesajcı ribonükleik asit |
| MTF | : Metatarsofalangeal |
| MTX | : Metotreksat |
| NSAİİ | : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar |
| PİF | : Proksimal interfalangeal |
| RA | : Romatoid artrit |
| RF | : Romatoid faktör |
| SK | : Sağlıklı kontrol |
| SLE | : Sistemik lupus eritematoz |
| SLEDAI | : Sistemik lupus eritematoz hastalık aktivite indeksi |
| SLICC | : <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i> |
| T h | : Yardımcı T hücresi |
| TG | : Trigliserid |
| TK | : Total kolesterol |
| TNF | : Tümör nekroz faktör |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |
| WHO | : Dünya sağlık örgütü |

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematoz (SLE), etiyopatogenezleri tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. RA, SLE gibi inflamatuvar hastalıklar ve/veya yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeylerine sahip tüm populasyonlarda inflamasyon ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar (strok, periferik vasküler hastalık, ani kardiyak ölüm, aritmi, plak rüptürü ve tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü) arasında tutarlı ve anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (1, 2). Kronik inflamasyon hemen daima kötü kardiyak prognoz ile ilişkilidir.

Kronik inflamatuvar hastalıklar olan RA ve SLE’de erken ve hızlanmış ateroskleroz sık görülmekte ve sonuçta ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri olmaktadır (3-5). Ancak, KVH riskindeki bu artış çoğu zaman klasik risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. RA ve SLE’de, geleneksel risk faktörlerine ek olarak, inflamasyon belirteçleri, artmış lipid peroksidasyonu (oksidatif stres), insülin direnci gibi ek risk faktörleri belirlenmiştir (5, 6).

İnsülin direnci, ateroskleroz patogenezinde önemli bir role sahip olup, insüline subnormal biyolojik yanıt ile karakterize genel metabolik bir bozukluktur (7). RA ve SLE hastalarında, insülin direnci prevalansında artış raporlanmıştır (8). Ancak, bu insülin direncinin nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır. İnsülin direnci patogenezinde, sistemik kronik inflamasyonun önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (9). RA ve SLE’de oksidan düzeylerindeki artış, kortikosteroid kullanımı, immobilité, tümör nekroz faktör (TNF)- α ve diğer sitokinler ve adipo(sito)kin düzeylerindeki değişimler insülin direnci gelişimini etkiliyor olabilir.

Önceleri, adipoz dokunun sadece enerji metabolizmasını düzenlediği düşünülürken, günümüzde, adipositlerin endokrin ve immünolojik fonksiyonlara sahip olduğu, birçok fizyolojik ve patolojik olayları düzenlediği varsayılmaktadır. Adipoz dokudan TNF- α ve diğer bazı sitokinlerin salınımı ve insülin direnci ile bu sitokinler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi (10), adipoz dokuyu araştırmalar için ilgi çekici bir konuma getirmiştir. Adipoz dokudan TNF- α , interlökin (IL)-1, IL-6, monosit kemotaktik protein (MCP)-1 gibi sitokin ve kemokinlere ek olarak, adipokin adı verilen ve biyolojik olarak aktif birçok molekül (leptin, adiponektin, rezistin, visfatin vb.) de üretilmektedir (11).

Apelin, yeni tanımlanmış bir adipokin olup, *G protein-coupled* reseptör (APJ)'ün endojen ligandıdır (12). Ratlarda yapılan çalışmalarda, apelinin kalp kontraktilesini artırdığı (13) ve kan basıncını düşürdüğü (14) gösterilmiştir. Ek olarak, apelinin glikoz homeostazını da etkilediği belirlenmiştir (15). Obezite çalışmalarında, plazma apelin düzeyi ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (16).

Omentin, selektif olarak viseral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir (17). Obezite (18) ve insülin direncinde (17) serum omentin düzeyinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, omentinin insülin ile uyarılan glikoz transportunu artırarak, insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (19).

Bu çalışmada, RA ve SLE hasta gruplarında apelin ve omentin düzeylerinin belirlenmesi ve bu adipokinlerin hastalık fenotipleri ve insülin direnci ile ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

1.1. Romatoid Artrit

1.1.1. Tanım

Romatoid artrit, etiyojisi bilinmeyen, eklemlerde deformatelere yol açan, kronik inflamatuvar multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın öncelikli hedefi olarak bilinen sinovyum tutulumu, hastalığın değişken klinik özelliklerinin birçoğundan sorumlu tutulmaktadır. Hastalık seyrinde primer sinovit sonrasında sinovyada pannus oluşumu, kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkım ve sonuçta eklemlerde deformasyonlar gelişir. İnflamasyon, eklem dışı organları da etkileyebilmektedir (20).

1.1.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit, dünya üzerinde tüm ırklarda görülebilmektedir. Görülme sıklığı, kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazladır. Hastalık, 30-50 yaşlar arasında daha sık görülmektedir. Çeşitli toplumlarda prevalansı % 0.5-1 arasında değişim göstermektedir (20, 21).

1.1.3. Etiyoloji

Romatoid artrit etiyolojisi bilinmemektedir. Enfeksiyonlar, genetik faktörler, immün sistem bozukluğu, cinsiyet, travma, endokrin ve çevresel faktörlerin etiyolojide rol alıyor olabileceği düşünülmektedir (20).

Enfeksiyöz ajanların RA etiyolojisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak, enfeksiyon ajanları RA'nın potansiyel nedenleri arasında düşünülmektedir. Rubella, sitomegalovirüs (CMV) ve hepatit B virüsü gibi viral etkenlerin prodromal dönemlerinde RA benzeri simetrik, poliartiküler bir tutulum görülebilmektedir. Yine, RA'lı hastaların Epstein-Barr virus (EBV) ile enfekte B hücre sayıları ve anti-EBV antikor titreleri sağlıklı insanlardan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, RA'lı hastaların sinovyal sıvılarından T hücrelerinde, Escherichia coli DnaJ proteinine karşı antikorlar saptanmıştır (22).

Bir hipoteze göre, RA standart ölçümlerle saptanamayacak kadar yavaş ve kronik bir bakteriyel enfeksiyondur. Hasta sinovyumunda CD4+ T lenfositlerin hakim olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu şeklindeki histopatolojik bulgular bu hipotezi desteklemektedir (22). Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında mikobakteriyel ısı şok proteinlerine karşı oluşmuş antikor düzeylerinde artış bildirilmiştir (23).

Tek yumurta ikizlerinde ikinci ikizde hastalığın görülme olasılığı, çift yumurta ikizlerine oranla 5 kat daha fazladır. Bu durum, genetik faktörlerin etiyolojideki önemini göstermektedir. RA ile *Major Histocompatibility Complex* (MHC) antijenlerinden insan lökosit antijeni (HLA)-DR4 arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. HLA-DR4+ bireylerde, RA gelişme riski göreceli olarak 3-6 kat daha fazladır. Ayrıca, HLA-DR1 risk faktörü olarak değerlendirilirken, HLA-DR2 veya HLA-DR2-DR3 kombinasyonları riski azaltıcı olarak görülmektedirler. HLA-DQW7'nin ise RA'nın ağır seyirliliğine neden olduğu düşünülmektedir (20, 24).

Romatoid artrit kadınlarda 3 kat daha fazla görülmesi, hamilelikte hastalığın % 75 oranında iyileşmesi ve hamilelik sonlandığında % 80-90 oranında tekrar alevlenme göstermesi, cinsiyet ve endokrinolojik faktörlerin önemini göstermektedir (20).

1.1.4. Patogenez

Primer inflamasyon, sinovyumdan başlamakta ve sinovit gelişmektedir. Hasta sinovyasında, öncelikle sinovyal mikrodolaşımdaki akışkanlık engellenir, daha sonra hücresel şişme ve hücreler arası aralıkta artış ortaya çıkar. Sırası ile T hücreleri, makrofajlar, dentritik hücreler ve bunlardan salgılanan sitokinlerde artış olmakta ve inflamasyon ilerlemektedir. Sonuçta, sinovyumda hipertrofi ve zaman içinde

kıkırdakta aşınmalar oluşur. Sinovyumda inflamasyon sonucu proliferen olan sinoviyal oluşumlara ‘pannus’ denilmektedir. Pannus, eklem anatomisinin bozulması ve deformitelerin oluşumunda önemli role sahiptir. Ayrıca, romatoid sinovyum ve pannusta bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfositler yeni damar oluşumuna katkı yapmaktadır (25).

1.1.5. Tanı Kriterleri

Romatoid artrit tanı kriterleri, 1958 yılında Amerikan romatoloji derneği (ACR) tarafından geliştirilmiş ve 1987 yılında revize edilmiştir (Tablo 1). Bu kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve hastanın yakınmalarının 6 haftadır devam ediyor olması RA açısından tanı koydurucudur. Bu kriterler, % 90 spesifite ve sensitiviteye sahiptirler (24).

Tablo 1. Romatoid artrit tanı/sınıflama kriterleri (24)

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

*: Kriterin 6 haftadır devam ediyor olması

1.1.6. Klinik Özellikler

Romatoid artrit, çoğunlukla el ve ayaktaki küçük eklemleri etkileyen kronik, progresif, sistemik bir hastalıktır. Boyun, omuz, dirsek, kalça ve diz eklemlerini de tutabilmektedir. Hastalık çoğunlukla yavaş ve sinsi başlayıp, zamanla belirgin hale gelmektedir. Başlangıç dönemlerinde, diğer artritlerden ayırımı oldukça zordur (20).

Romatoid artritte, etkilenen eklemden ağrı, şişlik, ısı artışı, sabah tutukluğu bulunmaktadır. El bilekleri, metakarpofalangeal (MKF) eklemler ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemler en sık tutulan eklemlerdir. Eklemler genellikle simetrik

olarak tutulmaktadır. Tedavisiz hastalarda düğme iliği ve kuğu boynu deformiteleri, ulnar deviasyon gelişebilmektedir (20).

1.1.6.1. RA'nın Eklem Belirtileri

RA hastalarında, sabah tutukluluğu temel yakınmalardan birisidir. Sabahın erken saatlerinde ortaya çıkar ve hastanın günlük işlevlerini kısıtlar. Ortalama 1-2 saat kadar sürer. Sabah tutukluğuna, sinovyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Sabah tutukluluğu, RA'nın remisyon dönemlerinde geriler ve kaybolur (20, 25, 26).

Sinovyal inflamasyon, sinovitin aktif olduğu dönemlerde eklemlerde ağrı ve ısı artışı şeklinde kendini gösterir. RA hastalarında, ağrı en önemli sorunu oluşturmaktadır. Aktif tutulmuş eklemde, bası duyarlılığı saptanır. Şişlik daha çok dirsek, el bilekleri, MKF, PİF, diz, ayak bileği ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde belirlenir. Hastalığın geç evrelerinde inflamasyon bulguları siliktir. Ancak sabah tutukluğu, halsizlik, yorgunluk, eklem hasarının progresyonu gibi bulgulara sık rastlanmaktadır. Yapısal hasarın karakteristik bulguları, kıkırdak kaybı ve periartiküler kemikte erozyonların görülmesidir (20, 25, 26).

Romatoid artritte, eklem deformiteleri değişik mekanizmalarla oluşmaktadır. Eklem deformasyonlarının tümü sinovit ile ilişkilidir. Kıkırdak ve kemik hasarı nedeniyle tendon, ligamentler ve kaslarda oluşan değişiklikler deformitelere neden olmaktadır. Eklemlerdeki inflamasyon, tendon kılıflarının inflamasyonuna yol açmaktadır. Bu durum da kılıfta kalınlaşma, tendonda nodül oluşumu ve tendon rüptürüne neden olmaktadır (20, 25, 26).

Romatoid artritte, hastalığa özgü eklem tutulumları ile sık karşılaşmaktadır. Hastalık, sıklıkla el, el bilek, ayak ve ayak bileği eklemlerinin simetrik poliartiküler tutulumu ile karakterizedir. Azalan sıklıkta, diğer eklemlerin tutulumları ile de karşılaşabilmektedir. Ancak, atlantoaksiyel eklem tutulumu dışında, RA'nın distal interfalangeal (DİF), sakroiliyak eklem ve vertebral kolonu etkilemediği bilinmelidir. Az sıklıkta görülmekte olan atlantoaksiyel eklem tutulumu, yaşamı tehdit edebilmektedir (25).

Romatoid artritte, omuz eklemi tutulumu siktir. Eklem hareketlerinin kısıtlılığı veya kaybı, aktif artrit geliştiğini gösterir (25). RA'da dirsek eklemi tutulumu da sık görülmektedir. Etkilenen eklemde, ilk olarak ekstansiyon kısıtlılığı

gelişmektedir. Fleksiyon kısıtlanması ile birlikte, günlük aktivitelerde de azalma başlar. RA'da, olekranon bursası tutulumu da olabilmektedir. Romatoid nodüller de genellikle bu bölgede oluşmaktadır (27). Hastalıkta çoğunlukla el ve el-bilek eklemleri simetrik şekilde etkilenmektedir. Hastalığın erken evrelerinde, fleksör ve ekstansör tendonlardaki ağrılı şişlikler (tenosinovit), MKF ve PİF eklemlerinde şişlikler nedeniyle, yumruk yapma sırasında bölgedeki girintilerin kaybolması ve ulna stiloidi çevresinin etkilenmesi sonucu bu bölgenin düzleşmesi şeklinde bulgular gözlemlenmektedir. Yine, bu aşamada, el bileğindeki sinovit nedeniyle median sinir sıkışması sonucu karpal tünel sendromu gelişebilmektedir. RA'da, DİF eklem tutulumu beklenilmeyen bir bulgudur. Bu durum, RA'yı, osteoartroz ve psöriatik artritten ayırırda kullanılmaktadır. Eklem deformitelerine, hastalığın geç evrelerinde daha sık rastlanmaktadır. El sırtında kas atrofileri (interosseöz kas atrofisi), MKF eklemlerde subluksasyonlar, parmakların MKF eklemlerinden başlayarak ulnar tarafa eğilmesi (ulnar deviasyon), PİF eklemlerde hiperekstansiyon ve DİF eklemlerde fleksiyon sonucu oluşan kuğu boynu deformitesi ve bu deformitenin tersi olan düğme iliği deformiteleri, başparmakta oluşan Z deformitesi, hastalığın geç dönem deformiteleri arasında sayılmaktadırlar (28).

Romatoid artritte kalça eklemi tutulumu, ekleme yük bindiğinde ağrı olması ve eklem hareketlerinde kısıtlılık ile kendini gösterir (27). Ayrıca diz eklem tutulumu, % 15 hastada ilk tutulan eklem olarak dikkat çekmektedir. Burada dizin lateral ve medial kompartmanları birlikte tutulur. Bununla birlikte sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanması ile oluşan Baker kistleri görülebilir. Bu kist, diz içi basıncının artması sonucu rüptüre olabilmektedir. RA hastalarının % 20'sinde ise ayaklar ilk tutulan eklemlerdir. Ayakta en sık MTF, sonra subtalar ve en az da tibiotalar eklem etkilenmektedir (28).

1.1.6.2. RA'nın Eklem Dışı Belirtileri

Hastalarda, subkutan nodüller % 20 sıklığında görülmektedir. Bu nodüller, hastalık aktivitesi ile ilişkilidirler. Medikal tedavi ile hastalık kontrol altına alındığında genellikle kaybolmaktadırlar (27).

Hastalık aktivitesi ile paralel şekilde, karaciğer enzimleri artabilmektedir. İnflamasyon kontrol altına alındığında düzeyleri normale döner (29).

Ayrıca, hastalık aktivitesi ile görülme sıklığı artan diğer bir durum da hematolojik anormalliklerdir. RA'da, sıklıkla normokrom normositer anemi ile karakterize bir kronik hastalık anemisi bulunmaktadır. Trombositoz, sıklıkla aktif RA'lı hastalarda görülen bir bulgudur (30).

Lenfadenopati, aktif RA hastalarında sık görülen bir fizik bakı bulgusudur. Hastalığın kontrol altına alınması ile lenfadenopatinin düzelmesi beklenir. Ayrıca, RA'lı hastalarda klinik olarak % 5-10 ve radyonüklid görüntüleme ile % 58 sıklığında splenomegali gözlenmektedir (31).

Romatoid artritte akciğer tutulumu sık olup, birçok hastada klinik asemptomatiktir. Plevral tutulum, genellikle plevral efüzyon/plörezi şeklinde kendini göstermektedir. Plevral sıvı, eksuda özelliğindedir ve glikoz içeriği düşüktür (33). Ek olarak, RA'da, akciğer parankim tutulumunun en tipik örneği olarak bilinen, difüz interstisyel fibroz görülebilmektedir (32).

Romatoid artritte, %10-37 sıklığında keratokonjonktivit sicca gözlenmektedir ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Hastalık şiddeti ile ilişkilendirilen episklerit ise selim bir klinik seyir göstermektedir (30).

Hastalarda, periferik tuzak nöropatileri ve sinir kompresyonlarına sık rastlanmaktadır. Bu nöropatiler, daha çok bölgesel sinovitin şiddetiyle ilişkilidir. Sırası ile median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseoz dalı tutulabilmektedir. Hastalardaki kas zayıflığı, eklem inflamasyonuna ikincil gelişen kas atrofisi ile ilişkilendirilmektedir (30).

Romatoid artritte, kronik aktif inflamasyona ikincil, sistemik amiloidoz gelişebilmektedir. Aktif hastalarda, serum amiloid A protein titrelerinin arttığı gösterilmiştir (32).

Romatoid vaskülit, daha çok ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu ile karakterizedir ve RA'lı hastalarda görülen çoğu klinik tablonun temelinde rol almaktadır (32).

Romatoid artritte, kardiyak tutulum çeşitli şekillerde olabilmektedir. Genellikle, klinik açıdan belirgin kalp hastalığına yol açmaz (33). En sık kalp tutulum şekli, perikardittir. Perikardit, genel olarak sessiz bir kliniğe sahiptir. Miyokard ve endokard tutulumu, çoğunlukla vaskülit ve nodül oluşumu sonucu görülmektedir (34).

1.1.7. Laboratuvar

Romatoid artrit, laboratuvar bulguları hastalığa özgü değildir. Bu bulgular, tanıyı destekleme ve klinik gidişi saptama amaçlı olarak kullanılmaktadır. Romatoid faktör (RF) olarak bilinen ve immünglobülin (Ig) G'nin Fc fragmanına karşı oluşan Ig M yapısındaki otoantikor, RA'lı hastalarda % 60-80 sıklığında saptanmaktadır. RF, hastalığa özgü değildir (25). Klinik çalışmalarda, RF'nin yüksek titrede pozitif olduğu hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. Hastalığın aktif dönemlerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP ve seruloplazmin düzeyleri artar (35).

Hastalığın radyolojik bulguları, erken dönemde, eklem çevresinde simetrik yumuşak doku şişliği, eklem komşu kemiklerde osteoporoz ve kemik erozyonları şeklinde sıralanabilir. Geç dönemde, yumuşak doku şişliği azalır. Ancak, eklem aralığında daralma, eklem deformiteleri ve kemik erozyonları belirginleşmektedir. Lokal olarak gelişen osteoporoz, zamanla yaygın osteoporozla ilerlemektedir (25, 36, 37).

1.1.8. Tedavi

Tedavi, hastaya ve hastalık evresine göre düzenlenmektedir. Tedavide amaç, inflamasyonun olabildiğince erken baskılanması ve fonksiyon kaybının en az düzeyde tutulmasıdır. Tedavi genellikle multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Hastalığın başlangıcından itibaren fizik tedavi, ortopedi ve psikiyatri konsültasyonları ile multidisipliner tedavi olanağı sağlanmalıdır (37, 38).

1.1.8.1. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Ağrının azaltılması, eklemlerin korunması, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonların iyileştirilmesi, kontraktürlerin önlenmesi ve inflamasyonun baskılanması için fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarına gereksinim duyulmaktadır (38).

Yaygın eklem tutulumu ve belirgin hastalık aktivitesinin olduğu akut dönemde, kesin yatak istirahati önerilmelidir. Bu dönemde, istirahat izometrik egzersizlerle desteklenmelidir. Ağrı ve inflamasyonda azalma görüldüğünde, kademeli olarak pasif egzersizlere geçilmelidir (39).

Subakut dönem, inflamasyonun azaldığı ancak ağrının kısmen devam ettiği dönemdir. Bu dönemde, yüzeysel ısı üreten ajanların kullanılması ve destekli aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri önerilmelidir (40).

Deformitelerin ve sakatlıkların geliştiği kronik dönemde, pasif germe egzersizleri ve izometrik egzersizlere geçilmelidir (40).

1.1.8.2. İlaç Tedavisi

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), tedavinin ilk adımında kullanılan ajanlardır. Bu ajanların uzun süreli kullanımlarının hastalık seyrine etkileri yoktur. Etkileri alındıkları süre ile sınırlıdır. Aspirin, indometazin, naproksen, ibuprofen, diklofenak RA hastalarında en sık kullanılan NSAİİ'lerdir (41).

Kortikosteroidler, doz ayarlamaları yapılarak kullanılmalıdırlar. İlk tercih edilen kortikosteroid, oral prednizolondur. Prednizolon için önerilen günlük doz 5-7.5 mg'dir. Yaşlı, gebe, böbrek ve gastrointestinal problemleri olan hastalarda düşük doz prednizolon seçkin bir tedavidir. Yüksek doz steroid tedavisi vaskülit, mononörit multipleks, interstisyel pulmoner fibroz (İPF), akut perikardit ve plörezi varlığında kullanılmaktadır. Bu tedavi, ardışık 3 gün veya gün aşırı 3 kez 1000 mg/gün intravenöz metilprednizolon uygulanması şeklindedir. Düşük doz steroid tedavisi almakta olan hastalarda, hastalığın alevlenmesi durumunda, 3 gün 100 mg/gün mini pulse steroid uygulanması alevlenmeyi baskılayabilmektedir (20, 30).

Metotreksat (MTX), folik asit antimetaboliti olarak bilinmektedir. MTX'in immünmodülatör ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Eklem sinovyasındaki proliferatif hücreler üzerine direkt inhibitör etkili olduğu düşünülmektedir (42). MTX, haftada bir gün ve genellikle tek doz şeklinde önerilir. Başlangıç dozu 7.5-10 mg/hafta'dır. Olumlu klinik yanıt alınıncaya kadar, ayda 2.5-5 mg artırılabilir. İdame tedavisi olarak, 15-20 mg/hafta dozları uygulanmaktadır. Genel olarak, etkileri 3-6 hafta sonra başlamaktadır. İlacın yan etkileri bulantı-kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi ve davranış değişiklikleri şeklinde sıralanabilir. Doz aşımında, hematolojik anormallikler oluşabilmektedir. MTX alan hastalarda, folik asit preparatlarının kullanılması ile yan etkilerin azaldığı bilinmektedir (30).

Sulfasalazin, içeriğindeki sulfapiridin grubu ile RA tedavisinde etkili olmaktadır. RA'da, erozyon gelişimini yavaşlatarak etki göstermektedir. Ortalama, 2 gr/gün dozunda kullanılır ve etkisi 4-8 hafta sonra başlar. Bulantı-kusma, karın ağrısı, baş ağrısı ve deri döküntüleri sık rastlanan yan etkilerindendir. Daha az görülen yan etkileri hemoliz, lökopeni, trombositopeni, oligospermi şeklinde sıralanabilir (20).

Antimalaryal ilaçlar, kemik erozyonları bulunmayan hafif seyirli hastalarda veya kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin için başlangıç dozu 400 mg/gün ve idame dozu 200 mg/gündür. Retinal toksisite açısından, 6 ayda bir oftalmolojik bakı yapılması önerilmektedir (20).

Leflunamid, primidin sentezini inhibe ederek etkili olan yeni bir immünmodülatör ilaçtır. RA patogenezinde rol oynayan T hücre proliferasyonunu engeller. RA hastalarında 100 mg/gün yükleme dozundan sonra 10-20 mg/gün idame dozu ile oral yoldan kullanılması önerilmektedir (30).

İnfliksımab, monoklonal TNF- α antikoruudur. Kombinasyon tedavilerine dirençli, ağır ve aktif RA'lı hastalarda MTX ile birlikte kullanılmaktadır. Tedavide 3 mg/kg dozunda infliksımab,-0,-2,-6. haftalar ve daha sonra 8 hafta aralarla intravenöz yoldan uygulanmaktadır (30).

Etanercept, TNF reseptör füzyon proteiniidir. TNF- α 'ya bağlanarak, reseptörlerine bağlanmasını engeller. Tedavide, 25 mg etanerceptin haftada iki kez subkutan yoldan uygulanması önerilmektedir (30, 43).

Adalimumab, insan kökenli anti-TNF- α antikoruudur. 2 haftada bir, 40 mg dozunda, subkutan yoldan uygulanmaktadır (30).

Anakinra, IL-1 reseptör antagonistidir. Temel etkili ilaç kombinasyonlarına dirençli hastalarda, tek başına veya MTX ile kombine edilerek verilebilmektedir. İlacın 100 mg/gün dozunda subkutan uygulanması önerilmektedir (43).

Ritüksımab, B lenfositlere özgün CD20 antijenlerine karşı geliştirilmiş kimerik yapıda bir monoklonal antikordur. Amerikan gıda ve ilaç dairesinin (FDA) onayı ile ritüksımab anti-TNF tedavilere dirençli RA hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır (44). Bir ritüksımab kürü 2 kez 1000 mg'lık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. İlacın önerilen dozu ilk 1000 mg'lık infüzyondan iki hafta sonra ikinci bir 1000 mg'lık infüzyon şeklindedir. Hastalığın belirti ve

semptomlarına bağılı olarak hasta ek kürlerle tedavi edilebilmektedir. RA tedavisinde, tekrarlanan rituksimab uygulamaları ile ek yan etki oluşturmaksızın, klinik yanıtın sürdürülebildiği gösterilmiştir (45).

Bu tedaviler yanında, günümüzde kullanımları azalmış olan altın tuzları, D-penisilamin gibi ilaçlar ve azatioprin, siklosporin-A gibi ilaçlar da bulunmaktadır (20).

Sonuç olarak, RA tedavisinde, temel etkili ilaçların (DMARDs) kullanılması önceliklidir. MTX, klorokin / hidroklorokin ve sulfasalazin kombine tedavilerde ilk seçenek ilaçlardır. Bu ilaçlara tekli başlanabileceği gibi, ikili-üçlü kombinasyonlarda yapılabilir. Günümüzde tercih edilen tedavi yaklaşımı, erken aşamada yoğun kombinasyon tedavisi ile remisyon sağlanması ve zaman içinde bu ilaçların kademeli olarak azaltılması (*step-down*) şeklindedir (46).

1.2. Sistemik Lupus Eritematoz

1.2.1. Tanım

Sistemik lupus eritematoz etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, çoğu organ ve sistemlerde inflamasyon ve hasarlanmaya neden olan, otoantikör üretimi ve immün kompleks yapımı ile karakterize, otoimmün, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (47-49).

1.2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın başlangıcı, 20-40 yaş aralığında sıklık göstermektedir. Başlangıç yaşı, erkeklerde kadınlardan daha düşüktür. Yine, başlangıç yaşı ülkeler ve ırklar arasında da değişkenlik göstermektedir (50). Çocuklukta ve ileri yaş başlangıçlı hastalarda kadın/erkek oranı 2/1 iken doğurganlık çağında bu oran 9/1'dir (51).

Sistemik lupus eritematoz insidansı, Amerika'da yapılan çalışmalarda 1–7.6/100.000 arasında bildirilmiştir ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. SLE prevalansı, 20-250/100.000 arasında değişkenlik göstermektedir (52, 53). Coğrafik ve ırksal farklılıklar SLE prevalansını etkilemektedir. Hastalık, kırsal bölgelerde kentsel bölgelere göre daha az görülmektedir. Yine, SLE prevalansı Afrikalı zencilerde dünya geneline göre daha düşük bulunmuştur (54).

1.2.3. Etiyopatogenez

Sistemik lupus eritematozun etiyoşosinde çevresel, hormonal, immünolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Ancak, hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, diğler nedenlere göre daha belirleyici bir faktördür. Monozigot ikizlerde konkordans % 24–69 iken dizigot ikizlerde bu oranın % 2–9 arasında olması, genetik zeminin önemli bir predispozan faktör olduğunu göstermektedir (55).

Sistemik lupus eritematoz, multigenik bir hastalıktır. SLE'nin kalıtımından sorumlu genler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte bilinen genlerin rollerinin ne olduğu da tam olarak anlaşılmalıştır. SLE'ye yatkınlık oluşturan genler HLA-DR2, HLA-DR3 ile bunların sıklıkla birlikte bulunduğu alleller HLA-A3, HLA-B7, HLA-A1, HLA-B8, HLA-DQW2.01 şeklinde sıralanabilir. Ayrıca TNF, kompleman reseptörleri, İL'ler, mannoz bağlayıcı lektin ve T hücre reseptör genleri de SLE'nin kalıtımında rol oynamaktadırlar (20, 56). Tablo 2'de görüldüğü şekilde çok sayıda kromozom bölgesinin SLE gelişimi ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, SLE'nin poligenik bir hastalık olduğunu desteklemektedir (57).

Tablo 2. SLE patogenezi ile ilişkili genler (57)

| HLA genleri | Non-HLA genleri |
|---|--------------------------------------|
| DR2, DR3 (rölatif risk 2-5 kat artar) | Mannoz bağlayıcı lektin polimorfizmi |
| DR2, DR3, DR7, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro) | TNF |
| DR3, DR8, DRw12 (anti-La) | TCR |
| DR3, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro ve anti-La) | IL-6 |
| DR2, DR3, DR7, DQB1 (anti-DNA) | CR1 |
| DR2, DR4, DQw5, DQw8, DQA1, DQB1 (anti-U1 ribonükleoprotein) | Ig Gm ve Km |
| DR2, DR4, DR7, DQw6, B61 (anti-Sm) | FcRIIA (Ig G Fc reseptörü) |
| DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQw7, DQw8, DQw9 (anti-kardiyolipin antikor veya lupus antikoagülanı) | FcRIIIA (Ig G Fc reseptörü) |
| Kompleman genleri (C2, C4, C1q) | PARP |
| | Isı şok proteini |

HLA: İnsan lökosit antijeni, Ig: immünglobulin, Sm: Smith antijeni, TCR: T hücre reseptörü, TNF: Tümör Nekroz Faktör, PARP: Poli-ADP riboz polimeraz

Apopitoz, genetik yatkınlığı olan bireylerde, antijen sağlanmasını kolaylaştırarak otoimmüniteye neden olmaktadır. SLE’de, apopitozda artış görülmektedir. Apopitoz ile öz hücreler öldürülüp, öz antijenler açığa çıkarılır (58, 59).

Sistemik lupus eritematozun kadın cinsiyette daha sık görülmesi, hormonal nedenlerin önemini göstermektedir. Östrojen içeren oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, SLE gelişme riski 2 kat artmıştır. Östrodiol, T ve B lenfositlerdeki reseptörlere bağlanarak, bu lenfositlerin etkinlik ve yaşam sürelerini uzatır. Östrojenler, B hücrelerinin antikor yapımını ve T hücrelerinin antijenik uyarıya yanıtlarını artırmaktadırlar. Yine, üretkenlik döneminde SLE sıklığı açısından kadın/erkek oranının 9/1 olması da hormonal faktörlerin etkisi olarak yorumlanmaktadır (58). Bazı SLE’li hastalarda, prolaktin düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Bu durumun da hastalık aktivitesini artırıyor olabileceği düşünülmektedir (59).

Sistemik lupus eritematoz, otoantikorlar ve immün komplekslerin neden olduğu doku hasarı sonucu gelişir. T ve B lenfositlerin poliklonal hiperaktivitesi ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü, anormal immün yanıtı neden olmaktadır. SLE’li hastaların serumlarında hücre yüzeyi, intrastoplazmik veya çift sarmallı DNA (anti-dsDNA), histon, kromatin komponentleri (solubl nükleer antijenler) ve nükleer ribonükleoproteinler (otoantijenler)’e karşı otoantikorlar bulunmaktadır (58, 59). Antinükleer antikor (ANA) en karakteristik otoantikordur ve hastaların % 95’inde pozitif bulunur. Anti-dsDNA ve anti-Smith (anti-Sm) antikorları, SLE’ye özgü antikorlardır. Bu antikorlar, tanı kriterleri arasında yer almaktadırlar (60, 61). SLE’de görülen otoantikorlar ve ilişkili oldukları klinik özellikler, Tablo 3’te gösterilmiştir (60).

Güneş ışınlarının etkisi, psikolojik stres veya fiziksel travma, ilaçlar (prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin), sigara, diyet faktörleri (doymuş yağların aşırı alımı, L-canavanin), enfeksiyöz ajanlar (bakteriyel DNA, endotoksinler, retrovirüsler) ve hormonlar gibi etkenler SLE gelişiminde etkili olabilmektedirler (62). En önemli faktör enfeksiyonlardır. Özellikle, virüsler çevresel etkenlerin başında gelmektedir. Enfeksiyonlar, T *helper*

(Th)1-Th2 dengesini Th2 lehine değiştirerek otoimmüneyi tetikleyebilmektedirler (63).

Tablo 3. SLE’de görölen otoantikorlar ve ilişkili oldukları özellikli durumlar (60)

| Otoantikor | Hastalığın herhangi bir döneminde pozitiflik (%) | Olası klinik ilişkisi |
|---------------------------------------|--|--|
| Anti-dsDNA antikor | 30-70 | Nefrit, hastalık aktivitesi |
| Anti-Sm antikor | 20-40 | SLE dışında az görülür |
| Anti-RNP antikor | 40-60 | Mikst bağ dokusu hastalığı, overlap |
| Anti-ribozomal P0, P1, P2 antikorları | 5-10 | Nöropsikiyatrik SLE, hastalık aktivitesi |
| Anti-Ro antikor | 10-15 | Konjenital kalp bloğu, Sjögren sendromu, cilt tutulumu |
| Anti-histon antikor | 30 | İlaça bağlı lupus, İdiyopatik SLE, hastalık aktivitesi |
| Anti-kardiyolipin antikorları | 40-50 | Trombotik komplikasyon riski, fetal kayıp, ITP |

Anti-dsDNA: Çift sarmal DNA, Anti-Sm: Anti-Smith ankoru, Anti-RNP: Anti Ribonükleoprotein, SLE: Sistemik lupus eritematoz, ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura.

1.2.4. Klinik Bulgular

Sistemik lupus eritematozun en yaygın semptomları halsizlik-yorgunluk, ateş ve kilo kaybıdır. Halsizlik-yorgunluk, genellikle hastalığın aktif dönemlerinde görölmektedir. Ateş, hastalık aktivitesi veya enfeksiyonlarla ilişkili olabilmektedir. Yapılan değişik çalışmalarda, kilo kaybı % 9-71 sıklığında bildirilmektedir (64).

Kas iskelet sistemi, SLE’de en sık tutulan sistemdir. Sıklıkla bilateral, simetrik artrit gözlenmektedir. Artrit çoğunlukla poliartikülerdir ve non-erozivdir. Artrite, sabah tutukluğu eşlik etmektedir. Genellikle el bilekleri, el küçük eklemleri ve dizler tutulmaktadır. Eklemlerde bası duyarlılığı ve yumuşak doku şişliği bulunabilir (64). Artrit, çoğu hastada ilk bulgu olabilmektedir. SLE hastalarında, nodül ve eklem deformiteleri nadiren gelişir (65). SLE’li hastaların % 10’unda, RA hastalarına benzer şekilde el deformiteleri görölebilmektedir (66).

Miyalji-miyozit varlığı, hastalarda kas ağrısı ve güçsüzlük gibi yakınmalara neden olabilir. RA’da artrit ile birlikte, antimalaryal ve kortikosteroid kullanımına ilişkin miyopati de görölebilmektedir (64, 67).

Osteonekroz, SLE'li hastalarda sıklıkla femur ve humerus başı ve tibia platosunda % 5-10 sıklığında oluşabilmektedir. En sık kortikosteroid kullanımına ilişkin, daha sonra sırasıyla, Raynaud fenomeni, küçük damar vaskülit, yağ embolisi ve antifosfolipid antikor (AFA) sendromuna bağlı oluşabilmektedir (67).

Hastalarda fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, alopesi, Raynaud fenomeni, akral siyanoz, periungual eritem, livedo retikularis ve makülopapüler raş gibi cilt bulguları görülebilmektedir. SLE ile en fazla ilişkili olanı malar raştır. SLE'de malar raş % 40, alopesi % 24 ve oral ülserler % 19 oranında saptanmaktadır (68).

Malar raş, güneş ışınları ile temasta olan, yanak ve burun üzerindeki eritematoz lezyonlardır. Bazı hastalarda gelişen diskoid lezyonlar, sıklıkla yüzde ve saçlı deri komşuluğuna yerleşiktir. Bu lezyonlar malar raştan farklı olarak skar bırakabilmektedirler (69).

Fotosensitivite hastaların (1-2)/3'ünde bulunmaktadır. Fotosensitivite deri döküntüsüne neden olur ve hastalık aktivitesini artırarak hastaların yaşam kalitesini bozar. Anti-Ro antikor pozitifliği olan hastaların % 70'inde fotosensitivite bulunmaktadır (70, 71).

Alopesi, saçlı derideki inflamatuvar durumla ilişkilidir. Saç tellerinin incilmesi, hastalık aktivitesi veya kortikosteroid, siklosporin ve azatioprin gibi ilaçların kullanımı ile ilişkili olabilmektedir (71).

Sistemik lupus eritematozda purpura, tırnak yatağı infarktları, ürtikeryal vaskülit, livedo-retikularis gibi vaskülitik deri lezyonları görülebilmektedir. Ayrıca, poliarteritis nodosa tarzında vaskülit, mezenter infarktı veya santral sinir sistemi tutulumu şeklinde sistemik tutulumlar da bildirilmiştir. Yine, bu hastalıkta vaskülit önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir (72).

Sistemik lupus eritematozda anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar yanında, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem anormallikleri de bulunabilir. Anemi, % 80 sıklığında görülebilmektedir. Kronik hastalık, demir eksikliği, böbrek yetmezliği, ilaçlara ilişkin olarak gelişen ve/veya otoimmün hemolitik kökenli anemiler saptanabilmektedir. Lökopeni ve lenfopeni de sık görülür, SLE'ye veya ilaçlara ilişkin olabilirler (68). Trombositopeni hastalığın bir komponenti şeklinde veya izole bir bulgu olarak gelişebilmektedir. Aktif hastalık veya AFA sendromuna ilişkin trombositopenide, trombosit sayısı 50.000 / mm³'in

altına düşmez. Bu düzeyin altındaki değerler, anti-trombosit antikor varlığına işaret etmektedir. Trombositopeni yanında, tromboembolik olaylara ilişkin problemlerin varlığında AFA sendromu düşünülmelidir. Splenomegali, % 10-20 sıklığında görülür. Dalakta soğan zarı tarzında periarteryel fibroz varlığı, SLE için patognomonik olarak bilinmektedir. Hastalık seyrinde, lenfadenomegali de gözlenebilir (72).

Sistemik lupus eritematozda en sık görülen organ sistem tutulumu, renal tutulumdur ve lupus nefriti olarak bilinir. SLE'nin en ciddi klinik bulgusudur. Lupus nefriti ve enfeksiyonlar, hastalığın ilk yıllarındaki mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Hastalığın kliniği genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle, hastaların yakın izlemi önem kazanmaktadır. Kompleman faktörleri düşük, anti-dsDNA titresi yüksek olan hastalar glomerülo nefrit açısından riskli gruptadırlar. Lupus nefriti, asemptomatik hematüriden proteinüriye, nefritik ve nefrotik sendromdan hızlı seyirli glomerülo nefrite ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen klinik durumlar şeklinde kendini gösterebilmektedir. ACR kriterlerine göre renal tutulum, günde 0.5 gram üzerinde veya idrar tetkikinde 3+ proteinüri bulunması veya mikroskopik incelemede hücresel silendirler (eritrosit, granüler, tübüler veya karışık) görülmesi şeklinde tanımlanmaktadır (73).

Renal parankimal hastalığın en önemli göstergesi, proteinürüdür. Proteinüri, glomerüler ve tübüler patolojiye öncülük edebilmektedir. Klinik izlemde 24 saatlik idrarda protein ve kreatinin klirensi ölçülmesi önerilmektedir. Proteinüride azalma, tedaviye yanıtın izleminde önemlidir. Renal fonksiyon derecesi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'na göre değerlendirilmektedir. Hastalığın seyri, renal tutulum derecesi, hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve siklofosfamid gibi immünsupresif tedaviler öncesi renal biyopsi yapılması önerilmektedir. Lupus nefriti, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 4) (73).

Klas I lupus nefritinde, klinik bulgu yoktur ve prognoz çok iyidir.

Klas II lupus nefritinde, klinik bulgu yoktur, bazen minimal proteinüri, hematüri, lökositüri görülebilmektedir. GFR normal olup hastalık prognozu iyidir.

Klas III lupus nefritinde, % 50'den az glomerül tutulumu vardır. Mezengium ve kapillerlerde immün birikimler, hiperselülarite veya skleroz görülebilmektedir. Orta dereceli prognoza sahiptir.

Klas IV lupus nefritinde, %50'nin üzerinde glomerül tutulumu vardır. Hücre proliferasyonu ve immün birikimler, skleroz ve kresent formasyonu oluşmaktadır. Aktif nefrit sırasında, anti-dsDNA düzeyi artar ve kompleman düzeyleri azalır. Prognozu kötüdür.

Klas V lupus nefritinde, epimembranöz ve intramembranöz immün birikimler, bazal membran kalınlaşması ve mezengial hipersellülarite görülmektedir ve hastalık prognozu genellikle iyidir. Ancak, nefrotik sendrom gelişirse prognoz kötüleşmektedir.

Klas VI lupus nefritinde, glomerüloskleroz vardır ve inflamasyon bulguları yoktur. Klinik açıdan, sıklıkla kronik böbrek yetmezliği görülmektedir (73).

Tablo 4. WHO lupus nefriti sınıflandırması (73)

| | |
|------------------|--|
| Klas IA | Normal veya minimal hastalık, bütün tekniklerle bulgu yok |
| Klas IB | Işık Mikroskobu ile normal, Elektron Mikroskobu ve İmmün Floresan ile depozitler (+) |
| Klas II | Pür mezengiyal değişiklikler |
| Klas IIIA | Fokal segmental glomerülo nefrit |
| Klas IIIB | Fokal proliferatif glomerülo nefrit |
| Klas IV | Difüz proliferatif glomerülo nefrit |
| Klas V | Difüz membranöz glomerülo nefrit |
| Klas VI | İlerlemiş sklerozan glomerülo nefrit |

WHO: Dünya sağlık örgütü

Kardiyovasküler sistem tutulumu, hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Kalp kapakları, miyokard, perikard, iletim sistemleri gibi kalbin çeşitli komponentlerinde tutulum görülmektedir. En sık görülen tutulum şekli perikardit olup, NSAİİ'lere iyi yanıt vermektedir. Akut perikardit ve tamponad gelişimi çok az sıklıkta görülmektedir. Plevral efüzyon ve serözit tabloya eşlik etmektedir. Yapılan çalışmalarda, perikardiyal efüzyon prevalansı % 12-100 arasında değişkenlik göstermektedir. En ciddi kardiyak tutulumlardan birisi miyokardit olup bu tablo % 10-14 sıklığında görülmektedir. Endokard tutulumu için tipik bir bulgu olan *Libman Sachs* endokarditi, atipik verüköz endokardit olarak tanımlanmaktadır (74).

Sistemik lupus eritematoz hastalarında, kalp kapak tutulumu sırasında, çoğunlukla birden fazla kalp kapağı etkilenmektedir. En sık mitral kapak tutulur.

Tutulmuş, öncelikle mitral ve aort kapaklarında yetmezliğe, daha sonra ise embolik olaylara neden olabilmektedir. Bununla birlikte, SLE’de mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri de ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığıdır (74).

Hastalığın akciğer ve plevra tutulumu sık görülmektedir. Pulmoner tutulum seyrinde sıklıkla ortaya çıkan plörezi, tek veya iki taraflı olabilmektedir. Plevral sıvı eksuda özelliğindedir. Sıvı analizlerinde ANA (+) bulunabilmektedir (75).

Lupus pnömonisi, alveolar hemoraji, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı gibi tablolar da SLE’de görülebilmektedir. Akut lupus pnömonisinin prognozu kötü olup mortalitesi yaklaşık % 50 sıklığındadır (75).

Gastrointestinal sistem yakınmaları hastalığın kendisine, ilaçlar veya üremiye bağlı olarak sık görülmektedir. Anoreksi, bulantı-kusma ve karın ağrısı hastaların yaklaşık yarısında bulunabilmektedir. Tekrarlayan farenjit, özofajit ve oral ülserler de sıklıkla gözlenmektedir. Ciddi karın ağrısı olan hastaların % 6’sında, genellikle kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen peptik ülserle rastlanmaktadır. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde bulantı, kusma ve ishal gözlenebilir. Asit hastaların % 8-11’inde görülür. Yaygın karın ağrısı, otoimmün peritonite bağlı olabilmektedir. Mezenterik veya intestinal vaskülit görülebilir. Barsakları tutan vaskülit perforasyon, iskemi, kanama ve sepsis gibi ciddi durumlara neden olabilmektedir. Ciddi bir komplikasyon olan pankreatik vaskülit, az sıklıkta görülmektedir. Hepatomegali hastaların % 10-31’inde gözlenmektedir. Hastalığın belirli dönemlerinde % 30-60 sıklığında transaminaz yüksekliği bulunmaktadır (76).

Hastalık seyrinde, nörolojik ve psikolojik sendromları içeren ve 'nöropsikiyatrik lupus' olarak bilinen klinik tablo sık gözlenmektedir. Bu bulgular hastalığın başlangıcında görülebileceği gibi hastalık sürecinin herhangi bir döneminde de görülebilmektedir. Nöropsikiyatrik lupusa bağlı ölüm sıklığı % 7-40 arasında bildirilmiştir. SLE’de santral sinir sistemi tutulumları (Tablo 5), nörolojik defisitlerden kronik beyin hasarına kadar değişik klinik bulgulara yol açabilmektedir (77).

Baş ağrısı, SLE’de sık görülür ve 'lupus baş ağrısı' olarak bilinir. Nonspesifik, şiddetli, fonksiyonel durumu etkileyen, devamlı nitelikli, narkotik analjeziklere cevap vermeyen ağrı şeklinde tanımlanmaktadır. Difüz santral sinir sistemi tutulumu,

nöropsikiyatrik lupusun en ciddi şeklidir. Tedavi edilmediğinde, genellikle ölümlü sonuçlanır. Ateş, baş ağrısı, konfüzyon ile başlayan bu tabloda saatler ve günler içinde menenjizm bulguları, konvülsiyonlar ve psikoz gelişmektedir. Baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta, kognitif bozukluk görülmektedir. Düşünme ve anlatım güçlüğü, yorgunluk, bellek bozukluğu şeklinde belirebilir. Algılama durumu dalgalı seyir göstermektedir (77).

Hastalarda % 24 oranında psikoz gözlenmektedir. Hastalardaki böbrek yetmezliği, hipertansiyon, metabolik bozukluk, enfeksiyon veya ilaçlar psikozu tetikleyebilir. Bilinen psikiyatrik öykü veya presipite eden bir faktör olmadığı halde aniden başlayan psikozlarda, nöropsikiyatrik lupustan kuşulanılmaktadır. Hastalıkta majör depresyon, anksiyete, panik bozukluk gibi affektif bozukluklar da görülebilmektedir (Tablo 5) (73, 77).

Hastalığın tanı/sınıflama kriterleri arasında bulunan nöbet gelişimi, az rastlanan bir tablodur. Nöbet, beyinde oluşan anormal nöronal deşarjlarla karakterizedir. SLE’de görülen nöbetin, normal populasyonda % 3 oranında görülen epilepsiden ayırt edilmesi gerekmektedir (Tablo 5) (77).

Göz, en sık tutulan organlar arasındadır. Konjonktivit, keratokonjonktivit, episklerit, orbital selülit gibi primer göz tutulumları olabilmektedir. Sekonder Sjögren sendromu (Sicca sendromu) veya kortikosteroidler ve antimalaryal ilaçlara bağlı glokom, katarakt, görme alanı defektleri gibi sekonder göz tutulumları da görülebilmektedir (20, 72, 77).

İlaça bağlı lupus, öncesinde SLE bulguları olmaksızın, ilaç alımını izleyen lupus benzeri hastalık oluşması ve ilacın kesilmesinden sonra kliniğin düzelmesi ile karakterize bir durumdur. Prokainamid, alfa-metildopa, hidralazin, klorpromazin, izoniazid kullanımını izleyerek görülebilmektedir. Klinik açıdan artralji, makülopapüler döküntü, serozit, ateş, anemi ve lökopeni gibi bulgularla karakterizedir. Anti-histon antikor ilaca bağlı lupus için karakteristiktir ancak özgül değildir (78).

Tablo 5. SLE’de görülen nöropsikiyatrik sendromlar (77)

| Santral inir sistemi | Periferik sinir sistemi |
|-----------------------------|--|
| Aseptik menenjit | Akut inflamatuvar demyelizan poliradikülopati (Gullian Barre sendromu) |
| Serebrovasküler olay | Otonom nöropati |
| Demiyelinizasyon sendromu | Mononöropati |
| Baş ağrısı | Myastenia gravis |
| Hareket bozukluğu (Korea) | Kranial nöropati |
| Myelopati | Polinöropati |
| Epilepsi | |
| Akut konfüzyon durumu | |
| Anksiyete | |
| Kognitif disfonksiyon | |
| Duygu bozukluğu | |
| Psikoz | |

1.2.5. Sistemik Lupus Eritematoz Tanı Kriterleri

Hastalığın tanı kriterleri 1971 yılında belirlenmiş, 1997 yılında ACR tarafından revize edilmiştir (Tablo 6) (79).

Sistemik lupus eritematoz tanısı için, 4 kriterin pozitifliği gerekmektedir. Bu kriterlerden 3’ü pozitif ise olası SLE olarak yorumlanır (80). SLE çok farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, böyle durumlarda hastalık tanısının konulması çok zorlaşmaktadır. Bazı hastalarda artralji-artrit, malar raş, plevral efüzyon ve cilt bulguları yanında, belirgin laboratuvar ve serolojik bulgular görülebilmektedir. Bazı hastalarda ise, izole organ tutulumları veya izole laboratuvar bulguları bulunabilir ve bu hastalar yıllar içinde semptomatik olabilirler (81).

Tanı öncesi, hastalık kolay morarma, purpura, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, periferik nöropati, endokardit, miyokardit, aseptik menenjit ve interstisyel pnömoni gibi klinik tablolar yanında pansitopeni, lökopeni, trombositopeni ve anemi gibi laboratuvar bulguları şeklinde kendini gösterebilmektedir (82).

1.2.6. Sistemik Lupus Eritematozda Hastalık Aktivitesi

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi kantitatif değişikliklerin saptanması, hastalar arasındaki farklılıkların standardize edilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Hastalığın monitörizasyonu için birçok protokol belirlenmiştir. Bu protokollerden *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) Tablo 7’de gösterilmiştir (83).

Tablo 6. 1997’de güncelleştirilmiş olan SLE tanı kriterleri (79)

-
- 1 – Malar raş;** Yanaklarda ve burun sırtında düz veya kabarık, nazolabial olukları koruyan sabit eritem
- 2 – Diskoid raş;** Keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar
- 3 – Fotosensitivite;** Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışınlarına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma
- 4 – Oral ülserler;** Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon
- 5 – Artrit;** İki veya daha fazla periferik eklemde, erozyon oluşturmeyen artrit
- 6 – Serozit;**
- a) Plörit; tipik plörit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral efüzyon bulguları veya
- b) Perikardit; perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal efüzyon bulguları
- 7 – Böbrek hastalığı;**
- a) >0,5 gr/gün veya 3(+)'ten fazla persistan proteinüri veya
- b) Hücre sel silendirler (eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya karışık)
- 8 – Nörolojik tutulum;** Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit imbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan konvülsiyonlar ve psikoz
- 9 – Hematolojik bozukluk;**
- a) Retükilositozun eşlik ettiği hemolitik anemi veya
- b) Lökopeni (en az iki kez <4000/mm³) veya
- c) Lenfopeni (en az iki kez <1500/mm³) veya
- d) Trombositopeni (<100000/mm³) (ilaca bağlı olmamalı)
- 10 – İmmünolojik bozukluklar;**
- a) Anti-dsDNA pozitifliği veya
- b) Anti-Sm pozitifliği veya
- c) Antifosfolipid antikorlar pozitifliği
- 1- Anti-kardiyolipin antikor (Ig G, Ig M) pozitifliği veya
- 2- Lupus Antikoagulanı pozitifliği veya
- 3- Altı aydan beri devam eden yalancı pozitif sifiliz testleri (treponema pallidum immobilizasyon veya *flourescent treponemal antibody absorbtion* testleri ile doğrulanmış)
- 11 – ANA pozitifliği;** 1/80 ve üzerindeki titrelerde (ilaca bağlı olmamalı)
-

EKG: Elektrokardiyografi, Anti-dsDNA: Çift sarmal DNA, Anti-Sm: Anti-Smith antikor, ANA: Antinükleer antikor

Tablo 7. Systemic Lupus Eritematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (83)

| BULGU | PUAN |
|---|-------------|
| Epilepsi | 8 |
| Psikoz | 8 |
| Organik beyin sendromu | 8 |
| Görme ile ilgili bulgular | 8 |
| Kranial sinir tutulumu | 8 |
| Lupus baş ağrısı | 8 |
| İnme | 8 |
| Vaskülit | 8 |
| Artrit | 4 |
| Miyozit | 4 |
| Silendirler | 4 |
| Hematuri | 4 |
| Proteinüri | 4 |
| Piuri | 4 |
| Yeni malar raş | 2 |
| Alopesi | 2 |
| Mukoza lezyonları | 2 |
| Plörezi | 2 |
| Perikardit | 2 |
| Kompleman değerlerinin düşük olması | 2 |
| Anti-dsDNA antikorlarının artması | 2 |
| Ateş | 1 |
| Trombositopeni | 1 |
| Lökopeni (3000/mm ³ altında) | 1 |
| Toplam skor | 105 |

Anti-dsDNA: Çift sarmal DNA

1.2.7. Serolojik Testler

Sistemik lupus eritematozda, ANA pozitifliği yüksek titrede ve sıklıkta gözlenmektedir. ANA pozitifliği, lupusun immünolojik tanısının birinci adımını oluşturur (84). ANA, çok sayıda nükleer antijene karşı gelişen antikordur. SLE hastalarının % 98'inde ANA pozitifdir (85).

Anti-dsDNA, çift sarmallı DNA'ya karşı gelişmiş antikor olup SLE hastalarının % 70'inde pozitifdir. Bu antikorun belirlenmesi, hastalığın tanısı ve yönetiminde önemlidir (84). Ayrıca anti-dsDNA'nın hastalık alevlenmesi ve bazı organ tutulumu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bu antikorun yüksek titre değerleri, SLE için % 90'm üzerinde özgüllük gösterir. Antikor titresinde artış olduğunda, hastalıkta alevlenme olabileceği yönünde görüşler bildirilmiştir.

Hastalarda yüksek anti-dsDNA titreleri ve düşük kompleman düzeyleri varlığında, lupus nefriti ve vaskülit riskinin arttığı düşünülmektedir (86).

Anti-Sm antikoruna da SLE için yüksek özgüllüğe sahiptir. Belirli bir klinik durum ile korelasyonu yoktur. Genellikle, anti-ribonükleoprotein antikor (anti-RNP) pozitifliği ile birliktelik gösterir. Anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B antikorları da SLE’de genellikle pozitiflerdir (84).

Sistemik lupus eritematozda, anti-Ro antikoruna % 30 ve anti-La antikoruna % 10 sıklığında pozitif bulunur (84). SLE’de, anti-nötrofil stoplazmik antikor (ANCA) pozitiflik sıklığı % 0-93 arasında değişkenlik göstermektedir (87). Kompleman faktör (C3, C4) düzeyleri hastalığın aktif olduğu, özellikle renal hastalık aktivitesi artmış olduğunda düşme eğilimindedir (73).

1.2.8. Tedavi

Hastalığın klinik spektrumunun çok geniş olması nedeniyle, SLE’li hastalarda tedavi hastaya özgül olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, aynı hastada, hastalığın farklı dönemlerinde veya farklı sistemlerin tutulumunda uygulanan tedavi protokolleri de değişebilmektedir. Hastalara aşırı psikolojik ve fiziksel streslerden, ultraviyole ışıklardan kaçınmaları önerilmelidir. Hastalar devamlı olarak yakın izlem ve kontrol altında tutulmalı, sigara içenlerin de sigarayı bırakmaları sağlanmalıdır (88).

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, SLE’de ateş, artralji, artrit, miyalji ve serozit gibi durumlarda kısa süreli olarak kullanılabilir. NSAİİ alan hastalar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından izlenmelidir (88).

Kortikosteroidler, SLE’nin birçok semptom ve bulgusunda kullanılmakta olan ilaçlardır. Kortikosteroidlerin, major organ tutulumu olan aktif SLE’li hastalar için hayat kurtarıcı özellikte olduğu bilinmektedir. Kortikosteroidler artrit, miyozit, serozit gibi hafif semptomlardan, lupus nefriti, lupus pnömonisi, otoimmün hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura ve katastrofik AFA sendromu gibi ağır seyirli klinik tablolara kadar kullanılmaktadırlar (89). Kortikosteroidler, oral tedavi seçeneğinde düşük (0.25 mg/kg), orta (0.5 mg/kg) ve yüksek doz (1 mg/kg) şeklinde hastalığın aktivite ve organ sistem tutulumlarına uygun olarak kullanılabilir. Pulse steroid uygulaması, ciddi ve yaşamı tehdit eden durumlarda önerilmektedir. Bu tedavide, intravenöz metilprednisolon (500-1000 mg)

ardışık olarak üç gün uygulanır. Aktif lupus nefriti, serebrit, gastrointestinal vaskülit, miyokardit ve lupus pnömonisi gibi ağır durumlarda, yüksek doz kortikosteroid immünsüpresif ilaçlarla kombine şekilde kullanılmalıdır (88). Kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı ile *cushingoid* görünüm, kilo alma, akne, kıllanma artışı, osteoporoz, osteonekroz, katarakt, glokom, lipid ve glikoz metabolizma bozuklukları gibi birçok yan etki ortaya çıkabilmektedir (89).

Antimalaryaller, major organ tutulumu bulunmayan ve artrit, artralji, halsizlik, cilt tutulumu ile seyreden hastalarda kullanılmaktadır. Antimalaryaller, SLE tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Bunlardan, çoğunlukla hidroksiklorokin tercih edilmektedir. Başlangıç dozu, 400 mg/gün'dür. Antimalaryallerin en önemli yan etkisi, retinal toksisitedir. Bu nedenle, tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında en az yılda bir kez görme alanı ile birlikte göz bakısı yapılmalıdır. Bu ilaçların antiinflamatuvar, antitrombotik, antilipidemik ve immün modülatör etkileri vardır (88).

Siklofosfamid, yaşamı tehdit eden progresif organ tutulumu veya ciddi nefriti olan hastalarda, kortikosteroid ile birlikte başlangıç tedavi seçeneğidir. Bulguların ağırlığına göre, ayda bir, 500-600 mg/m² dozunda, intravenöz infüzyon şeklinde (pulse tedavi) tedaviye başlanmaktadır. Altıncı aydan sonra 2 ayda bir, daha sonra 3 ayda bir, 2-3 kez uygulanmaktadır. Uzun süreli izlemlerde, pulse kortikosteroid ve pulse siklofosfamid kombinasyon tedavisinin, tek başına metilprednisolon tedavisine oranla daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. İntravenöz infüzyonda, siklofosfamid ve mesnanın birlikte kullanımı önerilmektedir. İlacın yan etkileri miyelosupresyon, immün ve ovaryan yetmezlik şeklinde sıralanabilir (89).

Azatioprin, pürin analogu olan bir antimetabolit ön-ilaçtır. Vücuttaki aktif metaboliti, 6-merkaptopürindir. Büyük bir kısmı, karaciğerde metabolize olarak etki göstermektedir. Daha çok idame tedavisinde kullanılır (88). Steroid dozunun azaltıldığı ya da siklofosfamidin kontrendike olduğu durumlarda, otoimmün hepatit, nefrit ve deri lezyonlarında kullanılmaktadır. Günlük oral dozu, 1-3 mg/kg'dır. Fırsatçı enfeksiyonlar, kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, sekonder malignite gelişimi gibi yan etkileri vardır (90).

Mikofenolat mofetil (MMF), pürin sentezinde rolü olan inozin monofosfat dehidrogenazı inhibe ederek etkili olur. Ayrıca lenfositler üzerine antiproliferatif etkileri vardır. Oral yoldan, 1-2.5 gr/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. (90).

Metotreksat, SLE'li hastalarda artrit, miyozit, vaskülit, selülit, nefrit varlığında kullanılabilir. Çoğu çalışmada, deri ve eklem tutulumlu hastalarda etkili olabileceği gösterilmiştir. MTX, haftada bir kez, 5-20 mg dozunda, oral veya subkutan olarak uygulanmaktadır. Hepatotoksisite ve kemik iliği supresyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (88).

Siklosporin-A uygulamasının SLE'li hastalarda özellikle proteinürili hastalarda faydalı olduğu bildirilmiştir. Oral yoldan, 3-5 mg/kg/gün şeklinde kullanılması önerilmektedir. Siklosporin-A'nın kendisinin de nefrotoksik etkisi bulunmaktadır (89).

1.3. İnsülin Direnci

1.3.1. Genel Bilgiler

İnsülin, pankreasta bulunan langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden sentezlenmektedir ve 2 aminoasit zincirinden oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. Vücutta, yakıtların dokular tarafından kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardandır. C-peptid, insülin sekresyonunun periferik göstergesi olarak bilinmektedir (91).

İnsülin beta hücrelerinden salındıktan sonra, karaciğer yolu ile sistemik dolaşıma katılır, hedef dokulara ulaşır ve doku hücre membranındaki özgün insülin reseptörleri ile insülin-reseptör kompleksleri oluşturur. Böylece, bir dizi post-reseptör olay tetiklenir. Bu basamaklardan biri veya birkaçında olabilecek aksama, organizmanın insüline yanıtını bozabilmektedir (92).

İnsülin direnci, belirli bir düzeydeki insüline yetersiz biyolojik yanıt alınması veya insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik şeklinde tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, genetik ve edinsel birçok faktörün etkisi ile oluşan patolojik bir durumdur (93).

Tip 2 *Diabetes Mellitus* (DM) ve obezitede, insülin direnci sık görülmektedir. İdeal ağırlığın üzerine çıkıldığında, insülin direnci artar. Diğer taraftan, obez hastalarda kontrollü kilo verildiğinde ise insülin direnci

normalleşmektedir. Yine, viseral yağlanma artışında insülin direnci artmaktadır (94).

1.3.2. İnflamasyon İlişkili İnsülin Direnci

Farklı patogenezlere sahip olan RA ve SLE’de, değişik inflamasyon mediatörleri ile ilişkili olarak azalan insülin sensitivitesi hipotezi, Chung ve ark.’nın (95) yaptığı bir çalışma ile analiz edilmiş ve insülin direnci ölçümünde *Homeostasis Model Assesment For Insulin Resistance* (HOMA-IR) indeksi kullanılmıştır. RA hastalarında, TNF- α ve HOMA-IR indeksi arasındaki ilişki genel populasyon bulguları ile tutarlılık gösterirken, SLE hastalarında artmış TNF- α düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında böyle bir ilişki bulunamamıştır.

Glikoz metabolizmasında IL-6’nın rolü olduğu bilinmektedir ve metabolik sendromlu hastalarda İL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Uzun süreli İL-6 yüksekliğinin, insülin direncinde artışa neden olduğu bilinmektedir. IL-6 düzeyleri, RA hastalarında SLE hastalarından daha yüksek saptanmıştır. Benzer vücut kitle indeksi (VKİ) olan RA ve SLE hastaları karşılaştırıldığında, SLE hastalarında HOMA-IR indeksi ile VKİ arasında ilişki belirlenirken RA hastalarında bu ilişki bulunamamıştır. RA hastalarında insülin direnci ESH, CRP, TNF- α ve IL-6 gibi birçok inflamasyon belirteci, hastalık aktivitesi ve hasarın derecesi ile ilişkili bulunmuştur. SLE hastalarında ise insülin duyarlılığında azalma ile ESH düzeyleri arasında ilişki saptanmasına karşın diğer inflamasyon belirteçleri ile ilişki bulunamamıştır (95).

HOMA-IR indeksini etkileyen ana faktör veya faktörler, RA hastalarında TNF- α ve IL-6, SLE hastalarında VKİ olarak belirlenmiştir. RA hastalarında, insülin direnci ile koroner arter kalsifikasyonu arasında ilişki olduğu bilinmesine karşın, SLE hastalarında bu ilişki bulunmamaktadır. Her iki inflamatuvar romatizmal hastalıkta var olan insülin direnci, farklı patogenezlere ortaya çıkmaktadır. Sonuçta insülin direnci inflamasyonla, inflamasyon da koroner ateroskleroz ile ilişkili olarak düşünülmektedir (95).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve bozulmuş glikoz toleransını kapsayan metabolik sendrom prevalansının RA ve SLE hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir. RA ve SLE

hastalarında, WHO tarafından metabolik sendromun anahtar komponenti olarak tanımlanan, insülin direncinin arttığı bildirilmektedir (96).

Romatoid artrit ve SLE hastalarında insülin duyarlılığının değişmesine neden olabilecek birçok mekanizma bulunmaktadır. Bunlar inflamasyon mediatörleri, inflamatuvar hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar ve obezite olarak sıralanabilir (97).

Obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom ile çok yakın ilişkisi bulunan, değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Yine, obezite ile inflamasyon belirteçleri arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca, adipoz doku bir endokrin organ gibi işlev görmekte ve birçok inflamatuvar mediatörü sentezlemektedir. Artmış insülin direncinde de katkısı bulunan obezitenin, inflamatuvar olaylar ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (98).

Özetle, her iki kronik inflamatuvar hastalığın da insülin direnci ile ilişkili olduğu, ancak insülin direnci oluşum mekanizmalarının ise birbirinden farklı olduğu düşünülmektedir. Yine, her iki hastalıktaki insülin direnci patogenezleri ve aterogeneze katkıları da birbirinden farklılık göstermektedir (99).

1.4. Apelin

Apelin, yeni keşfedilmiş bir adipokin olup, obezite ilişkili adipokin olarak da bilinmektedir. Apelin, beyaz adipoz dokudan daha fazla üretilmekle birlikte, böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokulardan da üretilmektedir. Apelin, 77 aminoasit içeren bir prepropeptid şeklinde sentezlenir. Değişik segmentlerinden parçalanarak apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi, aminoasit sayıları farklı, apelin fragmanlarına dönüşmektedir. İlk 13 aminoasitin tüm apelin formlarında aynı olması nedeniyle, temel apelin yapısı apelin 13 olarak bilinmektedir. Birçok yerde, 36 aminoasitli, apelin-36 formunda bulunmaktadır. Apelinin biyolojik açıdan aktif kısmı, N-terminal piroglutamat parçasıdır. Apelin-13, N-terminal piroglutamat ünitesi bulundurmaktadır. Bu nedenle, biyolojik aktivitesi diğer varyantlara göre daha yüksektir. Apelin-36, bu parçayı bulundurmadığından, kısmi biyolojik aktivite göstermektedir (100, 101).

Apelin reseptörü (APJ), 7 transmembran reseptörlü G proteinine bağlı endojen bir ligand şeklinde tanımlanmaktadır. APJ geni, anjiotensin 1 geni ile benzer aminoasit dizilimlerine sahiptir. Apelin, APJ ve bunları kodlayan mesajcı

ribonükleik asit (mRNA) beyin, hipotalamus, vasküler endotel, kalp, akciğer ve böbrekte fazla miktarda bulunmaktadır (101).

Apelin en önemli etkilerini, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden göstermektedir. Düz kas hücrelerinde, direkt etki ile vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etki oluşturmaktadır. Diğer taraftan, endotel hücrelerinden nitrik oksit üretimini artırarak oluşturduğu vazodilatasyon sonucu kan basıncını düşürmektedir (100).

Apelin obezitede ve hiperinsülinemik durumlarda daha fazla salgılanmaktadır. Apelin ile insülin sekresyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (102). Bucher ve ark. (103), yağ dokusundaki apelin sentez ve sekresyonunun insülin tarafından düzenlenmesini araştırmışlardır. Obezlerde, artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemi ile paralel şekilde, plazma apelin düzeylerinde ve adipositlerdeki apelin mRNA düzeylerinde artış belirlenmiştir. Bu durum, apelinin obezite ve insülin tarafından uyarılıyor olduğuna işaret etmektedir. Yine, adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörler (IL'ler, TNF- α , interferon-gama gibi) de sistemik inflamasyona ve inflamasyon nedeni ile de insülin direnci gelişimine neden olmaktadır (101).

Ercin ve ark. (104), apelin ile VKİ ve HOMA-IR indeksi arasında korelasyonlar saptamışlardır. Böylece, apelin düzeyleri ile vücut kompozisyonu ve insülin duyarlılığı arasında yakın ilişkiler olduğu gösterilmiştir.

Yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında, plazma apelin düzeyleri düşük olarak saptanmıştır (105). Apelin düzeyleri CRP, açlık kan şekeri (AKŞ), HOMA-IR ve hemoglobin-A1c ile negatif korele ve insülin duyarlılığı ile pozitif korele olarak belirlenmiştir. Sonuçta, adipositlerde insülin tarafından uyarılan apelinin glikoz metabolizmasını, insülinin glikoz metabolizması üzerindeki direkt etkilerinden bağımsız olarak, dolaylı şekilde etkileyebildiği bildirilmiştir (105).

1.5. Omentin

Matür omentin, 295 aminoasitten oluşan, N-terminalinde oligosakkarit bağlı, sekretuar bir glikoproteindir. Temel yapısal ünitesi, 40 kD'lik polipeptidlerin disülfid bağı ile bağlandığı, 120 kD bir homotrimerdir. Rekombinant omentin, Cys-31 ve Cys-48 arası disülfid bağı ve Asn-163 N- glikozile edilmiş bir trimerdir. Omentin, insan omental yağ dokusunda fazla, azalan yoğunlukla ince bağırsak,

akciğer, kalpte, kas ve böbrekte gösterilmiştir. Ayrıca, enterosit fırçası hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir (9).

Omentin, galaktofuranozu tanıyan yeni tip bir lektindir. Böylece, hastalardaki bakteri özellikli komponentlerin tanınmasında önemli bir rol oynamaktadır (9).

Viseral obezite, insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden çok daha etkilidir. Viseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir. Viseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glikoz metabolizmasında insülin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omental adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glikoz transportunu artırmaktadır (7).

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını modüle etmektedir. Diğer taraftan, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Bu şekilde, omentin besin depolanması ve kullanılmasında daha önemli bir rol oynamaktadır (8).

Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur (9). Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir (9).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, 1 Mayıs 2009 -30 Ocak 2010 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, ACR kriterlerine göre tanı konulan (12, 13) 34 RA ve 32 SLE hastası ve 28 sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcıların, çalışma konusunda bilgilendirilerek, yazılı onamları alındı. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların öyküleri alındı, sistemik ve romatolojik fizik bakıları yapıldı. Hasta gruplarında, hastaların almakta olduğu temel etkili ilaçlar ve kortikosteroid kullananların sayıları ve kullanılan kortikosteroid dozları belirlendi. Tüm katılımcıların, ağırlıkları ve boyları ölçüldü ve VKİ'leri [$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m)}^2$] hesaplandı.

2.2. Hastalık Aktiviteleri

RA grubunda hastalık aktivitesi *disease activity score-28* (DAS-28) (16); SLE grubunda hastalık aktivitesi SLEDAI, hasar derecesi *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Of Rheumatology damage index* (SLICC/ACR) (14, 15) ile belirlendi.

2.3. Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlığı izleyen, sabah 08⁰⁰-9⁰⁰ saatleri arasında alındı. Tam kan sayımı, AKŞ, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri rutin laboratuvar metodlarıyla aynı gün çalışıldı. ESH düzeyi klasik Westergren metodu, CRP düzeyi immünoturbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Ek olarak insulin, C-peptid, apelin ve omentin analizleri için 5 ml kan alındı ve 3000 rpm'de 10 dk çevrilerek serum örnekleri elde edildi. Ayrılan serumlar, çalışılacağı güne kadar -20⁰C'de saklandı.

Serum insülin (DIAsource Immunoassays S.A. Nivelles, Belgium), C-peptid, (DRG Instruments GmbH, Germany), apelin (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Burlingame, USA) ve omentin düzeyleri (Biovendor Research and Diagnostic Products, USA) *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriklerine uygun olarak çalışıldı.

İnsülin direnci, HOMA-IR [(açlık insülin ($\mu\text{u/ml}$) x açlık glikozu (mmol/L))/22,5] formülü ile belirlendi (106).

2.4. İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 10.0, Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Çalışmada, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Sayısal değerler one-way ANOVA, sayısal olmayan değerler chi-square testleri ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri, Pearson testi ile yapıldı. İnsülin, C peptit, apelin ve omentin düzeylerinin yaş, cinsiyet ve VKİ'leri açısından düzeltilmiş analizleri ANCOVA testi ile yapıldı. $p<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, VKİ, kan basınçları, eşlik eden hastalıkları, ailede hastalık öyküleri, hasta gruplarında temel etkili ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı, kullanılan steroid dozları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 8’de gösterildi. Gruplar arasında, VKİ, diastolik kan basınçları, obezite, hipertansiyon (HT) ve DM varlığı ve ailede HT ve DM öyküsü açısından istatistiksel anlamlılıkta bir farklılık yoktu (Tablo 8). RA grubunda yaş ortalaması, SLE grubundan yüksekti ($p<0.05$). RA ve SLE gruplarında kadın hasta sayısı SK grubundan yüksekti (her biri için $p<0.001$). SLE grubunda sistolik kan basıncı SK grubuna göre düşüktü ($p<0.005$).

Romatoid artrit grubunda 30 (% 88.2) hasta kortikosteroid, 24 (% 70.6) hasta MTX, 29 (% 85.3) hasta sulfasalazin ve 21 (% 61.8) hasta antimalaryal ilaç, SLE grubunda ise 22 (% 68.7) hasta kortikosteroid, 5 (% 15.6) hasta MTX, 21 (% 65.6) hasta azatioprin, 18 (% 56.3) hasta antimalaryal ilaç ve 4 (% 12.5) hasta aylık pulse siklofosfamid kullanmaktaydı (Tablo 8). RA grubunda MTX kullanan hasta sayısı, SLE grubundan daha fazla idi ($p<0.001$). Sulfasalazin sadece RA grubunda, azatioprin ve siklofosfamid ise sadece SLE grubunda kullanılmaktaydı (her biri için $p<0.001$). RA ve SLE gruplarında antimalaryal ilaç ve kortikosteroid kullananların sayısı ve kullanılan kortikosteroid dozları açısından farklılık yoktu.

Romatoid artrit grubunda hastalık aktivite skoru (DAS-28): 5.33 ± 1.1 , SLE grubunda hastalık aktivite indeksi (SLEDAI): 17.88 ± 9.3 ve hasar indeksi (SLICC/ACR): 2.87 ± 1.82 olarak belirlendi.

Çalışma gruplarının rutin laboratuvar verileri Tablo 9’da gösterildi. RA grubunda lökosit ve trombosit sayıları ve CRP düzeyi, SK ve SLE gruplarından yüksek; RA ve SLE gruplarında hemoglobin ve albumin düzeyleri SK grubundan düşük, ESH ise yüksekti. SLE grubunda total kolesterol (TK) ve HDL-K düzeyleri SK grubundan düşüktü. Gruplar arasında total protein, hafif dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), üre ve kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 8. Çalışma gruplarında demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, ailede hastalık öyküsü, temel etkili ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı

| | RA (n=34) | SLE (n=32) | SK (n=28) | P |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|------------|----------|
| Yaş (yıl) | 46.2±13.7 ^c | 37.7±10.6 | 42.2±10.4 | 0.017* |
| Cinsiyet (K/E) | 30/4 ^b | 29/3 ^b | 9/19 | <0.001** |
| VKİ (kg/m ²) | 26.2±5.4 | 25.8±4.3 | 27.53±4.27 | 0.355* |
| SKB (mmHg) | 71.5±8.7 | 68.8±8.8 ^a | 74.5±6.4 | 0.075* |
| DKB (mmHg) | 111.2±12.9 | 108.8±11.3 | 117.6±16.6 | 0.056* |
| Obezite varlığı (n) | 8 | 3 | 4 | 0.064** |
| HT öyküsü (n) | 7 | 6 | 6 | 0.928** |
| DM öyküsü (n) | 2 | 0 | 1 | 0.409** |
| Aile HT öyküsü (n) | 11 | 15 | 15 | 0.109** |
| Aile DM öyküsü (n) | 12 | 8 | 6 | 0.563** |
| MTX kullanan (n) | 24 ^{d, b} | 5 | - | <0.001** |
| SLZ kullanan (n) | 29 ^{d, b} | - | - | <0.001** |
| Antimlryl kullanan (n) | 21 | 18 | - | 0.651** |
| Azatioprin kullanan (n) | - | 21 ^b | - | <0.001** |
| Siklofsmd kullanan (n) | - | 4 ^b | - | <0.001** |
| Steroid kullanan (n) | 30 | 22 | - | 0.700** |
| Steroid dozu (mg) [¥] | 7.0±3.5 | 5.4±4.0 | - | 0.093*** |

RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematoz, SK: Sağlıklı kontrol, K/E: Kadın/Erkek, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, MTX: Metotreksat, SLZ: Sulfasalazin, Antimlryl: Antimalaryal ilaçlar (klorokin/hidroksiklorokin), Siklofsmd: Aylık pulse siklofosfamid

[¥] prednisolon eşdeğeri.

SK grubu ile karşılaştırıldığında ^ap<0.05, ^bp<0.001.

SLE grubu ile karşılaştırıldığında; ^cp<0.05, ^dp<0.001

*ANOVA, ** chi square ve *** independent T test P değeri.

Çalışma gruplarının insülin direnci parametreleri, apelin ve omentin düzeyleri Tablo 10'da gösterildi. AKŞ düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. RA grubunda, insülin ve HOMA-IR düzeyleri hem SLE hem de SK grubundan, C-peptid düzeyi ise sadece SK grubundan yüksekti. SLE ve SK grupları arasında insülin, C-peptid ve HOMA-IR değerleri açısından farklılık yoktu (Tablo 10). HOMA-IR indeksi, RA grubunda C-peptid (r=0.460, p=0.008), TK (r=0.523, p=0.003), LDL-K (r=0.536, p=0.002) ve TG (r=0.555, p=0.001) düzeyleri ile koreleydi

Tablo 9. Çalışma gruplarında rutin laboratuvar verileri

| | RA (n=34) | SLE (n=32) | SK (n=28) | P* |
|--|--------------------------|-------------------------|-------------|--------|
| Lökosit (10 ³ /mm ³) | 9260±3817 ^{b,c} | 6181±2855 | 6861±2004 | <0.001 |
| Trombosit(10 ³ /mm ³) | 324±87 ^{b,d} | 270±99 | 249±60 | 0.002 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12.5±1.75 ^c | 12.2±1.86 ^c | 15.10±1.35 | <0.001 |
| Total Protein (g/dL) | 7.2±0.7 | 7.3±1.01 | 7.43±0.35 | 0.370 |
| Albumin (g/dL) | 3.8±0.4 ^c | 3.9±0.5 ^c | 4.5±0.3 | <0.001 |
| TK (mg/dL) | 192±67 | 174±48 ^b | 220±45 | 0.008 |
| HDL-K (mg/dL) | 49.3±17.9 | 44.97±13.3 ^a | 55.7±10.5 | 0.020 |
| LDL-K (mg/dL) | 128.0±51.4 | 118.8±32.5 | 142.2±33.01 | 0.091 |
| TG (mg/dL) | 142.7±111.1 | 145.6±126.8 | 163.6±100.3 | 0.746 |
| AST (IU/L) | 22.1±14.4 | 23.3±7.9 | 23.8±8.1 | 0.856 |
| ALT (IU/L) | 22.1±16.1 | 20.5±10.1 | 28.7±15.4 | 0.068 |
| Üre (mg/dL) | 35.4±14.6 | 30.1±14.1 | 29.3±6.7 | 0.112 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.88±0.18 | 0.87±0.3 | 0.99±0.13 | 0.051 |
| ESH (mm/saat) | 29.5±23.8 ^c | 33.4 ±20.4 ^c | 7.7 ±8.5 | <0.001 |
| CRP (mg/L) | 30.9±40.8 ^{c,c} | 6.29±5.87 | 4.43±3.23 | <0.001 |

RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematoz, SK: Sağlıklı kontrol, TK: Total Kolesterol
HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG:
Trigliserid, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı,
CRP: C reaktif protein.

SK grubu ile karşılaştırıldığında ^ap<0.05, ^bp<0.01, ^cp<0.001

SLE grubu ile karşılaştırıldığında; ^dp<0.05, ^ep<0.001.

*ANOVA P değeri.

Çalışma grupları arasında apelin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 10). Ancak, yaş için ANCOVA ile düzeltme yapıldığında, SLE grubunda apelin düzeyi SK grubundan yüksekti (p=0.040). Apelin düzeyleri, RA grubunda total protein ile negatif (r=-0.363, p=0.041), SLE grubunda ise insülin (r=0.447, p=0.019), C-peptid (r=0.414, p=0.032) düzeyleri ve HOMA-IR indeksi (r=0.471 p=0.013) ile pozitif koreleydi.

Omentin düzeyi RA grubunda, SLE ve SK gruplarından yüksekti. Ancak, omentin düzeyleri açısından SLE ve SK grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. (Tablo 10). Omentin düzeyi, RA grubunda incelenmiş olan hiçbir parametre ile ilişkili değilken, SLE grubunda AKŞ (r=-0.463, p=0.023), VKİ (r=-0.557, p=0.006) ve CRP (r=-0.484, p=0.017) düzeyleri ile negatif, SK grubunda CRP (r=0.397, p=0.045) düzeyi ile pozitif koreleydi.

Tablo 10. Çalışma gruplarında AKŞ, insülin, C-peptid, HOMA-IR, apelin ve omentin düzeyleri

| | RA (n=34) | SLE (n=32) | SK (n=28) | P* |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|------------------|-----------|
| AKŞ (mg/dL) | 88.8±13.5 | 85.4±8.3 | 83.1±19.4 | 0.286 |
| İnsülin (µIU/mL) | 21.6±11.6 ^{b,e} | 10.02±6.01 | 13.02±10.1 | <0.001 |
| C peptid (ng/mL) | 5.6±4.9 ^a | 5.19±3.81 | 2.54±3.7 | 0.016 |
| HOMA-IR | 4.78±2.91 ^{b,e} | 2.12±1.32 | 2.68±2.36 | <0.001 |
| Apelin (ng/mL) | 1.09±0.44 | 1.14±0.54 | 0.91±0.33 | 0.122 |
| Omentin (ng/mL) | 318.4±50.7 ^{c,d} | 271.4±63.4 | 236.6±87.7 | <0.001 |

RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematoz, SK: Sağlıklı kontrol, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance*.

SK grubu ile karşılaştırıldığında ^a $p<0.05$, ^b $p<0.01$, ^c $p<0.001$.

SLE grubu ile karşılaştırıldığında; ^d $p<0.05$, ^e $p<0.001$.

*ANOVA P değeri.

4. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada, RA ve SLE hastalarında apelin ve omentin düzeyleri ve bu hastalıklarda gelişen insülin direnci ile olan ilişkileri araştırıldı. HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci, RA grubunda SLE ve SK gruplarından yüksekti. Apelin düzeyi SLE grubunda SK grubundan, omentin düzeyi ise RA grubunda SLE ve SK gruplarının yüksekti.

Romatoid artrit ve SLE, etiyoloji ve patogenezleri tam olarak bilinmeyen, birçok organ sistem tutulumları olan, kronik inflamatuvar hastalıklardır (47, 48). Günümüzde uygulanmakta olan tedavi modaliteleri sonucu, RA ve SLE hastalarında morbidite ve mortalite nedeni olarak ateroskleroz daha ön plana çıkmıştır. Bu hastalıklarda görülen erken ve hızlanmış ateroskleroza önemli katkı yaptığı düşünülen faktörlerden birisi de, insülin duyarlılığındaki azalma sonucu oluşan insülin direncidir. Patogenezleri birbirinden farklı iki hastalık olan RA ve SLE'nin herikisinde de, belirli bir zaman sonra, farklı proinflamatuvar mediatörler aracılığı ile insülin direnci gelişmektedir. İnsülin direnci ise bu kronik inflamatuvar hastalıklarda, hızlanmış ateroskleroza önemli katkı yapmaktadır. Kronik inflamatuvar hastalıklarda genetik yatkınlık, obezite, immobilitate, kullanılan ilaçlar, proinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres gibi bazı faktörlerin insülin direnci gelişiminde rol alıyor olduğu bilirse de patogenez tam olarak açıklanamamıştır (96).

Chung ve ark. (96), RA ve SLE gibi inflamatuvar hastalıklarda metabolik sendrom prevalansında artış olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalıklardaki metabolik sendrom prevalansının artışı, metabolik sendromun anahtar komponenti olarak bilinen insülin direncinin her iki hastalıkta da artmış olmasına dayandırılmaktadır (107). İnflamasyonun, insülin direnci gelişimine katkı yaptığı bilinmektedir (95). RA hastalarında HOMA-IR ile ESH, CRP, TNF- α arasında korelasyon belirlenmiş, SLE hastalarında ise benzer korelasyonlar bulunamamıştır (95). Çalışmamızda da RA hasta grubunda insülin, C peptit düzeylerinde ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direncinde artış belirlendi. Bununla birlikte, SLE ve SK grupları arasında AKŞ, insülin, C peptit düzeyleri ve HOMA-IR indeksi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu durumun olası nedenleri, SLE grubunda kadın birey sayısının fazla olması ve istatistiksel anlamlılık olmasa da SLE grubundaki bireylerin yaş ortalaması ve VKİ düzeylerinin düşük olması olabilir.

İmmün sistem ile adipoz doku karşılıklı etkileşim içindedirler. Adipoz doku, yapısındaki inflamatuvar hücreler ile dolaşıma birçok proinflamatuvar (TNF- α , IL-1, IL-6, CCL2) ve antiinflamatuvar (IL-1 reseptör antogonisti ve IL-10) sitokinler salgılayabilmektedir (6). Bu sitokinler dışında, adipositlerden salgılanan adipokinlerin de proinflamatuvar (108, 109) ve antiinflamatuvar (110-112) etkiler sergilediği gösterilmiştir. Diğer taraftan, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler, adipositlerin maturasyonunu ve adipokin sentezini etkileyebilmektedirler (113-115). İnflamatuvar hastalıklarda, inflamasyondan etkilenmiş olan adipoz dokudan salgılanması artan veya azalan adipokinlerin, insülin direnci gelişimine ve inflamatuvar sürece katkı yaptığı belirtilmektedir. Chung ve ark. (95) tarafından yapılan çalışmada, HOMA-IR indeksinin RA hastalarında yüksek olduğu belirlenmesine karşın, SLE hastalarında bu artış gözlenmemiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da, SLE hastalarında HOMA-IR indeksinde artış saptanmadı. RA ve SLE’de farklı sitokin paternleri bulunmaktadır. Böylece, RA’daki sitokin repertuarının insülin direnci gelişimine daha fazla katkı yapıyor olduğu söylenebilir.

Adipoz dokunun, hormonal açıdan aktif bir organ olarak fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. Enerji homeostazı ve vücut ağırlığını koruma gibi işlevler yanında, insülin direnci, kan lipidleri, koagülasyon, fibrinoliz ve inflamasyonu regüle eden birçok biyoaktif proteinleri salgılama gibi işlevleri de vardır (116).

Adipoz dokudan salınan biyoaktif moleküllerin regülasyonunda bozulma, insülin direnci ve ateroskleroz gelişmesine katkı yapıyor olabilir. Apelin, başlıca beyaz adipoz dokudan sentezlenen yeni bir adipokin olup az miktarda böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokulardan da sentezlenmektedir (103). Apelin ile insülin sekresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (102). Bucher ve ark. (103), adipoz dokudan apelin sentez ve salınımının insülin tarafından uyarıldığını bildirmişlerdir. Obezlerde, artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemi ile paralel olarak, plazma apelin düzeylerinde ve adipositlerdeki apelin m-RNA ekspresyonlarında artış olduğu belirlenmiştir (103). Bu durum, apelin sentezinin obezite ve insülin tarafından uyarıldığına işaret etmektedir. Diğer taraftan, apelinin glikoz kullanımını artırdığı ve insülin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (100). Yue ve ark. (117), total apelin eksikliği olan farelerde insülin direnci geliştiğini ve bu farelere apelin uygulandığında insülin duyarlılığında artış olduğunu

bildirmişlerdir. Pankreas adacık hücrelerinde apelin reseptörlerinin bulunuşu, apelinin adacık hücrelerinde otokrin ve parakrin bir mediatör gibi işlevlerinin olduğunu düşündürmektedir. Yine, Ringström ve ark. (118), apelinin insülin sentezini düzenleyen yeni bir adacık peptidi olarak tanımlamışlardır. Bizim çalışmamızda, apelin düzeyi SLE grubunda yüksekti ve bir inflamasyon belirteci olan ESH'nin yüksek bulunduğu SLE grubu ile SK grubu arasında insülin direnci açısından farklılık yoktu. SLE grubunda, insülin direnci gelişiminin izlenmemesinde apelinin rolü olmuş olabilir. Bu sonuç, apelinin insülin duyarlılığını artırıyor olduğu görüşünü desteklemektedir. Zhang ve ark. (105), yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında plazma apelin düzeylerini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada (105) apelin düzeyi CRP, AKŞ, hemoglobin-A1c ve HOMA-IR ile negatif korele ve insülin duyarlılığı ile pozitif korele bulunmuştur. Sonuçta, insülinin glikoz metabolizması üzerindeki direkt etkilerinden bağımsız olarak, adipositlerde insülin tarafından uyarılan apelinin, glikoz metabolizmasını dolaylı şekilde etkiliyor olabileceği bildirilmiştir (105).

Omentin, insan viseral omental yağ dokusunda fazla miktarda bulunmaktadır. Zayıf insanlarda, aşırı kilolu ve obezlere göre daha fazla plazma omentin düzeyleri belirlenmiştir. Böylece, omentinin obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (9). Plazma omentin düzeylerinin bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR indeksi ile negatif, plazma adiponektin ve HDL-K düzeyleri ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (9). Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (9). Omentin, glikoz metabolizmasında, insülin etkinliğini artırmaktadır, hem parakrin etki ile viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vucut yağ dağılımını modüle ederek, hem de kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusunda insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece omentin, vücutta yağ ve karbonhidrat depolanmasında önemli bir rol oynamaktadır (7). Bizim çalışmamızda ise omentin düzeyleri, beklenenin tersine, insülin direnci artmış olan RA grubunda SLE ve SK gruplarından daha yüksek saptandı. RA hastalarında omentin düzeylerindeki bu artış, ilk olarak, insülin direncine yanıt olarak geliştiği düşüncesini akla

getirmektedir. Ancak, RA hastalarında saptanan omentin düzeylerindeki artışın, insülin direnci gelişimini engelleyemediği görülmektedir.

Sonuç olarak, RA hastalarında izlenen ve insülin duyarlandırıcı etkileri olduğu bildirilen omentin düzeyindeki artış, insülin direnci gelişimini önleyememektedir, SLE hastalarındaki apelin düzeyi artışı ise insülin duyarlılığı ile ilişkili gibi görünmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338-346.
2. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957-2963.
3. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25: 1072-1077.
4. Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Jara LJ, Rojas-Rodriguez J, Escobar-Linares LE, et al. Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 48-53.
5. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 53-55.
6. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313-325.
7. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 1253-1261.
8. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655-1661.
9. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant

women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-808.

10. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
11. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434-440.
12. Arnett FC. Rheumatoid arthritis. Goldman L, Benett JC (Eds). *Cecil Textbook of Medicine* 21st Ed. Philadelphia: WB. Saunders Co, 2000; 1492-1499.
13. Koopman WJ, Moreland LW (Editor). *Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology, Fifteenth Edition* 2005; 15: 1475.
14. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
15. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.
16. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 56-60.
17. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.

18. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8: 437-445.
19. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacicova M, Kovacova Z, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 905-910.
20. GümüŖdiŖ G. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit: GümüŖdiŖ G, DoęanavŖargil E (eds). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 269-302.
21. Garrod AB. *The nature and treatment of gout and rheumatoid gout*: London. Walton and Maberley; 1859.
22. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 497-499.
23. Brothers GB, Hadler NM. Diurnal variations in rheumatoid synovial effusions. *J Rheumatol* 1983; 10: 471-474.
24. Yazıcı Y, Erkan D. Romatoid Artrit: Tanı ve Tedavisi. Karaaslan Y, Oksel F (eds). *Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı*, Ankara: MD Yayıncılık, 2003: 53-64.
25. Direskeneli H, Yavuz ŖK, Fresko İ, akır N, Ertenli İ. Romatoid Artrit Etyopatogenezi, eklem bulguları, eklem dıŖı bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (editör). *Romatoid artrit*. Ankara: MD yayıncılık, 2002; 8-55.
26. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. *JAMA* 1999; 2: 16.
27. Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis. A relatively benign rheumatoid variant. *Arch Intern Med* 1981; 141: 615-619.
28. İliin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G. Temel İ Hastalıkları, Romatoid Artrit. Ertem Matbaası, 2003: 2702-2713.

29. Thorne C, Urowitz MB, Wanless I, Roberts E, Blendis LM. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 35-40.
30. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. *Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement.* Eric L Matteson (Ed). Third edition, 2003: 781-792.
31. Isomaki H, Koivisto O, Kiviniitty K. Splenomegaly in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand* 1971; 17: 23-26.
32. Chambers RE, MacFarlane DG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid-A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 665-667.
33. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 801-806.
34. Charcot J. *Clinical lectures on senile and chronic disease.* New Sydenham Soc 1888; 95: 172-175.
35. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 24-29.
36. Ruddy S, Harris DE, Sledge BC. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.
37. Hazes JMV, Cats A. Management: end stage and complications. *Rheumatology.* Klippel HJ, Dieppe PA (Eds). Second edition. London: Mosby, 1998: 1-9.
38. Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM, Hunter TB. Physical and exercise therapy for treatment of the rheumatoid hand. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 392-397.
39. Lanyi VF. Rehabilitation management in arthritis and related disorders. Joseph Goodgold (Ed). *Rehabilitation medicine the CV.* Washington: Mosby Company, 1988: 209.

40. Lineker SC, Bell MJ, Wilkins AL, Badley EM. Improvements following short term home based physical therapy are maintained at one year in people with moderate to severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 165-168.
41. Vane JR. Introduction: mechanism of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1-3.
42. Dolhain RJ, Tak PP, Dijkmans BA, De Kuiper P, Breedveld FC, Miltenburg AM. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 502-508.
43. Bresnihan B. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 196-198.
44. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.
45. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896-3908.
46. O'Dell JR, Haire C, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Maloley P, et al. Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol* 1996; 44: 72-74.
47. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-950.
48. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and

- hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42-53.
49. Merrel M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955; 1: 12–32.
 50. Manzi S, Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus, Rheumatology, s.a. hochberg mc, smolen js, weinblatt me, weismann mh (Eds). Mosby, 2003: 1291-1296.
 51. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1260-1270.
 52. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 1-54.
 53. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 847-858.
 54. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-799.
 55. Nauta AJ, Castellano G, Xu W, Woltman AM, Borrias MC, Daha MR, et al. Opsonization with C1q and mannose-binding lectin targets apoptotic cells to dendritic cells. *J Immunol* 2004; 173: 3044-3050.
 56. Benjamin Rhodes & Timothy J Vyse. Systemic lupus erythematosus genetics: what's new? *Future Rheumatology*. April 2008: 3; 103-107.
 57. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-490.
 58. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th Ed). London: McGraw-Hill, 2005: 1960-1968.
 59. Hochberg MC. The application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 867-869.

60. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 617-639.
61. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
62. Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus* 1997; 6: 175-180.
63. Hahn BH, Karpouzas GA, Tsao BP. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythamatosus. Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S et al (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed.* Elsevier Saunders, 2005: 1174-1200.
64. Wallace DJ. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 621-644.
65. Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rhupus' syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1633-1636.
66. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, Maddison PJ. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 777-784.
67. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Clinical Features, *Rheumatology*, s.a. hochberg mc, smolen js, weinblatt me, weisman mh (Eds). Mosby, 2003: 1359-1372.
68. Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S et al (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed.* Elsevier Saunders, 2005: 1201-1223.
69. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994; 330: 1871-1879.

70. Rihner M, McGrath H, Jr. Fluorescent light photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 949-952.
71. Golan TD, Elkon KB, Gharavi AE, Krueger JG. Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest* 1992; 90: 1067-1076.
72. İliçin G, Biberoglu Ü, Süleymanlar A, Temel İç Hastalıkları, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1916-1929.
73. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. Brenner BM, Rector FC (Eds). *Brenner's and Rector's The Kidney* (6th Ed). Boston: WB Saunders Company, 2004: 1350-1366.
74. D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' lupus erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 645-661.
75. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 1-18.
76. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' lupus erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 843-861.
77. West SG. Systemic Lupus Erythematosus and the nervous system. Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' lupus erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 693-738.
78. Hess EV, Mongey AB. Drug-related lupus. *Bull Rheum Dis* 1991; 40: 1-8.
79. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
80. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception

cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol* 1999; 26: 816-825.

81. Fessler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 81-98.
82. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-124.
83. Grossman JM, Kalunian KC. Definition, Classification, Activity and Damage Indices. Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' lupus erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 19-31.
84. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53: 424-432.
85. Giles I, Isenberg D. Antinuclear Antibodies: An Overview. Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' lupus erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 415-424.
86. Hahn BH, Tsao BP. Antibodies to DNA. Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' lupus erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 425-445.
87. Spronk PE, Bootsma H, Horst G, Huitema MG, Limburg PC, Tervaert JW, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 625-631.
88. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1785-1796.
89. Mccune WJ, Riskalla M. Immunosuppressive Drug Therapy. Wallace DJ, Hahn BH (Eds). *Dubois' lupus erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1195-1217.

90. Ginzler E, Sharon E, Diamond H, Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 27-34.
91. Pamela C. Lippincott's Illustrated Review Biochemistry. Champe A, Richard A, Harvey JB (Eds). Lippincott company, 1994; 269-277.
92. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
93. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
94. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 524-530.
95. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2105-2112.
96. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 756-763.
97. Ahmed MH. Chloroquine-induced nitric oxide improves insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses* 2006; 66: 208-209.
98. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
99. Smart JL, Tolle V, Low MJ. Glucocorticoids exacerbate obesity and insulin resistance in neuron-specific proopiomelanocortin-deficient mice. *J Clin Invest* 2006; 116: 495-505.

100. Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol* 2006; 26: 121-126.
101. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.
102. Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368: 815-819.
103. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
104. Ercin CN, Dogru T, Tapan S, Kara M, Haymana C, Karadurmus N, et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2009.
105. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 2009; 32: 50.
106. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
107. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 208-214.
108. Ehling A, Schaffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006; 176: 4468-4478.
109. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Muller-Ladner U, Scholmerich J, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 803-808.

110. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
111. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-89.
112. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758.
113. Simons PJ, Van Den Pangaart PS, Van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine* 2005; 32: 94-103.
114. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-1050.
115. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: 586-590.
116. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-880.
117. Yue P JH, Aillaud-Manzanera M, Deng AC, Azuma J, Asagami T. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009.
118. Ringström C NM, Bennet H, Fex M, Valet P, Rehfeld JF. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept* 2010; 162: 44-51.

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılı, Elazığ/Palu doğumluyum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2004 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım ve halen bu görevime devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım. Yabancı dilim İngilizce'dir.