

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PENTRAXİN 3 DÜZEYLERİ VE
METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUHAMMED KIZILGÜL

İSTANBUL – 2012

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PENTRAXİN 3 DÜZEYLERİ VE
METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUHAMMED KIZILGÜL

Danışman

Doç. Dr. MEHMET UZUNLULU

İSTANBUL – 2012

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bakış açımın gelişmesinde sonsuz katkısı olan, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman desteğini gördüğüm, değerli hocalarım Dr.Yavuz Eryılmaz, Prof. Dr. Aytekin Ođuz, Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu, Doç. Dr. İlyas Tuncer'e,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyim kazanmamda sonsuz emeği olan, her an desteğini yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Aysun Semerci'ye,

Sağladığı olanaklar ile uzmanlık eğitimimi başarıyla sürdürmemi sağlayan hastane başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş'a,

Eğitimim süresince aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum tüm uzman, asistan, servis hemşire ve hastane çalışanları arkadaşlarıma,

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim çok değerli annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkür ederim..

Dr. Muhammed Kızılgöl

KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatizma Cemiyeti
ATP III	: Adult Treatment Panel III (Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli 3)
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
CRP	: C-reaktif protein
DMARD	: Hastalık modifiye edici ilaçlar
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HOMA-IR	: Homeostatic model assessment-Insulin resistance
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabet Federation)
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MetS	: Metabolik Sendrom
NCEP	: National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Program)
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
Pentraxin 3	: PTX3
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
TNF- α	:Tümör nekroz faktör alfa
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VKİ	: Vücut kütle indeksi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	
PENTRAXİN 3	
METABOLİK SENDROM	
ROMATOİD ARTRİT	
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	
BULGULAR	
TARTIŞMA	
SONUÇ	
KAYNAKLAR	
EKLER	
TEZ ONAY SAYFASI.....	

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1 : İnsan hücrelerinden sitokinler aracılığı ile Pentraxin 3 üretimi

Tablo 2: ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 3: WHO Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 4: IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 5: ACR 1987 revize edilmiş RA kriterleri

Tablo 6: 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/
European League Against Rheumatism) Romatoid artrit klasifikasyonu

Tablo 7: Grupların demografik özellikleri

Tablo 8: Grupların antropometrik özellikleri

Tablo 9: Grupların biyokimyasal özellikleri

Tablo 10: Anlamlı bulunan parametrelerin Post Hoc sonuçları

Tablo 11: Tüm olgulardaki PTX 3 İle Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: PTX 3 ün moleküler özellikleri

Şekil 2: PTX3'ün lokal üretimi ve defans ve enflamasyonu

Şekil 3: PTX 3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı



ÖZET

Amaç: Pentraxin (PTX) 3 kronik inflamasyonla ilişkili olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda yüksek bulunduğu bildirilen bir akut faz proteindir. Metabolik sendrom (MetS) kronik inflamasyonla karakterize bir durumdur. Bu çalışmada MetS'lu hastalarda kronik inflamasyonla ilişkili olarak PTX3 düzeylerinin yüksek bulunabileceği hipotezi test edilmiştir. Bu amaçla MetS'lu hastalardaki PTX3 düzeyleri kronik inflamasyonla ilişkili olarak PTX3 düzeylerinin yüksek olması beklenen romatoid artritli (RA) hastalarla ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılmış ve PTX3'ün metabolik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 20 yaş ve üzeri toplam 82 non-diyabetik olgu alındı. Hasta grubu IDF tanımlamasına göre MetS'u olan 27 olgudan (7 erkek, 20 kadın, ortalama yaş 47.70 ± 8.92) oluştu. İki kontrol grubu alındı. Birinci kontrol grubu 28 kişiden oluşan romatoid artritli olan hastalıklı kontrol olgularından (5 erkek, 23 kadın, ortalama yaş 45.93 ± 13.18), ikinci kontrol grubu 27 kişiden oluşan sağlıklı kontrol olgularından (7 erkek, 20 kadın ortalama yaş 46.18 ± 9.27) oluştu. Gruplar demografik, antropometrik, biyokimyasal verilerine ve serum PTX3 düzeylerine göre karşılaştırıldı. Pentraxin 3 ve kardiyometabolik parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon analizi yapıldı. PTX3 Human Pentraxin-3/TSG-14 kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Ortalama serum PTX3 düzeyleri hasta, hastalıklı kontrol ve sağlıklı kontrol gruplarında sırasıyla $0,73 \pm 0,53$ ng/ml, $0,70 \pm 0,67$ ng/ml ve $0,78 \pm 0,65$ ng/ml idi. Gruplar arası PTX3 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). PTX 3 ile kardiyometabolik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ($p > 0.05$)

Sonuç: Bu bulgular kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak PTX3 düzeylerinin, MetS'lu hastalarda yüksek bulunabileceği hipotezini desteklemedi.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, romatoid artrit, pentraxin 3

ABSTRACT

Background: Pentraxin (PTX) 3 is an acute phase protein which is reported to be elevated in atherosclerotic cardiovascular disorders related to chronic inflammation. Metabolic Syndrome (MetS) is a condition characterized by chronic inflammation. In this study, whether PTX3 levels related to chronic inflammation are high in MetS patients is questioned. For this purpose, PTX 3 levels of MetS patients are compared to healthy subjects and Rheumatoid Arthritis (RA) patients in whom PTX3 levels are expected to be high in relation to chronic inflammation and the relation of PTX3 with metabolic parameters were investigated.

Material and Methods: A total of 82 non-diabetic subjects, aged 20 years and older were recruited for the study. Patient group consisted of 27 persons (7 male, 20 female, mean age 47.70 +/- 8.92) who had MetS according to the definition of IDF. There were two control groups. In the first control group, there were 28 rheumatoid arthritis patients (5 male, 23 female, mean age 45.93 +/- 13.18) whereas the second control group composed of 27 healthy subjects (7 male, 20 female, mean age 46.18 +/- 9.27) These groups were compared according to demographic, anthropometric, biochemical data and serum PTX3 levels. Correlation analysis was performed to identify the association between PTX3 and cardiometabolic parameters. PTX3 was measured with ELISA using Human Pentraxin-3/TSG-14 kit.

Results: Mean serum PTX3 levels were 0.73 +/- 0.53 ng/ml, 0.70 +/- 0.67 ng/ml and 0.78 +/- 0.65 ng/ml in MetS patients, RA patients and healthy subjects, respectively. PTX3 levels were not significantly different in between patient groups ($p > 0.05$). There were no significant correlation between PTX3 and cardiometabolic parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: The findings of this study did not support the hypothesis that PTX3 level as a marker of chronic inflammation might be elevated in MetS patients.

Key words: Metabolic syndrome, rheumatoid arthritis, pentraxin 3

GİRİŞ VE AMAÇ

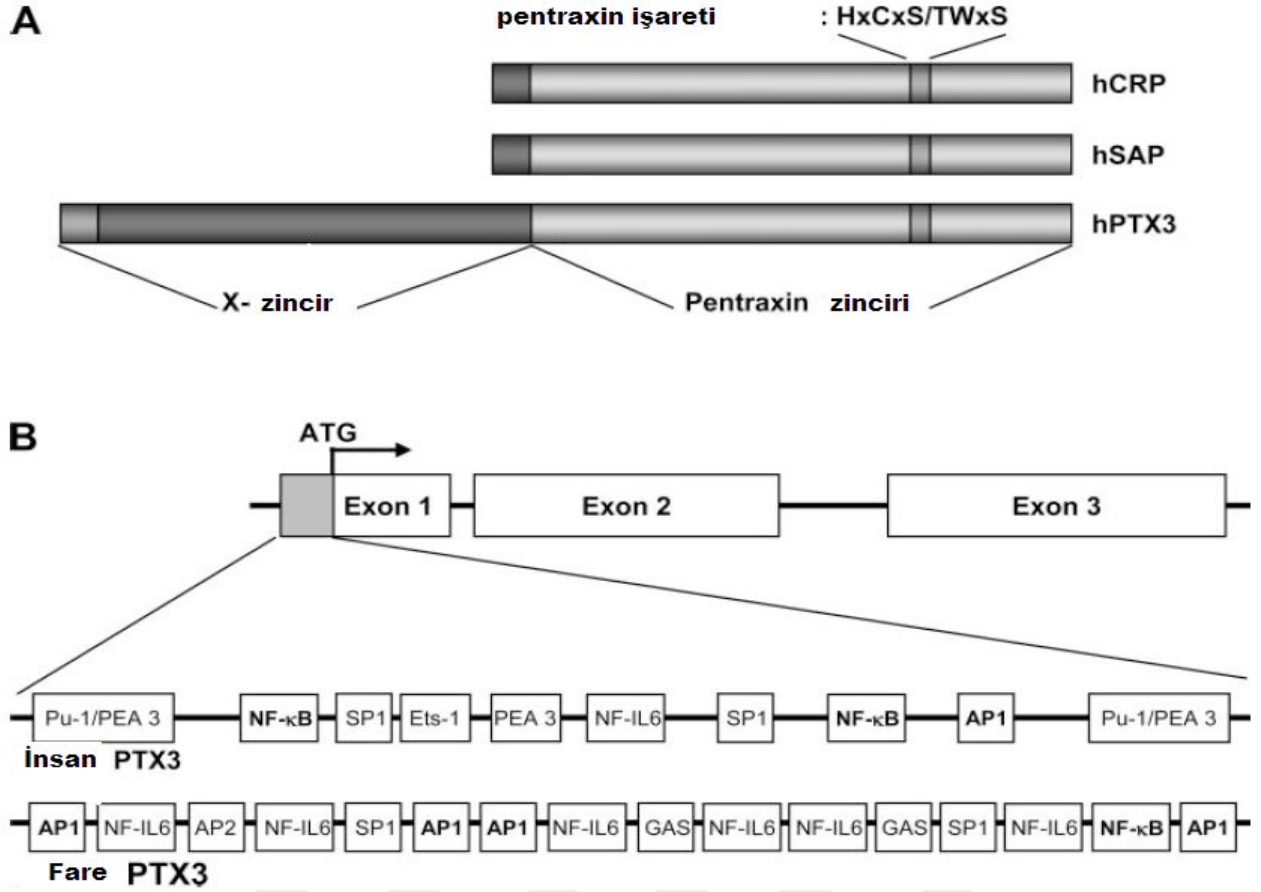
Metabolik Sendrom (MetS) abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumlardan oluşan bir kardiyovasküler risk faktörleri kümelenmesidir ve tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörüdür [1]. MetS'un kronik düşük dereceli inflamasyonla karakterize olduğu ve bu süreçte abdominal yağ dokudan salgılanan C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin rolü olduğu düşünülmektedir [2]. Pentraxin 3 (PTX3) siklik multimerik yapı ile karakterize multifonksiyonel proteinlerin bir kompleks süperail üyesidir. Pentraxin ailesi, kısa pentraxinler olan CRP ve serum amyloid protein (SAP) ile uzun pentraxin olan PTX3'ten oluşmaktadır. PTX3 insanlarda ve farelerde bir akut faz proteinidir ve inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda plazmada hızla yükselir [3]. PTX3 dentritik hücreler, mononükleer fagositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, adipositler, sinoviyal hücreler, kondrositler renal ve alveolar epitel hücrelerde üretilir [4]. PTX3 düzeyleri sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, septik şok , kronik renal yetersizlik , myokardiyal enfarktüsü, kalp yetmezliği, aterosklerosis, vaskulit, akciğer enfeksiyonu, akut akciğer hasarı, akciğer kanseri, eklampsi, romatoid artrit (RA) ve psoriasis'de yüksek olarak tespit edilmiştir [5,6,7].

KVH'ı olanlarda dolaşan pentraxin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmekte ve genel popülasyonda KVH için tahmin ettirici faktör olarak değerlendirilebileceği öne sürülmektedir [8]. Bu çalışmada MetS'lu hastalarda kronik inflamasyonla ilişkili olarak PTX3 düzeylerinin yüksek bulunabileceği hipotezi test edilmiştir. Bu amaçla MetS'lu hastalardaki PTX3 düzeyleri kronik inflamasyonla karakterize olan ve PTX3 düzeylerinin zaten yüksek olması beklenen RA'lı hastalarla ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılmış ve PTX3'ün metabolik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.PENTRAXİN 3

PTX3 siklik multimerik yapı ile karakterize multifonksiyonel proteinlerin bir kompleks süperaile üyesidir [3]. Pentraxin ailesi, kısa pentraxinler olan CRP ve SAP ile uzun pentraxin olan PTX3'ten oluşmaktadır. PTX3'e ek olarak insanda bulunan diğer uzun pentraxinler PTX4, nöronal pentraxin 1, nöronal pentraxin 2 ve nöronal pentraxin reseptörüdür. PTX3 ilk defa endotel hücrelerinin interleukin-1 (IL-1) ile uyarılabilir geninde veya fibroblastların tumor nekrozis faktör (TNF-a) uyarılabilir geninde üretilmiştir. Kısa ve uzun pentraxinler akut faz reaktanlarıdır ve doğal immunité ve enflamasyonda rol alırlar. Kısa pentraxinlerin (CRP ve SAP) üretimi IL-6 stimölasyonu ile karaciğerden olurken PTX3 gen ve ekspresyonu IL-1b ve TNF-a stimölasyonu ile çeşitli hücrelerde olur Uzun pentraxinlerin karboksil zincirleri yüksek benzerlik gösterir bunun yanında uzun pentraxinler daha uzun amino terminaline ve buna bağılı olarak daha yüksek moleköler ağırlığa sahiptirler. PTX3 geni 3q 24-28 kromomunda bulunmaktadır ve 381 aminoasit kodlayıcı 3 ekzondan oluşmaktadır [5]. Doğal immunitenin bir üyesi olarak esas görevleri mikrobiyal patojenleri tanımak, komplemanı aktive etmek ve patojenlerin fagositler tarafından alımını stimüle etmektir. PTX3 42 kd ağırlığında bir proteindir ve multimer formasyonu için disölfid bağılı gerekmektedir. İnsanlarda PTX3 düzeyleri tespit edilemeyen değerdan 200-800 ng/ml'ye (ciddi enfeksiyonlar, otoimmün ve dejeneratif durumlar) kadar değışebilmektedir [9].



Şekil 1: PTX 3 ün moleküler özellikleri. A: PTX3'ün kısa pentraxinlerle karşılaştırılması. B:İnsan PTX3 geni 3 ekzon olarak organize edilmiştir ve kromozom 3q24-28' un sentetik bölümünde yer almaktadır [5].

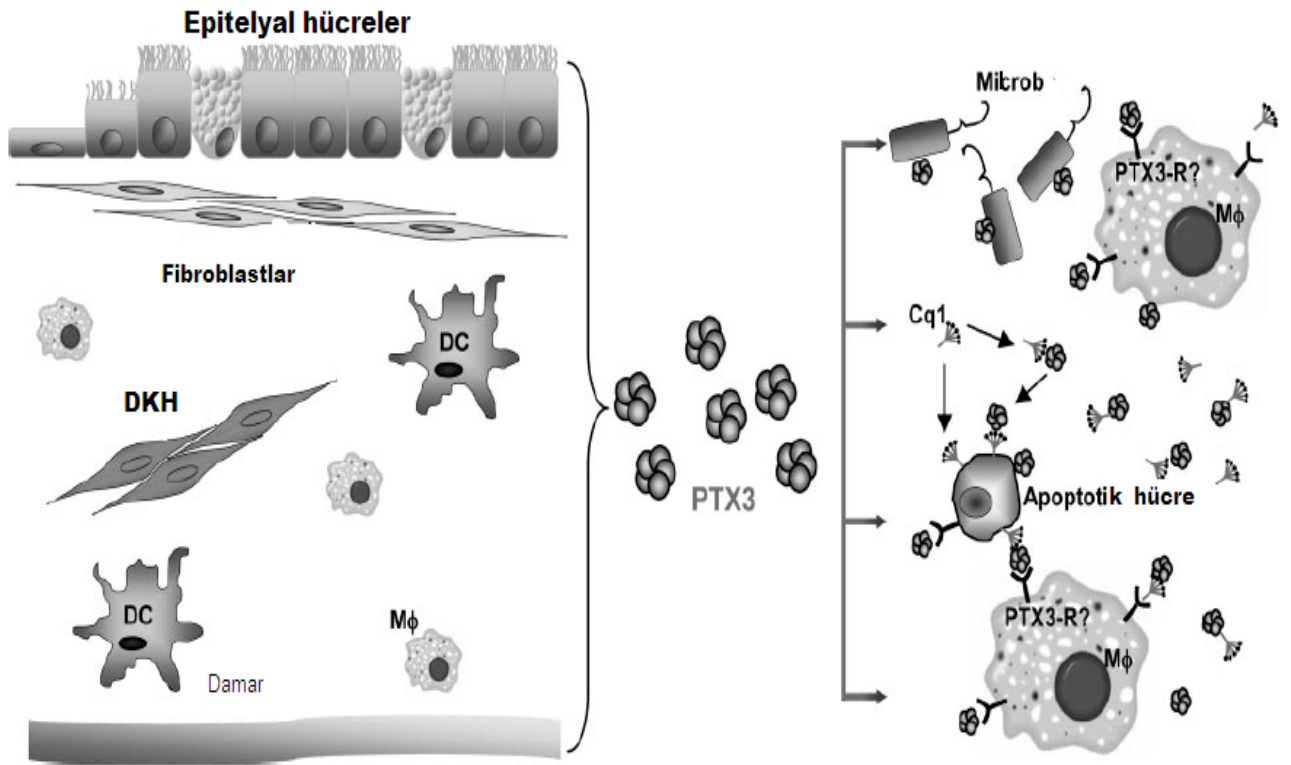
PTX3 dentritik hücreler, mononükleer fagositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, adipositler, sinoviyal hücreler, kondrositler, renal ve alveolar epitel hücrelerde de üretildiği gösterilmiştir [10].

	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IFN- γ
Fibroblast				
FS-4 hücresi	+	+		
Fibrosarcoma hücresi 8387	+	+	X	X
Normal fibroblast	+	+	X	X
Endotelial hücre				
İnsan umbilikal ven endotelial hücresi	+	+	X	X
Epitelial hücre				
A549 hücresi	+	+		
Primer tip 2 epitel hücresi	+	+		
BEAS-2B hücresi	+	+		
Primer küçük havayolu epitel h.	+	+		
Proksimal renal tübüler epitel h.	+	+	X	
Hepatik hücreler				
Hepatoma hücresi (Hep3B)	+	+	X	X
Lökositler				
Monositler	+	+	X	inhibitör
Myeloid dentritik hücreler				

PTX3, pentraxin 3; + , Stimulatör; X, yanıt yok.

Tablo 1: İnsan hücrelerinden sitokinler aracılığı ile PTX3 üretimi [5].

Monositler, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerde çeşitli mikrobiyal parçalara bağlı olarak PTX3 üretimi indüklenmektedir. Farelerin çeşitli organlarında özellikle de iskelet ve kalp kasının vasküler endotelyumunda PTX3 geni in vivo olarak lipopolisakkaritler tarafından indüklenebilmektedir [5]



Şekil 2: PTX3'ün lokal üretimi ve defans ve enflamasyonu. PTX3 epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri(DKH), makrofajlar(mΦ) ve monosit kaynaklı dentitik hücrler(DC)'i kapsayan çeşitli hücrelerde üretilmektedir.PTX3 selektif olarak patojenlere(mantar, bakteri ve virüsler), C1q ve apoptotik hücrelere selektif olarak bağlanır [5].

PTX3 düzeyleri sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, septik şok , kronik renal yetersizlik , myokardiyal enfarktüsü, kalp yetmezliği, aterosklerosis, vaskulit, akciğer enfeksiyonu, akut akciğer hasarı, akciğer kanseri, eklampsi, romatoid artrit (RA) ve psoriasis'de yüksek olarak tespit edilmiştir [5,6,7].

Protipik doku PTX3'ü geç apoptotik polimorfonukleer lökositlerin, makrofajlar tarafından apoptozunu inhibe eder. PTX3 inflamasyon bölgesinde lokal olarak üretilmektedir. Vaskülitli olan hastalarda serum PTX3 düzeyleri, CRP ile korrelasyon göstermediğinden, küçük damar vaskulitinde hastalık aktivitesinin bağımsız bir labaratuvar göstergesidir [11].

PTX3 lökositoklastik infiltratların dermal bölgelerinde endotelial hücreler tarafından kuvvetli bir şekilde üretilmektedir [12].

PTX3 mantarlar, bakteriler ve viral enfeksiyonlarda konak savunmasında önemli rol oynarlar. Buna rağmen PTX3'ün ciddi enfeksiyonlar, kalıcı doku hasarı , mekanik ventilasyon gibi durumlara bağlı haddinden fazla üretimi aşırı enflamasyona bağlı akut akciğer hasarı/ akut respiratuvar stres sendromuna neden olabilmektedir [5].

PTX3 evre 5 kronik böbrek hastalığında artmaktadır. PTX3 düzeylerinin evre 1 diabetik kronik böbrek hastalığı olan hastalarda CRP'den bağımsız olarak endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin kullanımı anlamlı şekilde PTX3, hsCRP ve üriner protein atılımını normale getirmiştir [13]. Suliman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KVH'ı ve protein enerji malnutrisyonu olan hemodializ hastalarında PTX 3 düzeylerinin yüksek olduğu ve aynı zamanda komorbiditeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [7].

İnsan kumulus hücreleri PTX3 ekspresyonu göstermektedir ve insan kumulus matrixinde bulunan PTX3 proteini bu molekülün insan kadın fertilitesinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Fertil oositlerin kumulus hücrelerinde daha yüksek oranda PTX3 mRNA olması PTX3'ün oosit kalitesinde bir markır olabileceğini göstermiştir. PTX3'ün preeklampside yükseldiği bilinmektedir. Bu bulgular gelecekte PTX3'ün insan fertilitesinde ve gebelikteki potansiyelini araştırmak açısından önemlidir [3].

Pentraxin ailesinin üyeleri otoimmün olaylarda koruyucu etkisi olduğu düşünülen moleküllerdir . Pentraxinler oxideLDL gibi modifiye proteinlerle etkileşime girerek plaktaki köpük hücre oluşumuna yol açan mekanizmalarla aterogenez progresyonuna aktif olarak katılırlar ve klasik kompleman kaskadını aktive ederler. KVH'ı olanlarda dolaşan pentraxin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmekte ve genel popülasyonda KVH için tahmin ettirici faktör olarak değerlendirilebileceği öne sürülmektedir. Çalışmalarda insan aortasının immnuohistokimyasal incelemelerinde aterosklerotik plaklarda CRP,SAP ve PTX3 ekspresyonu gösterilmiştir [9].

Bir çalışmada serum PTX3 ün akut myokard enfarktüsünde erken bir gösterge olduğu ve serum PTX3 düzeyleriyle CRP düzeylerinin korrelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Son çalışmalarda PTX3 ün sadece miyosit hasarının irreversibl bir erken göstergesi değil aynı zamanda akut myokard enfarktüslü hastalarda prognostik bir marker olduğu belirtilmiştir. PTX3 düzeyleri myokard enfarktüsü geçiren hastalarda yoğun bakım ünitesine yatırıldıktan yaklaşık 7.5 saat sonra pik yaparken CRP düzeyleri 24 saat sonra pik yapmaktadır [14]. PTX3'ten yoksun fareler ile normal fareler üzerinde yapılan bir araştırmada PTX3'ün

eksikliği aterosklerozlu farelerde vasküler lezyonların ve enflamasyonun arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan PTX3'ün ateroprotektif etki göstererek kardiyoprotektif fonksiyonun olduğu tezini desteklemektedir [15]. PTX3 kalp yetmezliği olan hastalarda ters klinik sonuçlar için bir öngördürücüdür. PTX3 normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (NEFKY) olan hastaların koroner dolaşımında üretilmektedir. PTX3 sol ventrikül diastolik disfonksiyonu olan ve kalp yetmezliği olmayan hastalarda yüksektir. PTX3 NEFYK olan hastalarda anlamlı derecede yüksektir. PTX3 NEFKY'si olan hastalarda önemli bir inflamatuvar markır olabilir [16].

PTX3 ve CRP nin genel popülasyonda tromboz ve aterogenezin markerları olarak rol oynadıkları belirtilmiştir. Polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositoz (ET) hastalarında geç yaşta tanı konulması ve önceden geçirilmiş tromboz atağı kardiyovasküler olaylar için risk faktörüdür. PV veya ET olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlarla hsCRP ve PTX3 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada major tromboz riski en yüksek hsCRP ve en düşük PTX3 düzeylerinin olduğu grupta en yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durum PTX 3'ün inflamasyonda düzenleyici rolü alan ve antitrombotik etki gösteren aktif lökositlerden salgılanmasıyla açıklanmaktadır. Bu protektif etki PTX3'ün aktive endotel hücrelerinin ve plateletlerin üzerindeki p-selektine bağlanarak enflamasyon bölgesinde nötrofil toplanmasının zayıflamasıyla oluşmaktadır. Bu da PTX3'ün CRP'nin trombotik etkisini antagonize ederek vasküler enflamasyonu azalttığını göstermektedir [17].

Endotelyal hücrelerde PTX3 ekspresyonu çeşitli inflamatuvar mediatörlere bağlı artmaktadır. PTX3 düzeyleri sepsisli hastalarda artmaktadır ve APACHE II skoru ile ilişkilidir. PTX3 genleriyle indüklenen fareler lipopolisakkarid ile indüklenen endotoksik şok ve polimikrobiyal sepsise karşı daha rezistandırlar [18].

Obezite ve MetS kronik inflamatuvar durumlar olarak düşünülmektedir. MetS artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. CRP düzeyleri obez hastalarda artmıştır ve kardiyovasküler riskler için bir öngörücüdür. Ogawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezite yada metabolik sendromu bulunan erkeklerde PTX3 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük, CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Mevcut kanıtlar PTX3'ün doku koruyucu ve antiprotektif rollerinin olduğunu göstermektedir. PTX3 klasik kompleman yolunu inhibe etmektedir. Bu bulgular obez yada metabolik sendromlu hastalarda düşük PTX3 düzeylerinin kronik enflamasyonu ve aterosklerozu hızlandırdığını göstermek [19]. Zanetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik aterosklerozu olan MetS'lu hastalarda PTX3 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada artmış PTX3 düzeyleri düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur [20]. İnsan

umbilikal ven ve aortik endotelyal hücrelerde PTX3 ekspresyonu yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) tarafından uyarılmaktadır. Bu obez yada metabolik sendromlu bireylerde düşük HDL-K'ün düşük PTX3 düzeylerinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir [21]. İki çalışmanın sonuçları birbiriyle örtüşmemektedir.

RA'lı hastaların eklem sıvılarında osteoartritli hastalara göre daha yüksek düzeylerde immünreaktif PTX3 bulunmaktadır ve hastaların sinovial dokusunda bulunan endotelyal hücreler ve sinovisitler immünohistokimyasal olarak PTX3 ile pozitif boyanmaktadır [22].

Küçük damar vaskülitleri damar duvarında enflamatuvar hasar ile karakterizedir. Hastaların çoğunda vaskülitin aktif ve sessiz dönemleri olur. Hastalık aktivitesini ölçmek için eritsroist sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP düzeylerindeki değişikliklere bakılır. Fakat ESR ve CRP relapsın erken dönemlerinde yükselmeyebilir. Diğer taraftan başka nedenlere bağlı olarakta yükselebilirler. PTX3 düzeyleri tedavisiz vaskülitelerde yüksek olarak tespit edilmiştir. Tedavi alanlarda aktif hastalığı olanlara göre daha düşük kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Steroid ve immüsupresif tedavisinin PTX3 üretimini tetikleyen IL-1 β ve TNF α üretimi üzerine etkileri vardır. Bu durum antiinflamatuvar/immüsupresif tedavinin PTX3 üretimini indükleyen sinyalleri kontrol ettiğini desteklemektedir. Sonuç olarak PTX3 düzeyleri hastalık aktivitesiyle ve tedaviye yanıtla ilişkilidir. Bu çalışmada PTX3'ün sistemik vaskülitin bir markırı olabileceği gösterilmiştir. Aktif vaskülitli olan hastaların deri biyopsilerinde endotelyal hücrelerin PTX3 ekspresyonu gösterilmiştir. Aktif sistemik lupus eritamosuzu ve aktif RA'sı olan hastalarda PTX3 düzeyleri sessiz hastalığı olanlara göre daha yüksektir [11].

Takayasu arteriti çoğunlukla aort ve ana dallarını etkileyen kronik bir vaskülitir. CRP ve ESR genel olarak hastalık aktivitesini göstermek için kullanılmaktadır. Fakat bazı hastalarda inflamatuvar semptomlar olmasına rağmen CRP düzeylerinde anlamlı yükseklik olmamaktadır. Aynı zamanda steroid ve immüsupresif tedavi alanlarda hastalık rekürsini tespit etmek zordur. Yapılan bir çalışmada Takayasu arteriti olanlarda PTX3 düzeylerinin prednizolondan etkilenmediği ve hastalık aktivitesini göstermede CRP' den daha iyi olduğu belirtilmiştir [23].

2.METABOLİK SENDROM

1.Tanım ve Epidemiyoloji

MetS abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumlardan oluşan bir kardiyovasküler risk faktörleri kümelenmesidir. Buna ek olarak bu sendrom tip 2 diyabet ve aterosklerotik KVVH için major bir risk faktörüdür [2]. 1988 yılında Reaven dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi gibi risk faktörlerinin kümелendiği artmış KVVH risk ile ilişkili Sendrom X'i tanımlamıştır. Reaven ve sonraki araştırmacılar altta yatan nedeninin insülin direnci olduğunu düşünmüşlerdir.İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları , ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de rol alan diğer faktörler arasındadır [24]. Son yıllarda bu sendrom için daha çok metabolik değişiklikleri yansıttığı için 'metabolik sendrom' terimi yaygın olarak kullanılmaktadır. MetS KVVH ve tip 2 diabetes mellitus'un yanında polikistik over sendromu, hepatosteatoz, kolesterol safra taşları, astım, uyku bozuklukları ve bazı kanser formlarına yatkınlıkta mevcuttur [2].

MetS sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 olarak bulunmuş, MetS sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır [25]. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MetS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada MetS sıklığı kadınlarda

%41.1, erkeklerde %28.8 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bel çevresi sınırları erkeklerde 102cm, kadınlarda 88cm olarak yapılan değerlendirmede elde edilen verilere dayanmaktadır. Bugün kabul edilen 94-88 cm sınırları kabul edildiğinde oran daha da yükselmektedir [26]. Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasında; kardiyovasküler riski öngörmeye erkekler için 95 cm, kadınlar için 91 cm’lik bel çevresi değerlerinin uygun olacağı belirtilmiş, öte yandan yeni gelişen tip 2 diyabet ile koroner kalp hastalığını öngörmeye bel çevresinin IDF (International Diabet Federation) ile (≥ 94 cm) benzer şekilde erkeklerde ≥ 95 cm olarak değiştirilmesi önerilirken kadınlarda ATP III (Adult Treatment Panel III)’ ün önerdiği ≥ 88 cm sınır değerinin aynı kalması benimsenmiştir [27]. Onat ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise bel çevresi ≥ 83 cm (kadınlarda) düzeylerinde kardiyovasküler risk artışının başladığı gösterilmiştir [28]. Uzunlulu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada Türk erişkin kadın ve erkeklerde kardiyometabolik riski öngörmeye HOMA-IR (Homeostatic model assessment-Insulin resistance) ile belirlenen insülin direncini en iyi predikte edebilecek bel çevresi sınır değerlerinin kadınlarda 83 cm ve erkeklerde 93 cm olduğu tespit edilmiştir [29]. Bu bulgular Onat ve ark. verileri ile uyumlu olarak Türk erişkin kadınlarda bel çevresinin ≥ 83 cm olmasının kardiyometabolik riski yeterince predikte edebileceğini, öte yandan erkekler için IDF’in önerdiği bel çevresi ≥ 94 cm değerinin şimdilik uygun bir sınır değer olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir [30]. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological Study) Türkiye verilerine göre, MetS sıklığı, ATP III’ ün önerdiği bel çevresi kriterlerine göre %35.8, IDF’in önerdiği bel çevresi kriterlerine göre %42.7 olarak saptanmıştır [31].

2. Metabolik sendrom komponentleri

ATP III metabolik sendromun KVH’a yol açan 6 komponentini tanımlamıştır [2].

- ✓ Abdominal obezite
- ✓ Aterojenik dislipidemi
- ✓ Artmış kan basıncı
- ✓ İnsülin rezistansı±glukoz intoleransı
- ✓ Proinflamatuvar durum
- ✓ Protrombotik durum

Abdominal obezite metabolik sendrom ile en güçlü ilişki gösteren obezite formudur. Klinik olarak artmış bel çevresi ile prezente olur [2].

Aterojenik dislipidemi rutin lipoprotein analizinde artmış trigliserid ve düşük HDL-K konsantrasyonları ile tanımlanır. Daha detaylı analiz artmış lipoprotein artıkları, artmış apolipoprotein B, küçük LDL partikülleri ve küçük HDL partiküllerini gösterir. İnsülin direncinin varlığında, hormona duyarlı lipazın inhibisyonu azalır ve adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asidi akışı artar. Yağ asitleri karaciğerde VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) üretimini arttırır. Adipoz doku ve kaslarda, insülinin tetiklediği lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak VLDL'nin periferik olarak parçalanması da azalır. VLDL'nin karaciğerden out putunun artması postprandiyal dönemde de devam eder ve lipoprotein lipaz için, şilomikronlarda taşınan trigliserid ile rekabete girer. Sonuçta trigliseridden (TG) zengin lipoproteinlerde birikme olur. Sonuç olarak hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü ve küçük yoğun LDL-K artışı aterojenik dislipidemi olarak adlandırılır. Söz konusu lipid bozuklukları ileri derecede aterojeniktir ve erken KVH için önemli bir risk oluşturmaktadır [32].

Artmış kan basıncı obezite ile kuvvetle ilişkilidir ve insülin rezistansı olan bireylerde daha sık görülür. Hipertansiyon metabolik risk faktörlerinden bir olarak görülmektedir. Buna rağmen bazı araştırmacılar diğer MetS komponentlerine göre hipertansiyonun daha az metabolik olduğunu düşünmektedirler. Hipertansiyon multifaktöryel bir orjine sahiptir [2].

İnsülin direnci MetS'u olan insanların çoğunluğunda mevcuttur. Obezlerin %85'inde insülin direnci bulunur. Fiziksel inaktivite glukozun hücre tarafından alınmasını sağlayan GLUT-4 düzeylerinin azalmasına yol açar. Egzersiz eksikliği serbest yağ asitlerinin kanda artmasına visseral yağ dokusunun artmasıyla beraber insülin direncinin etiyolojisinde rol oynar . Güçlü bir şekilde diğer metabolik risk faktörleri ile birliktelik gösterir ve kardiyovasküler risk ile orantılıdır. ATP III insülin direncini acil risk faktörü olarak sınıflamaktadır. Hastalardaki uzun süreli insülin direnci başka bir acil risk faktörü olan glukoz intoleransı olarak kendini göstermektedir. Glukoz intoleransı diabet seviyesinde hiperglisemi düzeyine geldiğinde ise KVH için major, bağımsız bir risk faktörü olmaktadır [33].

Proinflamatuvar durum MetS'lu hastalarda çoğunlukla bulunan klinik olarak artmış CRP düzeyleri ile tanımlanmaktadır. CRP artışında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bunlarda bir tanesi olan obezitede aşırı adipoz dokudan salınan inflamatuvar sitokinler CRP düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır [33].

Protrombotik durum MetS ile birliktelik gösterir ve artmış plazma plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve fibrinojen ile karakterizedir. Fibrinojen CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve yüksek sitokin durumuna yanıt olarak yükselir. Bu yüzden protrombotik ve proinflamatuvar durumlar metabolik olarak bağlantılıdır [33].

Tablo 2: ATP III MetS tanı kriterleri [2]

1. Abdominal obezite (bel çevresi) Erkek için > 102 cm Kadın için > 88 cm
2. Serum trigliseridi ≥ 150 mg/dl
3. HDL kolesterol Erkek için < 40 mg/dl Kadın için < 50 mg/dl
4. Kan basıncı $\geq 130 / 85$ mmHg
5. Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl

¹Tanı için bu 5 kriterden 3'ünün olması yeterlidir.

Tablo 3: WHO MetS tanı kriterleri

1. Hiperinsülinemik öglisemik klemp ile ölçümde insülin direnci (glukoz kullanımı normalden %25 daha düşük)
2. BGT (Oral glukoz tolerans testinde (OGTT), 2.saatte kan şekeri ≥ 140 mg/dl)
3. BAG (Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl)
4. Tip 2 diabetes
Bunlardan mutlaka birisi ve aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası
1. Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg
2. Trigliserid ≥ 150 mg/dl
3. HDL kolesterol Erkek için < 35 mg/dl Kadın için < 39 mg/dl
4. BMI > 30 kg/m ² ve/veya Bel/kalça oranı Erkek için > 0.90 Kadın için > 0.80
5. Mikroalbuminüri > 20 mg/dk yada albumin/kreatinin ≥ 30 mg/g

Tablo 4- IDF MetS tanı kriterleri^a [33]

1. Abdominal obezite (bel çevresi) Avrupa toplumunda erkek ≥ 94 cm kadın ≥ 80 cm Diğer toplumlarda etnik gruba spesifik bel çevresi değerleri
2. Serum trigliseridi ≥ 150 mg/dl yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi alıyor olması
3. HDL kolesterol Erkek için < 40 mg/dl Kadın için < 50 mg/dl yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi alıyor olması
4. Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg yada sntihipertansif tedavi alıyor olması
5. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl yada önceden tanı almış tip 2 diyabet

^a(1.kriter ile beraber diğer 4 kriterden 2 tanesinin olması tanıyı koydurur)

3.Patogenez

MetS'da 3 tane potansiyel etiyoloji kategori vardır; Obezite ve adipoz dokunun bozuklukları, insülin resistansı ve bağımsız faktörler kümesi (hepatik, vasküler ve immunolojik orjinli moleküller). Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşın direnç olarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bazı bireylerde insülin direncine genetik olarak bir yatkınlık bulunur. Bu kişilerde yaşam tarzı bozukluğu, fiziksel inaktivite, dengesiz ve aşırı beslenme insülin direncini aşık hale getirir ve sonuçta MetS oluşur [33]. Yaşlanma, proinflamatuvar durum ve hormonal değişiklikler de diğer katkıda bulunan faktörler olarak gösterilmektedir [2].

4.Tedavi önerileri

MetS tanısı konulduktan sonra amaç agresif biçimde kardiyosküler ve tip 2 diyabet riskini azaltmaktır. Hastalarda tam kardiyovasküler risk sınıflaması yapılmalıdır.

- **Primer yaklaşım**

IDF MetS için primer yaklaşım sağlıklı yaşam tarzı değişikliğini önermektedir [33].

- Orta kalori kısıtlaması(ilk yıl vücut ağırlığının %5-10 azalmasını sağlamak)
- Fiziksel aktivitede orta düzeyde artış
- Diet içeriğinde değişiklik

Fin ve Amerikan diyabet önleme çalışmalarında genelde obez olan glukoz intoleranslı yüksek riskli bireylerde küçük kilo kayıplarının belirgin klinik faydaları olduğu gösterilmiştir. Beslenme tedavisinde, doymuş yağlar, trans yağ asitleri, kolesterol ve basit karbonhidratların az alınması, meyve, sebze ve kepekli tahıl tüketiminin arttırılması da yer alır. Kilo kaybı en iyi, düzenli egzersiz uygulanırsa (örneğin günde en az 30 dakika süreyle orta düzeyde fiziksel aktivite) uzun süre korunur [33].

- **Sekonder yaklaşım**

Hayat tarzı değişikliklerinin yeterli olmadığı ve KVH için yüksek riskli olduğu düşünülen metabolik sendromlu hastalarda ilaç tedavisi gereklidir. Tablo 4'te tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

Aterojenik dislipidemi

Tedavinin primer amacı:

- TG'yi düşürmek (aynı zamanda ApoB ve non-HDL kolesterolü düşürmek)
- HDL-K'ü yükseltmek
- LDL-K'ü düşürmek

Tedavi seçenekleri

- Fibratlar (PPAR alfa agonistleri) MetS'da aterojenik dislipideminin tüm komponentlerini düzelterek KVH riskini azaltırlar. VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) çalışmasında fibratla HDL-K düzeylerinin yükseltildiği ve yüksek HDL-K ve düşük LDL-K düzeylerinin major koroner olayların sıklığını azalttığı gösterilmiştir [33].
- Statinler tüm ApoB içeren lipoproteinleri ve LDL-K ile non-HDL-K'ü azaltırlar. Çeşitli çalışmalar statin tedavisinin başarılı olduğunu göstermiştir [33].
- Fibrat ve statin kombinasyonu kullanılabilir fakat yan etkilerle komplike olabilir.

Artmış kan basıncı

- Kategorik hipertansiyon (KB $\geq 140/ \geq 90$) JNC 7 (Joint National Committee) önerilerine göre tedavi edilmelidir.
- Diabeti olan hastalarda antihipertansif tedavi KB $\geq 130/ \geq 80$ olduğunda başlanmalıdır .
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör bloke edici ajanların bazı çalışmalarda diabetli hastalarda daha avantajlı olduğu tespit edilmiştir. Fakat çalışmaların çoğunluğunda bu etkinin belirli bir ilaç grubuna ait olmadığı, kan basıncının düşürülmesine bağlı olduğunu desteklemektedir.
- MetS'lu hastalarda belirli ajanlar önerilmemektedir. MetS'lu hastalarda yeni ortaya çıkan diyabet insidansı ve vücut ağırlığı, insülin duyarlılığı ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle beta blokerlar kullanılmamalıdır. Bu etkiler karvedilol ve nebivolol gibi yeni vazodilatör beta blokerlarla daha az belirgindir veya hiç görülmez . Diabetojenik ve diğer dismetabolik etkileri nedeniyle tiazid diüretikler ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır. [33].

İnsülin direnci ve hiperglisemi

Mets'lu bireylerde insülin direncinin azaltılmasının tip 2 diyabet gelişimini ve KVH riskini azalttığı düşünülmektedir. Diyabet önleme çalışmasında prediabetli hastalarda metformin tedavisinin diabet gelişimini önlediği tespit edilmiştir. Son zamanlarda

glitazonlarla yapılan çalışmalarda insülin direnci ve BGT (Bozulmuş glukoz toleransı) olan hastalarda tip 2 diyabetin geciktirildiği veya önlediği gösterilmiştir. Aynı şekilde BGT'si olan hastalarda akarboz ve orlistat'ın aynı etkiği gösterdiği tespit edilmiştir. Henüz glitazonların Mets'lu, BGT'li yada diyabetli hastalarda KVH riskini azalttığına dair veri yoktur. Endojen kanabinoid reseptörlerine yönelik olan rimonobant ile yapılan çalışmalarda kilo kaybı ve metabolik parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür. Ancak psikiyatrik yan etkileri nedeniyle bu ilaç klinik kullanımdan geri çekilmiştir.

Protrombotik durum

Mevcut kılavuzlara göre düşük doz aspirin tedavisi 10 yıllık KVH riski %10'un üzerinde olan metabolik sendromlu hastalarda önerilmektedir [33].

3.ROMATOİD ARTRİT

1.Tanım

RA, eklem şişliği, eklem hassasiyeti ve sinoviyal eklemlerin destrüksiyonu ile karakterize, ciddi fiziksel engellilik ve prematür mortaliteye neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır [34]. Tüm dünyada toplumun %0.5-1 'ini etkiler ve en sık görülen inflamatuvar artrittir [35].

RA'in klinik bulgularından önce ortaya çıkan romatoid faktör (RF) ve anticitriline protein antikoru (ACPA) gibi otoantikorların bulunması nedeniyle otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Otoimmünite ve toplam sistemik ve artiküler yük hastalığın harap edici ilerlemesinde rol oynar. Direkt grafi yada diğer radyolojik incelemelerle görülen yapısal değişiklikler RA'yı diğer artiküler bozukluklardan ayırır. Fakat eklem harabiyeti hastalığın çok erken evrelerinde nadir görülür sıklıkla hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür. Son yıllarda DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs)' ların optimal kullanımı ve yeni biyolojik ajanların varlığı RA tedavisinde başarıyı dramatik olarak arttırmıştır [34].

2.Etiyoloji ve genetik

Makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, fibroblastlar, kondrositler ve dentritik hücreleri etkileyen kompleks bir hastalıktır. MHC (major histocompatibility complex genes) klas II genleri, PTPN22 ve peptidylarginine transferazlar gibi çeşitli genlerin hastalığa yatkınlık ve hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sinoviuma karşı adaptif ve doğal immünite yanıtının RA patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Eklem ve kemik harabiyeti primer olarak osteoklast ve fibroblast benzeri sinovisitler tarafından meydana getirilmektedir. Mycoplasma Fermentans, Proteus Mirabilis, E. Coli, Retrovirüs, Epstein Barr virüsü (EBV), Cytomegalovirüs (CMV), Herpes Simpleks virüs Tip 6, Parvovirüs B-19 ve Spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır [35].

RA'da genetik yatkınlık olduğunu gösteren birçok veri vardır. Aile çalışmalarında monozigot ikizlerde konkordansın (%15-20), dizigotik ikizlere göre (%4) daha sık olarak bulunması genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkışındaki rolünü, konkordan ikizler arasında hastalık şiddeti yönünden farklılık olması da çevresel etkenlerin rolünü düşündürür. RA'lı hastaların yaklaşık %10'unun etkilenmiş bir akrabası olacaktır.

RA'da hastalığa yatkınlık oluşturan genetik risk faktörlerinin önemli bir komponenti, kromozom 6p21 üzerindeki '*human leukocyte antigen*' (HLA) lokusu ile ilgilidir. HLA üç sınıf antijen kodlar. Sınıf II antijenler HLA'nın D bölgesinde kodlanır. HLA-D olarak tariflenen bu bölgede DR, DP, DQ gibi alt birimler vardır. RA'lı hastalarda HLA-DR4 geni

ile bir ilişkili olduğu 1970 yılından bu yana bilinmektedir. [36].

3.Klinik Presentasyon

RA kronik bir poliartrittir. Başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastaların üçte ikisinde başlangıç sinsidir. Halsizlik, iştahsızlık, güçsüzlük, kilo kaybı vardır. Belirgin sinovit belirtileri ortaya çıkana kadar birkaç eklemden ve kas sisteminde ağrı vardır. Bu dönem haftalar veya aylar boyunca sürebilir ve tanıyı güçleştirebilir. Spesifik belirtiler özellikle eller, el bilekleri, dizler ve ayaklar olmak üzere birkaç eklem simetrik tutulduğunda, ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu ile birlikte ortaya çıkar. Hastaların %10 kadarında ise ateş, lenfadenopati ve splenomegali ile beraber poliartiküler akut bir başlangıç vardır. Başlangıçta tek veya az sayıda eklemi tutan şekli ise daha çok genç kadınlarda görülür ve genellikle RF negatiftir [36].

Romatoid artritin karakteristik klinik bulguları

- ✓ En az 6 haftadır olan ve en az 1 saat süren sabah katılığı
- ✓ En az 6 haftadır olan 3 yada daha fazla eklemden şişlik
- ✓ En az 6 haftadır el bileği, metakarpofalangial(MKP) yada interfalangial eklemlerde şişlik
- ✓ Simetrik eklem şişliği
- ✓ El direk grafisinde erozyonlar ve kemik dekalsifikasyonunu içeren tipik RA bulguları
- ✓ Romatoid subkutan nodüller
- ✓ RF ve ACPA varlığı
- ✓ Artmış akut faz reaktanları(CRP ve sedimentasyon)

Tipik klasik RA

Hastalık genellikle sinside ve eklemlerde ağrı, şişlik ve sertlik semptomlarıyla başlar [37]. Tipik olarak metakarpofalangial, proximal interfalangial, el başparmak interfalangial, el bileği, metatarsofalangial eklemler tutulur [38]. Sabah katılığı yada uzun süreli inaktiviteden sonraki katılık neredeyse bütün inflamatuvar artritler ve miyopatilerde görülür [39]. Buna rağmen 1 saatten uzun süren sabah sertliği eklem inflamasyonunun derecesini yansıtır ve nadiren RA dışındaki hastalıklarda meydana gelir.

Palindromik romatizm

Bazı hastalarda RA başlangıcı episodik olabilir. Bir yada daha fazla eklemden saatler yada günlerce süren tutulum olur ve sonrasında günler yada aylarca semptomsuz dönem olur. Bu episodik patern palindromik romatizm olarak isimlendirilir [40]. 20 yaş üzeri 60 palindromik romatizm tanısı konulan hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %67'sinde RA geliştiği gözlenmiştir [41]. Başka bir çalışmada palindromik romatizmlili hastaların çoğunluğunda ACPA pozitifliği tespit edilmiştir [42]. Antimalaryal ilaç kullanımı RA progresyonu riskini azaltabilir. 113 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada antimalaryal ilaç kullanımı ile kronik romatizmal hastalık gelişmesi %20 azalmıştır [43].

Monoartrit

Sıklıkla diz, omuz, kalça, el bileği veya ayak bileği gibi tek eklem tutulumu tek başına olabilir yada poliartiküler başlangıcın habercisi olabilir.

Ekstraartiküler tutulum

Anemi, yorgunluk, subkutan nodüller, plevroparikardit, nöropati, episklerit, sklerit, splenomegali, Sjögren sendromu, vaskulit ve renal hastalık RA'nın ekstraartiküler bulguları olabilir.

Eklem tutulumunun dağılımı

Hastaların hemen hemen hepsinde periferik eklemler etkilenir. Boyun interfaset ve atlantoaksiyel eklemleri, akromioklavikuler, sternoklavikuler, temporomandibuler, krikioaritenoid eklemler gibi aksiyel ve santral eklemler ile omuzlar ve kalçalar daha az etkilenir, hastaların %20-50'sinde görülür [44].

4.Fizik muayene

Romatoid inflamasyonun anahtar özellikleri etkilenen eklemlerde ağrı ve şişliktir. Ağrılı inflamasyon eklem üzerine basınç uygulanması ile lokal hassasiyet olması yada eklem hareketiyle ağrı olması ile tespit edilir. Şişlik sinoviyal hipertrofi yada efüzyona bağlı olabilir. Sinoviyal kalınlaşma şiş eklemde bataklık hissi ile ve efüzyon flaktuasyonla tespit edilir.

5.Labaratuvar

Başlangıçta istenmesi gereken testler [45]

- ✓ Normal WBC*
- ✓ Trombositoz*
- ✓ Hafif anemi(hb:10 g/dl) , normokrom ve normositik yada mikrositik*
- ✓ Normal idrar tetkiki*
- ✓ ESR ≥ 30 mm/hr yada CRP ≥ 0.7 pg/ml*
- ✓ Normal renal, hepatik ve metabolik testler*
- ✓ Normal serum ürik asit düzeyi
- ✓ Pozitif RF (hastaların yaklaşık %70-80'inde bulunur. Çoğu normal insanda, diğer romatizmal hastalıklar ve kronik enfeksiyonu olanlarda bulunur.)*
- ✓ ACPA (hastaların %80-90'ında bulunur. özellikle erken sinovitte faydalıdır..*)
- ✓ Diğer otoantikorlar (SS-A, SS-B, ANA)
- ✓ Serum elektroforezi ile tespit edilen poliklonal gamopati
- ✓ Normal yada artmış serum komplemanı
- ✓ Negatif ANCA ve antiDsDNA testleri
- ✓ Tipik atrosentez bulguları

Saman rengi eklem sıvısı , hafif bulanık, 5000-25000 arası WBC, en az %50'si polimorfonükleer lökosit

Kristal yok

C4 ve C2 düşük, C3 normal

Normal sinoviyal sıvı glukoz düzeyi

Negatif kültür

(*gerekli testler)

6.Ayırıcı tanı [45]

Erişkin still hastalığı (nadir)	Hipersitokin sendrom (nadir)
Amiloidoz (nadir)	Artritle beraber giden idiopatik
Anjoimmünoblastik lenfadenopati (nadir)	hipereosinofilik sendrom (nadir)
Ankilozan spondilit, seronegatif	İnfeksiyoz hastalıklar (sık)
spondiloartropati ve reaktif artrit (sık)	Geçici hidartroz (nadir)
Oral kontraseptif ile ilişkili artrit (nadir)	Lyme hastalığı (bazı bölgelerde sık)
Tiroid hastalığının artrit (nadir)	Malignite (nadir)
Bakteriyal endokardit (nadir)	Multisentrik retikülohistiositoz (nadir)
Psödogut (sık)	Osteoartrit (sık)
Kalsifik periartrit (nadir)	Parkinson hastalığı (sık)
Konjenital kamplodaktili ve artropati (nadir)	Pigmente villonodüler sinovit (nadir)
Ailevi akdeniz ateşi (nadir)	Polikondrit (nadir)
Fibromyalji (sık)	Polimyaljia romatika ve dev hücreli arterit
Glukokortikoid yoksunluk sendromu (sık)	(sık)
Gut (sık)	Romatizmal ateş (nadir)
Hemokromatosis (nadir)	Sarkoidoz (nadir)
Hemoglobinopatiler (nadir)	Sistemik lupus eritamatozus (sık)
Hemofilik artropati (nadir)	Thiemann hastalığı (nadir)
AIDS (sık)	Vaskülit (sık)
Hiperlipoproteinemi (nadir)	Whipple hastalığı (sık) [100].
Hipertrofik osteoartropati (nadir)	

7.Tanı

RA'nın teşhisi Amerikan Romatizma Cemiyetinin (ACR) revize edilmiş 1987 kriterlerine (Tablo 5) göre konur. Yedi kriterden dört tanesinin olması ve dört kriterin altı haftadan uzun süre bulunması şartı ile RA tanısı konur [46].

Tablo 5: ACR 1987 revize edilmiş RA kriterleri

1. Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu*
2. Hekim tarafından 3 veya daha fazla eklem bölgesinde yumuşak doku şişmesinin (artrit) gözlenmesi*
3. Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal veya el bileği eklemlerinde şişme (artrit)*
4. Simetrik artrit*
5. Deri altında nodüller
6. Pozitif romatoid faktör testi
7. El veya el bileğinde radyolojik olarak erozyon veya periartiküler osteopeni
7 kriterden 4'ünün olması gereklidir. *En az 6 hafta süreyle bulunması gerekir.

**Tablo 6: 2010 ACR/EULAR(American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism)
RA klasifikasyon Kriterleri [34]**

Hedefpopulasyon (Kim test edilmeli?): En az bir eklemden klinik sinovit olan ve başka hastalıkla açıklanamayan kişiler	
Hastanın RA olarak sınıflanması için aldığı puanın 6 veya daha fazla olması gerekmektedir.	
Eklemler tutulumu	
1 büyük eklemler	0
2–10 büyük eklemler	1
1–3 küçük eklemler (büyük eklemler tutulumu olsun ya da olmasın)	2
4–10 küçük eklemler (büyük eklemler tutulumu olsun ya da olmasın)	3
>10 eklemler (en az bir küçük eklemler)	5
Seroloji	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük-pozitif RF ya da düşük-pozitif ACPA	2
Yüksek-pozitif RF ya da Yüksek-pozitif ACPA	3
Akut-faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Abnormal CRP ya da normal ESR	1
Semptomların süresi	
<6 hafta	0
≥6 weeks	1

8.Tedavi

RA tedavisi semptomları gidermeye yönelik Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve steroidlerin yanı sıra, hastalık aktivitesini kontrol altına almaya yönelik ilaçlar (DMARD) ile fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarından oluşur [47].

Hastalık modifiye edici tedavi

Hidroksiklorokin, Sulfasalazin, Metotreksat, Leflunomid, Minosiklin ve doksisiklin,Altın tuzları, Penisilamin ve Azotripirin,Siklosporin,Takrolimus

Tümör nekrozis faktör inhibitörleri

Etanercept, infliksimab, adalimumab

Yardımcı ilaç tedavileri

Glukokortikoidler, NSAİİ , Analjezikler

Yeni terapötik sınıflar

Abatacept, rituximab

Hidroksiklorokin: Non-eroziv hafif seyirli olanlarda veya kombine tedavide tercih edilirler. Klinik ve laboratuvar etkileri gösterilmiştir. Radyolojik olarak erozyonları engelleyemezler. Etkileri tam olarak bilinmemektedir. Fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini engellemesi, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Başlangıç dozu hidroksiklorokin için 400 mg/gündür. İdame dozu 200 mg/gündür. En önemli yan etkisi toksik retinopatidir. Bu yüzden 12 haftada bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar takibi gerekmemektedir [47].

Sulfasalazin: RA'da erozyon gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir [48].Başlangıç dozu 0,5 gr/gün olup her hafta 0,5 gr artırılarak dört haftada iki grama çıkılır. Terapötik etkisi genelde dört ile sekiz haftada başlar. Yan etkileri de genelde ilk üç ayda ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, deri döküntüsü nispeten sık, hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha az görülen yan etkileridir [49]. İlk üç ay iki-dört hafta arayla daha sonra her üç ayda bir kan sayımı ile takip edilmelidir [47].

Metotreksat: Folik asit antagonistidir. İmmünomodülatör ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Haftada bir gün tek dozda alınır. RA'da (özellikle agresif seyirli olanda) genel olarak ilk tercih edilmesi önerilen ilaçtır [36.]. Başlangıç dozu 7,5-10 mg/haftadır. Doz yeterli klinik yanıt alınana kadar her ay 2,5-5 mg artırılır. Genelde idame dozu 15-20 mg/haftadır. Metotreksat alan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Hepatotoksitesi dozdan bağımsızdır [49].

Leflunomid: İmmunomodulator bir ilaçtır. Dihidrofolat enzimini baskılayarak aktive lenfositler üzerinden etkilerini ortaya çıkarır. Genelde üç gün 100 mg.lık yükleme dozunu takiben 10-20 mg/gün idame dozu ile devam edilir [49]. Karaciğer, gastrointestinal sistem yan etkileri ile dermatit yapabilir. İlk altı ay aylık, sonra iki ayda bir kan sayımı ve kreatinin takibi yapılmalıdır [47].

İnfliksımab: Monoklonal TNF α nötralize edici ajandır. Daha çok tedaviye cevap vermeyen ağır ve aktif hastalığı olanlarda kombinasyon amaçlı kullanılır. Üç mg/kg dozunda sekiz saatte bir üç kez infüzyon şeklinde verildikten sonra aynı doz iki-dört haftalık aralarla tekrarlanır. Tedavi ile otoantikor oluştuğu bildirilmiştir [50].

Etanersept: TNF α 'ya bağlanarak reseptöre bağlanmasına engel olur. Önerilen doz haftada iki kez 25 mgdır. Subkutan uygulanır [49]. Enfeksiyon oluşumu açısından dikkatli takip edilmelidir [47].

Adalimumab: Monoklonal rekombinant anti TNF antikorudur. p55 ve p57 yüzeyel reseptörleri aracılığı ile makrofaj ve T hücre fonksiyonlarını baskılar [49].

Ritüksımab: B lenfosit yüzeyindeki CD20'ye bağlanır. Etkinin başlaması üç ayı bulabilir. 1000 mg iki hafta ara ile iki doz şeklinde intravenöz uygulanır.

Abatasept: T lenfositlerin yüzeyindeki CD28'e yapışarak fonksiyon görmesini engeller. 60 kilo altına 500 mg, 60-100 kilo arasına 750 mg, 100 kilo üstüne 1000 mg intravenöz yolla iki hafta üst üste yapılır. Sonra ayda bir kez uygulanır.

Fizik Tedavi: RA'da medikal tedavinin yanında çeşitli egzersiz, fizik tedavi ajanları, yardımcı cihazlar günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırmaya yönelik rehabilitasyon programları kullanılmaktadır [36].

Tedavi özellikleri

- ✓ DMARD ile agresif tedavi başlanmalıdır.
- ✓ Özellikle metotreksatın içinde olduğu kombinasyon tedavisi etkilidir.
- ✓ Biyolojik ajanlar metotreksat ile kombinasyonu yapısal hasarı yavaşlatmak için en etkili seçenektir
- ✓ Ağrıyı azaltmak ve eklem fonksiyonlarını düzeltmek için glukokortikoidler ve NSAID'ler ile fizik tedavi faydalıdır.
- ✓ Tedavi planında hasta eğitimi olmalıdır.

- ✓ Hasta ilaç yan etkileri açısından dikkatli takip edilmelidir.
- ✓ Nihai hedef remisyonu sağlamaktır. Bunun yanında pratik hedefler yapısal hasarı engellemek, hastalığın semptom ve bulgularını azaltmak ve eklem fonksiyonlarını geliştirmektir [51].



MATERYAL VE METOD

Çalışma, 04.2011 – 08.2011 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniklerinde izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden MetS'lu hastalar, romatoid artritli hastalar ve kontrol amaçlı tetkik yaptırmak için başvuran sağlıklı bireyler arasında gerçekleştirildi. Araştırma için Hastane Yerel Etik Kurul onayı alındı. (Tarih:05.04.2011, Karar No:11/A) Katılımcılar, araştırmaya dahil edilmeden önce araştırma ile ilgili bilgilendirildi ve katılmayı kabul eden her hastanın ve sağlıklı bireylerin yazılı onayı alındı (Ek 1).

Çalışmaya alınma kriterleri

- MetS grubu; IDF kriterlerine göre MetS tanısı konan hastalar.
- Hastalıklı kontrol grubu; Romatoloji uzmanı tarafından romatoid artrit tanısı konan hastalar.
- Sağlıklı kontrol grubu; Bilinen hastalık öyküsü olmayan, genel sağlık kontrolü amacıyla hastaneye başvuran, yapılan tetkikler sonunda sağlıklı bulunan bireyler.

Çalışmaya alınmama kriterleri

- Tip 1 veya tip 2 diyabet
- Karaciğer, böbrek veya kalp yetersizliği
- Metabolizma üzerinde etkisi olduğu bilinen durumlar (hipo-hipertiroidi vs)
- Akut enfeksiyonlar
- Gebelik, batında asit veya kitlesi olanlar
- Romatoid artrit dışında otoimmün hastalığı olanlar

- İnsülin direnci üzerine etkili olduğu bilinen tedavi alanlar (lipid düşürücüler, metformin, glitazon, etc).

MetS tanısı: IDF'in önerdiği tanı kriterleri kullanıldı [bel çevresi > 94 cm (erkek) veya > 80 cm (kadın) olması ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı: kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg (veya antihipertansif ilaç kullanımı); açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dl (veya antidiyabetik ilaç kullanımı); açlık trigliserit (≥ 150 mg/dl veya yüksek trigliserit için ilaç tedavisi alması; HDL kolesterol < 40 mg/dl (erkek) veya < 50 mg/dl (kadın) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi alması [30].

Romatoid artrit tanısı: Revize American College of Rheumatology (ACR) kriterleri kullanıldı [46].

Çalışma Tasarımı

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya onay veren olguların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları ve kullandıkları ilaçlar öğrenildi, antropometrik ve biyokimyasal verileri kayıt edildi. Gruplar demografik, antropometrik, biyokimyasal verilerine ve serum PTX3 düzeylerine göre karşılaştırıldı. Pentraxin 3 ve klinik parametreler (yaş, VKİ, cinsiyet, bel çevresi, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), açlık kan şekeri, ürik asit, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, TG/HDL, TK/HDL, Non-HDL kolesterol, insülin, HOMA-IR, sedimentasyon, CRP) arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon analizi yapıldı.

Antropometrik ölçümler

Vücut ağırlığı, bel çevresi ve boy standart ölçüm aletleri ile aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi, hasta ayakta iken, spina iliaka anterior süperior ve arkus kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Beden kütle indeksi (BMI) hastanın kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. Kan basıncı en az 10 dakika istirahat sonrası ve oturur pozisyonda, iki koldan uygun civalı tansiyon aleti ile Korotkoff Faz I ve Faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan ikinci ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alındı.

Biyokimyasal Ölçümler

12 saat açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı; total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid ölçümleri enzimatik metodla insulin düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) metoduyla ölçüldü. C-reaktif protein immunoturbidimetric metoduyla ölçüldü. İnsülin direnci homeostasis model assesment insülin resistance (HOMA-IR) modeli kullanılarak hesaplandı [52].

Plazma pentraksin-3 düzeyleri R&D Systems Inc (Minneapolis, ABD) firması tarafından üretilen Human Pentraxin-3/TSG-14 kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Hasta ve kontrol grubundan EDTA içeren tüpe alınan numuneler 1500 g de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar çalışma gününe kadar -20°C' de saklandı. Testin ortalama minimum ölçülebilir düzeyi 0.025 ng/mL idi. Testin üç farklı konsantrasyon için intra-assay CV' leri 3.8 (ortalama düzey: 2.61, SD: 0.01, n=20), 3.7 (ortalama düzey: 7.72, SD: 0.28, n=20) ve 4.4 (ortalama düzey: 14.1, SD: 0.62, n=20) iken yine üç farklı konsantrasyon için inter-assay CV' leri 6.1 (ortalama düzey: 2.75, SD: 0.17, n=40), 5.0 (ortalama düzey: 7.94, SD: 0.39, n=40) ve 4.1 (ortalama düzey: 14.5, SD: 0.60, n=40)' di.

İstatistiksel Analiz

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişki analizi için Sperman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Göztepe eğitim ve Araştırma Hastanesi 4.Dahiliye Servisinde toplam 82 (19 erkek, 63 kadın, ortalama yaş 46.59 ± 10.57) alındı. MetS grubu 27 olgudan (7 erkek, 20 kadın, ortalama yaş 47.70 ± 8.92), romatoid artrit grubu 28 olgudan (5 erkek, 23 kadın, ortalama yaş 45.93 ± 13.18), kontrol grubu 27 olgudan (7 erkek, 20 kadın ortalama yaş 46.18 ± 9.27) oluştu. Grupların demografik özellikleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Grupların demografik özellikleri

		Toplam (n=82)	MetS (n=27)	RA (n=28)	Kontrol (n=27)	<i>p</i>
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		46.59±9.27	47.70±8.92	45.93±13.18	46.18±9.27	0.803
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i>
Cinsiyet	Erkek	19 (%23.2)	7 (%25.9)	5 (%17.9)	7 (%25.9)	0.714
	Kadın	63 (%76.8)	20 (%74.1)	23 (%82.1)	20 (%74.1)	
Sigara		9 (%11)	2 (%7.4)	0 (%0)	7 (%25.9)	0.007
Alkol		4 (%4.9)	1 (%3.7)	0 (%0)	3 (%11.1)	0.151
Hipertansiyon		15 (%18.3)	15 (%55.6)	0 (%0)	0 (%0)	0.001

Kontrol grubunda sigara kullanma sıklığı MetS ve RA gruplarına göre ($p < 0,01$), MetS’lu grupta hipertansiyonu olan hasta sıklığı RA ve kontrol gruplarına göre yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Grupların antropometrik özellikleri tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Grupların antropometrik özellikleri

	Toplam (n=82)	MetS (n=27)	RA (n=28)	Kontrol (n=27)	<i>p</i>
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Boy (cm)	163.24±8.20	165.18±9.26	160.7±8.07	163.85±6.73	0.124
Kilo (kg)	75.41±17.16	86.96±18.71	73.39±14.25	65.94±10.97	0.001
VKI (kg/m²)	28.29±6.02	31.82±6.11	28.51±5.67	24.54±3.81	0.001
Bel çevresi (cm)					
Kadın	89.82±14.72	98.90±11.95	93.00±13.38	77.10±9.37	0.001
Erkek	94.00±7.72	105.57±8.40	89.66±14.57	85.57±7.72	0.005
SKB (mmHg)	125.48±19.87	140.18±20.12	122.32±16.96	114.07±12.48	0.001
DKB (mmHg)	81.22±12.68	90.56±12.11	77.14±10.13	76.11±10.59	0.001

MetS’lu grupta BKI ortalaması RA ve kontrol gruplarına göre (p:0,048; p:0,001), MetS ve RA’li kadın olgularda bel çevresi ortalaması kontrol grubuna göre (her ikisi içinde p<0.01), MetS’lu erkek olgularda bel çevresi ortalaması RA ve kontrol gruplarına göre (p:0,048; p:0,001), MetS’lu grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları RA ve kontrol gruplarına göre (her ikisi içinde p<0.01) yüksek bulundu.

Grupların biyokimyasal özellikleri tablo 9 ve 10 ve şekil 3’te verilmiştir.

Tablo 9: Grupların biyokimyasal özellikleri

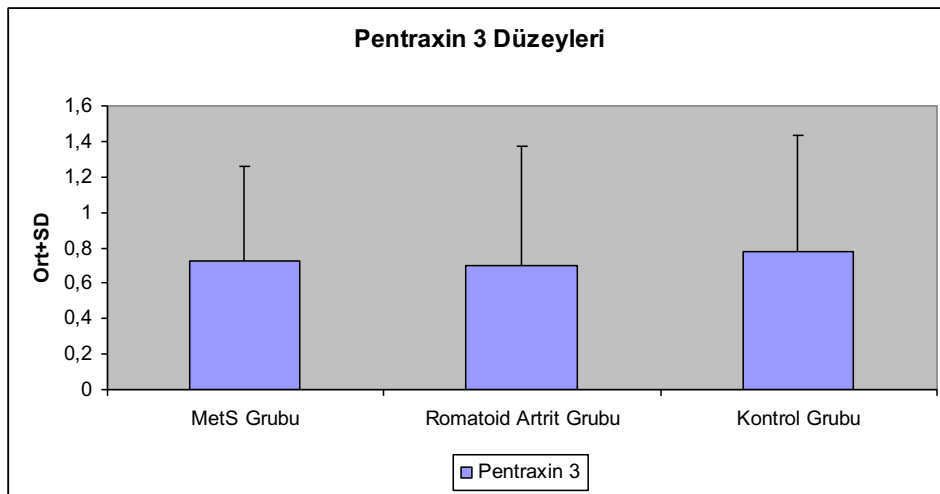
	Toplam (n=82)	MetS (n=27)	RA (n=28)	Kontrol (n=27)	<i>p</i>
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
AKŞ (mg/dl)	90.95±12,99	99.03±11,54	87.39±12,86	86.55±10.94	0.001
Total-K (mg/dl)	222.64±45,76	230.33±50,28	215.03±42.74	222.85±44.44	0.469
HDL-K (mg/dl)	51.91±14.27	40.92±9.09	57.39±13.61	57.22±13.14	0.001
LDL-K (mg/dl)	144.74±37.15	154.40±39.06	134.71±33.41	145.48±37.55	0.144
TG (mg/dl)	155.66±90.54	233.96±90.79	128.07±62.42	105.96±59.13	0.001
Ürik asit (mg/dl)	4.57±1.31	5.29±1.23	4.03±1.27	4.41±1.11	0.003
İnsülin (µü/ml)	7.78±5.96	11.60±8.09	6.71±4.07	5.05±1.95	0.001
HOMA-IR	1.82±1.56	2.89±2.11	1.47±0.98	1.10±0.52	0.001
TK/HDL	4.53±1.26	5.69±0.85	3.89±0.96	4.04±1.08	0.001
TG/HDL	3.45±2.52	5.87±2.28	2.49±1.84	2.02±1.34	0.001
Non-HDL	170.73±43.79	189.41±43.80	157.64±39.78	165.63±42.87	0.019
Sedimentasyon	27.85±16.61	33.44±16.24	32.14±18.02	17.78±10.05	0.001
CRP	0.67±1.14	1.01±1.82	0.71±0.68	0.26±0.14	0.001
Pentraxin 3	0.73±0.62	0.73±0.53	0.70±0.67	0.78±0.65	0.859

Tablo 10: Anlamlı Bulunan Parametrelerin Post Hoc Sonuçları

	MetS - RA	MetS - Kontrol	RA-Kontrol
	p	p	p
AKŞ (mg/dl)	0,001	0,001	0,963
HDL-K (mg/dl)	0,001	0,001	0,999
TG (mg/dl)	0,001	0,001	0,081
Ürik asit (mg/dl)	0,001	0,013	0,252
İnsülin (µü/ml)	0,004	0,001	0,216
HOMA-IR	0,001	0,001	0,249
TK/HDL	0,001	0,001	0,820
TG/HDL	0,001	0,001	0,239
Non-HDL	0,018	0,102	0,763
Sedimentasyon	0,501	0,001	0,001
CRP	0,424	0,001	0,001

Tukey HSD tes

MetS'lu grupta AKŞ, TG, ürik asit, insülin, TK/HDL ve TG/HDL ortalamaları RA ve kontrol grubuna göre (tümü için $p<0.01$), MetS'lu grupta nonHDL düzeyleri RA grubuna göre ($p:0,016$) yüksek, MetS'lu grupta HDL düzeyleri RA ve kontrol grubuna göre düşük ($p:0,001$; $p:0,001$) bulundu. MetS ve RA gruplarının sedimentasyon ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek (her ikisi içinde $p<0.01$), bulundu. Gruplar arası Pentraxin 3 düzeyleri benzerdi ($p>0,05$).



Şekil 3: PTX 3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

PTX 3 ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi tablo 11’te verilmiştir.

Tablo 11: Tüm olgulardaki PTX 3 İle Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Tüm Olgular		PTX 3	
		r	p
Yaş		0,016	0,886
VKI (kg/m ²)	Kadın	-0,075	0,559
	Erkek	-0,339	0,156
Bel çevresi (cm)	Kadın	-0,074	0,565
	Erkek	-0,075	0,559
SKB (mmHg)		0,061	0,886
DKB (mmHg)		0,107	0,338
Açlık kan şekeri (mg/dl)		0,007	0,949
Ürik asit (mg/dl)		0,050	0,657
Total-K (mg/dl)		-0,126	0,258
LDL-K (mg/dl)		-0,109	0,330
TG (mg/dl)		-0,135	0,225
HDL-K (mg/dl)		-0,012	0,913
TG/HDL		-0,085	0,446
TK/HDL		-0,075	0,503
NonHDL		-0,161	0,149
İnsülin (µü/ml)		-0,110	0,324
HOMA-IR		-0,106	0,344
Sedimentasyon		0,008	0,943
CRP		0,121	0,281

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

Yaş, VKI, bel çevresi, SKB, DKB, AKŞ, ürik asit, total kolesterol, LDL, TG, HDL, TG/HDL, TK/HDL, nonHDL, insülin, HOMA-IR, sedim ve CRP düzeyleri ile PTX 3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada MetS'lu hastalarda serum pentraxin 3 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür.

PTX3 akut faz inflamatuvar yanıtın yeni bir belirtecidir ve doğal bağışıkta önemli bir rol oynar. PTX3, CRP ve SAP gibi pentraxin ailesinin bir üyesidir. CRP gibi otoimmün, enfeksiyöz ve dejeneratif bozuklukları içeren çeşitli patolojik durumlarda dolaşan PTX3 düzeyleri yükselir. Sadece karaciğerden salgılanan CRP'den temel farklarından biri çeşitli hücre tiplerinde salgılanmasına bağlı olarak plazmada daha hızlı yükselmesidir. CRP gibi tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörleri ile karşılaştırıldığında PTX3 akut myokard enfarktüsünde mortalitenin tek bağımsız öngördürücüsüdür. Dolaşan PTX3 düzeyleri kardiyovasküler hastalığı olmayan yaşlı bireylerde, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümler için CRP'den ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir öngördürücüdür. [53].

MetS kronik inflamasyonla ilişkili bir kardiyometabolik risk faktörleri kümelenmesidir ve bu süreçte adezyon molekülleri (P-selectin, E-selectin, ICAM-1, VCAM-1), sitokinler (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α) ve akut faz reaktanları (fibrinojen, SAP, hsCRP) gibi inflamatuvar markerlerin rolü olduğu bilinmektedir [54]. MetS'lu hastalarda PTX3 düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Örneğin sağlıklı popülasyonda PTX3 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada MetS'lu hastalarda MetS'u olmayanlara göre daha düşük bulunduğu ve trigliserit ve BKi ile negatif ilişki gösterdiği bildirilmiştir [55]. Öte yandan Zanetti M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik ateroskleroza olan MetS'lu hastalarda PTX3 düzeylerinin yüksek bulunduğu ve PTX3 yüksekliğinin düşük HDL ve

yüksek trigliserid düzeyleri ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır [20]. Ogawa ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise obezite ya da MetS'u bulunan erkeklerde PTX3 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük, CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. O çalışmada PTX3'ün doku koruyucu ve antiprotektif rollerinin olması nedeniyle, obez ya da MetS'lu hastalarda düşük PTX3 düzeylerinin kronik enflamasyonu ve ateroskleroza hızlandığı öne sürülmüştür [19]. Bizim çalışmamızda ise MetS'lu hastalarda kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak pentraxin 3 düzeyleri ve onun metabolik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla MetS'lu hastalardaki pentraxin 3 düzeyleri kronik inflamasyonla karakterize olan romatoid artrit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak MetS'lu hastalarda pentraxin 3 düzeyleri romatoid artrit ve kontrol grubuna göre benzer bulunmuştur.

RA eklem şişliği, eklem hassasiyeti ve sinoviyal eklemlerin destrüksiyonu ile karakterize, ciddi fiziksel engellilik ve prematür mortaliteye neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır [34]. Luchetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA'li hastaların eklem sıvılarında osteoartritli hastalara göre daha yüksek düzeylerde immünreaktif PTX3 bulunduğu ve RA'lı hastaların sinovial dokusunda bulunan endotelial hücreler ve sinovisitlerin immünohistokimyasal olarak PTX3 ile pozitif boyandığı gösterilmiştir. [22]. Başka bir çalışmada aktif RA'i olan hastalarda PTX3 düzeylerinin sessiz hastalığı olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [11]. Bizim çalışmamızda ise RA'li hastalarda PTX3 düzeylerinin kontrol grubuyla benzer bulunmasında çalışmaya alınan RA'lı hastaların antiinflamatuvar ve immunsupresif tedavi almasının ve hastalıklarının remisyonda olmasının rolü olabilir. Bu bulgu RA'li hastalardaki CRP düzeylerinin kontrol grubu ile benzer bulunması ile de desteklenebilir. Çünkü steroid ve immunsupresif tedavisinin PTX3 üretimini tetikleyen IL-1 β ve TNF α üretimi üzerine etkileri vardır. Bu durum antiinflamatuvar/immunsupresif tedavinin PTX3 üretimini indükleyen sinyalleri kontrol ettiğini desteklemektedir. Sonuç olarak PTX3 düzeyleri hastalık aktivitesiyle ve tedaviye yanıtla ilişkilidir [11].

PTX3 düzeylerinin insülin direnci bulunan olgularda yaş ve nabız basıncı ile pozitif, total ve LDL kolesterol ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir [56]. Bizim çalışmamızda ise PTX3 düzeyleri HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci ve diğer metabolik parametrelerle ilişkili bulunmamıştır.

CRP'nin MetS'lu hastalarda yüksektir ve MetS'lu hastalarda artmış CRP düzeyleri, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir [57]. Bizim çalışmamızda CRP düzeyleri MetS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve romatoid artritli hastalarda hastalık aktivite skorunun değelendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlı yönleridir.



SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak pentraxin 3 düzeylerinin, MetS'lu hastalarda yüksek bulunabileceği hipotezini desteklememiştir.

Ek1– BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU

Sayın katılımcımız ;

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları polikliniğince yürütülmesi planlanan bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddetme ve çalışmanın herhangi bir aşamasında ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum cezai bir yükümlülüğe veya daha sonraki tedaviniz için herhangi bir olumsuzluğa ve engeli yol açmayacaktır.

Tüm dünyada kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümler ilk sırada yer almaktadır. Metabolik sendrom, kalp damar hastalıklarının gelişiminde rol oynayan faktörlerin biraraya toplandığı bir hastalıktır. Bel çevresinin artması, kan şekeri yüksekliği, kan basıncı yüksekliği, kan yağlarının artması gibi kalp damar hastalıkları ile yakından ilişkili durumların birlikteliği söz konusudur. Romatoid artrit (RA), en sık görülen iltihabi eklem hastalığıdır. Eklemlerin iç yüzünü döşeyen "sinovyum" adlı dokunun iltihabı ile başlar ve kıkırdak, kemik, tendon ve bağlarda harabiyet yapabilir. Giderek ilerleyen hastalık, eklemlerin yanında iç organları da etkileyebilir. Bu çalışmada metabolik sendrom ve romatoid artrit ile ilişkili olduğu düşünülen, iltihap derecesi ile ilişkili olan pentraxin 3 düzeylerine bakılacaktır. Bu tetkike bakılması için 12 saat açlığı takiben, polikliniğimize gelmeniz istenecektir.

Çalışmamız , hastane etik kurulundan izin alınarak gerçekleştirilecektir. Çalışma Doç.Dr. Mehmet Uzunlulu gözetiminde Asist.Dr.Muhammed Kızılgül tarafından yürütülecektir. Herhangi bir sebeple 05059139200 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Katılımınız için teşekkür ederiz .

Ad-Soyad :

Tarih:

İmza:

Ek2- HASTA BİLGİ FORMU

Ad-Soyad:

Protokol no:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

Hastanın risk profili :

Kronik karaciğer hastalığı

☐ var

☐ yok

Böbrek hastalığı

☐ var

☐ yok

Hipertansiyon

☐ var

☐ yok

Kalp yetmezliği

☐ var

☐ yok

Diabet

☐ var

☐ yok

Sigara

☐ içiyor

☐ içmiyor

☐ bırakmış

Alkol

☐ kullanıyor

☐ kullanmıyor

☐ bırakmış

Diğer:

Kullandığı İlaçlar:

Antihipertansif

☐ var

☐ yok

Lipid düşürücü

☐ var

☐ yok

Aspirin

☐ var

☐ yok

Metformin

☐ var

☐ yok

Diabet

☐ var

☐ yok

Antropometrik ölçümler

Kan basıncı : / mmHg NDS: / dk

Boy : cm Kilo: kg Bel çevresi : cm

Biyokimyasal analizler:

Açlık plazma glukoza (mg/dl) CRP:

Üre (mg/dl) Hb:

Kreatinin (mg/dl) WBC:

Total kolesterol (mg/dl) Ürik asit:

HDL kolesterol (mg/dl) Sedim:

LDL kolesterol (mg/dl) Ferritin:

Trigliserit (mg/dl) TSH:

ALT (mg/dl) FT4:

İnsülin (mg/dl)

HOMA:

Pentraxin 3:

REFERANSLAR

1. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1093-1100.
2. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
3. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol*. 2006; 79: 909-912.
4. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*. 2008; 28: 1-13.
5. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 292: L1039-1049.
6. Diamandis EP, Goodglick L, Planque C, Thornquist MD. Pentraxin-3 is a novel biomarker of lung carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 15;17(8):2395-2399.
7. Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ, Bárány P, Yilmaz MI et al. The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *QJM*. 2008;101:397-405.
8. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2349-2354.
9. Bassi N, Zampieri S, Ghirardello A, Tonon M, Zen M, Cozzi F et al. Pentraxins, anti-pentraxin antibodies, and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 ;37:36-43.
10. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*. 2008; 28: 1-13.
11. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2841-2850.
12. Van Rossum AP, Pas HH, Fazzini F, Huitema MG, Limburg PC, Jonkman MF et al. Abundance of the long pentraxin PTX3 at sites of leukocytoclastic lesions in patients with small-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):986-991.

13. Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T et al. Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;4(3):535-541.
14. Lee DH, Jeon HK, You JH, Park MY, Lee SJ, Kim SS et al. Pentraxin 3 as a novel marker predicting congestive heart failure in subjects with acute coronary syndrome. *Korean Circ J*. 2010;40:370-376.
15. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009 Aug 25;120(8):699-708.
16. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 15;57(7):861-869.
17. Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, Vannucchi AM, Barosi G, Antonioli E et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica*. 2011;96:315-318.
18. Hill AL, Lowes DA, Webster NR, Sheth CC, Gow NA, Galley HF et al. Regulation of pentraxin-3 by antioxidants. *Br J Anaesth*. 2009;103:833-839.
19. Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T et al. Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein to obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:1871-1874.
20. Zanetti M, Bosutti A, Ferreira C, Vinci P, Biolo G, Fonda M et al. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med*. 2009 Sep;9(3):243-248.
21. Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V et al. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 May;28(5):925-931.
22. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G et al. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol*. 2000 Jan;119(1):196-202.
23. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M et al. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 19;57(16):1712-1713.
24. Das UN. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition?. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002;227:989-997.

25. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2444-2449.
26. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardioloji Kongresi. Antalya, 2004.
27. Onat A, Hergenc G, Uyarel H, Can G, Ozhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006;6: 314-321.
28. Onat A, Sari I, Hergenc G Yazici M, Uyarel H, Can G. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism* 2007;56: 348-356.
29. Uzunlulu M, Oguz A, Aslan G, Karadağ F. Cut-off values for waist circumference in Turkish population: is there a threshold to predict insulin resistance? *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37: 17-23.
30. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5):469-480.
31. Oguz A, Altuntaş Y, Karşıdağ K et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity reviews* 2010;11: 468–488.
32. Austin MA, Mcknight B, Edwards KL. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20 year prospective study. *Circulation* 2000; 101:2777-2782.
33. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-1062.
34. Alehata D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2569-2581.
35. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris Jr ED, McIness IB, Ruddy S, Sargent JS.(eds), *Keeley's Textbook of Rheumatology*. 8.Edition, Philadelphia, Saunders Elsevier 2009; Vol:II, Chap:65:1035-1086.
36. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-1977.
37. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):903-911.
38. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976 Aug;35(4):357-60.

39. Edworthy SM. Morning stiffness: sharpening an old saw?. *J Rheumatol.* 1999 May;26(5):1015-1017.
40. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, Cooper BL, Degeus C, Thompson M et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Nov;29(11):2319-2326.
41. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol.* 2009 Sep;36(9):1873-1875.
42. Salvador G, Gomez A, Vinas O, Ercilla G, Canete JD, Munoz-Gomez J et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis?. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Aug;42(8):972-975.
43. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):41-46.
44. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MU. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *J Rheumatol.* 1999 Jun;26(6):1239-1241.
45. Firestein GS, Harris Jr ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris Jr ED, McIness IB, Ruddy S, Sargent JS.(eds), *Keeley's Textbook of Rheumatology*. 8.Edition, Philadelphia, Saunders Elsevier 2009; Vol:II, Chap:66:1087-1118.
46. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-324.
47. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism.* 2002;46(2):328-346.
48. Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfosalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995;50:137-156.
49. Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. *Basic & Clinical Pharmacology* New York: McGraw Hill; 2004. P.576-603.
50. Lipsky PE, Heijde VD, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in

Rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Eng J Med* 2000;343:1594-1602.

51. Genovese MC. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris Jr ED, McIness IB, Ruddy S, Sargent JS.(eds), *Keeley's Textbook of Rheumatology*. 8.Edition, Philadelphia, Saunders Elsevier 2009; Vol:II, Chap:67:1119-1143.
52. 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.
53. Hollan I, Bottazzi B, Cuccovillo I, Fqrre QT, Mikkelsen K, Saatvedt K et al. Increased levels of serum pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, in patients with inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:378-385.
54. Hollan I, Bottazzi B, Cuccovillo I, Fqrre QT, Mikkelsen K, Saatvedt K et al. Increased levels of serum pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, in patients with inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:378-385.
55. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K et al. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:471-477.
56. Jylhava J, Haarala A, Kahonen M, Lehtimäki T, Jula A, Moilanen L et al. Pentraxin 3(PTX3) is associated with cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Clin Exp Immunol*. 2011 164(2):211-217.
57. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2000;342:836-843