



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA

DR. HALİL YILMAZ

DENİZLİ-2017



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA

DR. HALİL YILMAZ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11.04.2016 tarih ve 2016TIPF003 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2017

## ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Veli obankara danışmanlığında Dr. Halil YILMAZ tarafından yapılan "ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİ" başlıklı tez çalışması 14.07.2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA

ÜYE Prof. Dr. Mehmet SAHİN

ÜYE Doç. Dr. GÖZEM FİDAN YAYLALI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../...

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

  
Prof. Dr. Semir Melahat FENECİ  
Dekan V.

## **TEŞEKKÜR**

Tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Veli obankara ve uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Herzaman anlayış ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşime sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

ONAY SAYFASI .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Romatoid Artrit .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.2.1. Genetik Faktörler .....	3
2.1.2.2. Çevresel Faktörler .....	4
2.1.2.2.1. Enfeksiyonlar .....	4
2.1.2.2.2. Cinsiyet ve Hormonlar .....	4
2.1.2.2.3. Sigara .....	4
2.1.2.2.4. Isı şok proteinler.....	4
2.1.3. Patogenez .....	5
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	5
2.1.5. Klinik .....	6
2.1.6. Laboratuvar .....	7
2.1.6.1. Akut Faz Reaktanları.....	8
2.1.6.1.1. C-Reaktif Protein (CRP) .....	8
2.1.6.1.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) .....	8
2.1.6.2. Romatoid Artritte Otoantikorlar:.....	8
2.1.6.2.1. Romatoid Faktör (RF) .....	9
2.1.6.2.2. Anti-CCP Antikorları .....	9
2.1.6.3. Sinovyal Sıvı Analizi .....	9
2.1.7. DAS28 Skoru .....	9
2.2. Fibromiyalji.....	10
2.2.1. Epidemiyolji.....	10

2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez .....	10
2.2.3. Klinik Bulgular .....	10
2.2.4. Fizik muayene .....	11
2.2.5. Tanı .....	11
2.3. Endokan .....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	14
3.1. Serumda Endokan Düzeyinin ELISA ile Ölçümü .....	14
3.2. İstatistiksel Analiz.....	15
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA .....	19
6.SONUÇ .....	24
KAYNAKLAR .....	25

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACPA</b>	Anti-citrullinated protein antikorları
<b>ACR</b>	American Collage of Rheumatology
<b>ANTI CCP</b>	Siklik sitrülünize peptid antikor
<b>CRP</b>	C- Reaktif Protein
<b>DAS28</b>	Dissease Activity Score 28
<b>DVT</b>	Derin Ven Trombozu
<b>ELISA</b>	Enzim ilintili immün test
<b>ESH</b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>ESM</b>	Endotel Hücresi Spesifik Molekül-1
<b>FGF</b>	Fibroblast Büyüme Faktörleri
<b>FMS</b>	Fibromiyalji Sendromu
<b>hnPNP</b>	Heterojen nükleer ribonükleoprotein
<b>ICAM</b>	Hücreler Arası Adezyon Molekülü
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>LFA</b>	Lökosit Fonksiyonu ile İlişkili Antijen
<b>MCP</b>	Monosit Kemotaktik Protein
<b>MKF</b>	Metakarpofalangeal
<b>MMP</b>	Matrix Metalloproteinaz
<b>SOAİİ</b>	Steroid Olmayan Antienflamatuar İlaç
<b>OA</b>	Osteoartrit

<b>OE</b>	Ortak epitop
<b>PIF</b>	Proksimal interfalangeal
<b>RA</b>	Romatoid Artrit
<b>RANKL</b>	Reseptör -Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B Ligand
<b>RF</b>	Romatoid Faktör
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>VAS</b>	Visual Analog Score
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	1987 Amerika Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology: ACR) Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri	6
Tablo 2	Amerika Romatoloji Derneği (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri	6
Tablo 3	ACR 1990'a göre Fibromyalji Sınıflama Kriteri	11
Tablo 4	2010 ACR Fibromiyalji Sınıflama Kriteri	12
Tablo 5	Hastaların Demografik Verileri	17
Tablo 6	RA, FMS Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Endokan Açısından Karşılaştırılması	17
Tablo 7	Aktif RA ve İnaktif RA Hastaları Arasında endokan, ESH, Lökosit, RF Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması	17
Tablo 8	RA, FMS Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Endokan, Yaş, Hastalık Süresi, DAS28, RF, ESH korelasyonu	17
Tablo 9	RA Grubunun Kullandığı İlaçlarla (Kortikosteroid, Metotreksat, Sulfasalazin, Antimalaryal, Leflunomid ve SOAİİ) Endokan Korelasyonu	18

## ÖZET

Giriş: Endokan, yeni insan endotel hücresi spesifik (ESM) bir moleküldür. Romatoid artrit tutulan eklemler vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF), hipoksi ile uyarılabilir faktör-1 ve anjiyopietinler de dahil olmak üzere yüksek düzeyde proanjiyogenik moleküller içerir. VEGF ya da FGF-2 gibi proanjiyogenik ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ve interleokin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar moleküller endokan düzeyini artırmaktadır.

Amaç: Romatoid artrit tanılı hastalarda serum endokan düzeyinin artıp artmadığı ve hastalık aktivitesiyle korele olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya 18-65 yaş arası 56 (Erkek= 15 /Kadın= 41) romatoid artritli hasta, 55 (Erkek=11 /Kadın=44) fibromiyalji hastası ve kontrol grubu olarak 56 (Erkek= 21/Kadın=35) sağlıklı gönüllü alındı. Her üç grupta serum endokan düzeyleri, CRP, ESH, RF, Lökosit değerlendirildi. Romatoid artritli hastalar DAS28 skoruna göre aktif (n=31) ve inaktif (n=25) diye iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Endokan ile ESH arasında negatif yönde zayıf ilişki saptandı(p=0,107 r=-0,217). Endokan ve CRP arasında negatif yönde çok zayıf ilişki saptandı(p=0,209 r=-0,170). Endokan ve DAS28 arasında korelasyon bulunmadı(p=0,575, r= -0,076). ESH ve CRP düzeylerinde üç grup arasında anlamlı fark saptandı(p<0,001). Fakat RA grubu, FMS grubu ve sağlıklı grubun endokan düzeyleri değerlendirildiğinde üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı(p>0.05).

Tartışma: Çalışmamızda CRP, ESH literatürle uyumlu olarak Romatoid Artritli hastalarda yüksek bulundu. Fakat Romatoid artritli hastalarda endokan seviyesi yüksek bulunmadı ve hastalığın şiddetiyle de endokan seviyesinin ilişkili olmadığı saptandı. Endokanın ESH ve CRP ile zayıfta olsa korelasyon göstermiş olması inflamasyona bağlı olarak artmış olabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Çalışmamızda serum endokan düzeyinin RA'lı hastalarda yükselmediği gösterildi. Hasta sayısının fazla olduğu çalışmalar yapılarak endokanın RA hastalarındaki durumu tekrar değerlendirilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Romatoid artrit, Endokan, DAS28, Fibromiyalji

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Endocan is a new human endothelial cell-specific molecule (ESM). The joints held in rheumatoid arthritis include highly pro-angiogenic molecules, including vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factors (FGF), hypoxia-inducible factor-1 and angiopoietins. Since pro-angiogenic, such as VEGF or FGF-2, and proinflammatory molecules such as tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) and interleukin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) increase endocan levels.

**Objective:** The aim of this study was to investigate whether serum endocan levels increase in patients with rheumatoid arthritis and whether they correlate with disease activity.

**Materials and Methods:** 56 (Female=41/ Male=15) patients with rheumatoid arthritis, 55 (Female=44/ Male=11) fibromyalgia and 56 (Female=35 / Male=21) healthy volunteers were included in the study. Endocan, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, RF and leukocyte were measured in all subjects. Patients were divided into two groups according to the DAS28 score as having inactive(n=25) and active disease(n=31).

**Results:** There was a weak negative relationship between endocan and ESR (p=0,107 r= -0,217). There was a very weak negative correlation between endocan and CRP (p=0,209 r= -0,170). There was no correlation between endocan and DAS 28(p=0,575, r= -0,076). There was significant difference between the three groups in terms of ESR and CRP levels (p <0.001). There was no significant difference between the three groups in terms of endocan levels (p>0.05).

**Discussion:** In our study, CRP ve ESH was found to be higher in patients with Rheumatoid arthritis. However, the level of endocan level was not found high in patient with Rheumatoid arthritis and the severity of the disease was not related to the endocan level. Although Endocan was weakly correlated with ESH and CRP ,indicating that it may be increased due to inflammation.

**Conclusion:** We found that serum endocan levels were not elevated in patients with rheumatoid arthritis. The number of patients should be increased in new studies.

**KEYWORDS:**Rheumatoid arthritis, Endocan, Fibromyalgia, DAS28

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) sinovyal inflamasyonla karakterize sistemik bir hastalıktır. Monosit ve aktive olmuş lökositleri içeren inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile sinovial hücrelerin proliferasyonun kombinasyonu pannus oluşumuna, bu durumda tümör benzeri büyümeye, geniş sinovial inflamasyona ve eklem yıkımına katkı da bulunur(1,2). Bu nedenle pannus dokusunda neovaskülarizasyonun devam etmesi inflamatuvar hücrelerin sinovyuma penetrasyonunu kolaylaştırır(3). Artmış anjiogenez RA'nın bir özelliğidir. Romatoid artritte tutulan eklemler vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF), hipoksi ile uyarılabilir faktör-1 ve anjiyopoyetinler de dahil olmak üzere yüksek düzeyde proanjiyogenik moleküller içerir(4). Ayrıca, klinik çalışmalar anjiyogenez inhibitörlerinin RA hastalarında pannus oluşumunu, iltihaplanmayı ve eklem erozyonunu azaltabildiğini göstermiştir. Ayrıca anjiyogenez inhibitörlerinin kolorektal, böbrek ve akciğer kanseri gibi bazı hastalıkların tedavisinde faydalı etkileri olduğunu gösterilmiştir(4,5).

Endokan ya da ESM-1 (endothelial cell specific molecule 1) ilk kez endotelial hücre kültürlerinde bulunmuştur(6). 1996 yılında Lassella ve ark. tarafından endokan insan endotel hücrelerinden kopyalanmıştır(7). Yapısal olarak endokan ser137'ye kovalent bağlı tek bir dermatan sülfat zincirine sahip 16 aminoasit polipeptidten oluşan 50 kDa'lık çözünebilir bir proteoglikandır(6). Kanda serbestçe hareket etmesi ve yalnızca bir glikozaminoglikan zincirinin olması nedeniyle olağandışı bir moleküldür. Endokan insan lökositlerinde cd11a/cd18 integrini bağlar ve interselüler adezyon bir moleküle bağlanmayı bloke ederek endotelial migrasyonunu engeller(7,8,9). Yapılan bir çalışmada hepatosellüler karsinomda endokan gen baskılanması, tümör hücrelerinin göçünü ve istilasını azaltmıştır(10).

Endokanın neoanjiogenezde açığa çıkan spesifik biyolojik belirteç olduğu gösterilmiştir(6). Endokan anjiogenezis, lenfogenezis ve kanser gelişimde rol alan anahtar moleküllerden biri olarak tanımlanmıştır. Bu proteoglikanın sentezi VEGF ya da FGF-2 gibi proanjiyogenik ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ve interlökin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar moleküller tarafından artırılır(6,11,12). Endokanın bu fizyolojik fonksiyonları tümör benzeri büyümeye sebep olan pannus anjiogenezine

katkı sağlar. Ek olarak, yapılan bir çalışmada, RA patogenezinde yer aldığı gösterilen adiponektin, fibroblast benzeri sinoviyositlerin en önemli uyarıcısı olan IL-1 $\beta$  kadar fibroblast benzeri sinoviyositlerde VEGF salgısını artırmıştır. Bu sonuç adiponektinin de artritli eklemlerin anjiyogenezide önemli bir uyarıcı olduğunu ileri sürmüştür(13).

Ayrıca sistemik skleroz hastalığında yapılan randomize kontrollü bir pilot çalışmada serum endokan seviyesi yüksek olarak bulunmuştur fakat hastalığın aktivitesi ile ilişkili korelasyon bulunamamıştır(14). Endokan psöriyazis, Behçet hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar için potansiyel bir biomarkerdir(15).

Literatürde romatoid artrit hastalarında yapılmış tek yayın Kim ve ark.'nın yaptığı sinoviyal dokuda endokan düzeyinin araştırıldığı çalışmadır (16). Yapılan çalışmada sinovial dokudan alınan örnekte endokan seviyesi şiddetli ve orta düzey inflamasyonda yüksek bulunmuştur. Bu yüzden inflamatuvar bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Fakat çalışmada kontrol grubunda sınırlı sayıda olgu olduğu için biz de çalışmamızda kontrol grubu sayısını ve dahil edilen olgu sayısını artırarak inflamatuvar bir hastalık olmayan fibromiyalji hastalarını ve sağlıklı bireyleri çalışmamıza kontrol grubu olarak dahil ettik. Ayrıca romatoid artritte eklem dışında serum endokan düzeyine bakılan çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde behçet hasta grubunda yapılmış olan başka bir çalışmada eklem tutulumu ve göz tutulumu olan hastalarda serum endokan düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(15). Görünen o ki, serum endokan düzeyi sadece inflamasyon varlığını değil inflamasyonun şiddetini de göstermektedir. Bu nedenle romatoid artrit hastalarında hem hastalık aktivasyonunun belirlenmesinde hem de sistemik tutulumun şiddetini belirlemede kullanılabilecek bir parametre olabileceği görüşündeyiz.

Bu çalışmamızda romatoid artrit tanılı hastalarla sağlıklı kontrol grubuna ve fibromiyalji hastalarına göre serum endokan düzeyinin artıp artmadığı ve hastalık aktivitesiyle korele olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Romatoid Artrit**

Romatoid Artrit (RA) eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici destrüksiyona sebep olan sistemik bir hastalıktır. RA'nın primer nedeni bilinmemekle beraber patogeneğinde çevresel ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır(17). İnflamasyon eklem sinovyasında başlar. Zamanla sinovya da pannus oluşur. Hastalık kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonuna neden olur. Eklemlerde hareket yeteneği kısıtlanır ve sakatlıklar oluşur. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi bozulur (18).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

En sık rastlanan inflamatuvar hastalık olan RA, bütün dünya da genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1'ini etkiler(19). İnsidansı 45 yaşından büyük erkeklerde artmaktadır, kadınlarda ise 45 yaşına kadar artıp daha sonra ise bir plato çizip 75 yaşından sonra düşmektedir(20). Kadınlarda 2-4 kat daha sık görülmektedir(21). Geç başlangıçlı RA 'da kadın/erkek oranı 1.4/1'dir(22).

#### **2.1.2. Etiyoloji**

Uzun yıllardan beri yapılan yoğun araştırmalara rağmen RA etiyojisi henüz netlik kazanmamıştır. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etiyoloji söz konusudur. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma, stresin etiyojideki rolleri araştırılmaktadır(22).

##### **2.1.2.1. Genetik Faktörler**

Romatoid artrit gelişiminde genler kadar, genler arası ilişki ve genlerle çevresel faktörlerin etkileşimi de büyük rol oynar(23). Romatoid artritli kişilerin kardeşlerinde, diğer kişilere oranla 2-4 kat daha çok hastalık gelişme riski bulunmaktadır. Bu durum onların genetik yapısına bağlı veya paylaştıkları ailesel çevresel faktörlerin sonucu olabilir. Bu iki özellik, etkilenen monozygotik ve dizigotik ikizlerin diğer kardeşlerinde hastalığın tekrarlama risklerinin karşılaştırılması ile bulunabilir. İkizlerin iki tipinde de çevresel faktörler benzer etki oluşturmakla beraber, monozygotlarda dizigotlara göre hastalık sıklığının fazla olması genetik yapıyı desteklemektedir(24).

## **2.1.2.2. Çevresel Faktörler**

### **2.1.2.2.1. Enfeksiyonlar**

Romatoid artrit patogenezinde genetik faktörler kadar çevresel faktörlerinde önemi bulunmaktadır. RA yatkınlığında genetik faktörler %50 risk faktörü oluştururken, çevresel faktörlerin de ağırlıklı önemi bulunmaktadır. Önemli çevresel faktörlerden biri enfeksiyonlardır. Enfektif mikroorganizmalar immün mekanizmaları değiştirebilir(24).

Romatoid artrit bağlantılı doku antijenleri ile ajan patojenler arasındaki moleküler benzerliğe dayalı otoantikorların yapımı, yani “çapraz reaksiyon” un hastalığın patogenezindeki ve kalıcı hale gelmesindeki rolü günümüzde hala önemini korumaktadır(20).

### **2.1.2.2.2. Cinsiyet ve Hormonlar**

Romatoid artritli kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir(21). RA’lı hastalarda bazı hormonların salınımında anormallikler saptanmıştır: Bunlar; hipotalamus-hipofiz-adrenal aks fonksiyonu, prolaktin sekresyonu ve seks hormon salınımıdır. RA’lı hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerinin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki saptanmıştır. RA hastalarında cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yeterli yükselme olmadığı saptanmıştır(25).

### **2.1.2.2.3. Sigara**

Sigara günümüzde gen ve çevre arasındaki ilişkinin net olarak saptandığı bir çevresel faktördür(20). Tüm potansiyel çevresel tetikleyiciler arasında RA gelişimi ile net bir şekilde ilişkili olan tek faktör sigara içilmesidir. HLA-OE pozitif RA’lı olgularda sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır(26,27).

### **2.1.2.2.4. Isı şok proteinler**

Sinoviyal hücrelerin ısı şok proteinleri oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanınarak inflamatuvar artrite neden olduğu bildirilmektedir(28,29).

### **2.1.3. Patogenez**

Romatoid artritde immün aktivasyonun primer hedefi sinovyumdur(30). Sinovyumda görülen T hücreler ve makrofajlar gibi mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ve sinovyal intimal çizgi hiperplazisi hastalığın özellikleridir(31,32). Romatoid sinovyumun kemik, kıkırdak ve bağları erozyona uğratan invaziv yapısına "pannus" denir. Fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlar kıkırdağı penetre eden dokuda, kıkırdak pannus bileşkesinde kümeleşirler(33). Sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) ve yıkıcı enzimler sinovyal doku tarafından salgılanıp kondrosit matriks üretiminin azalmasına, fibroblast sinovyal hücrelerin çoğalmasına ve metalloproteinaz (MMP) üretiminin artışına sebep olur. IL-1, TNF- $\alpha$ 'ya oranla daha çok eklem hasarına yol açar. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken IL-8 veya T hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, inflamatuvar cevabın oluşmasında etkili olurlar(31,32). İnflamatuvar pannus kapsüler sınıra dayandığında komşu kemik ve kıkırdakta invazyon meydana gelir. Bu durumda radyolojik inceleme yapıldığında romatoid artrit için tipik olarak marjinal erozyon şeklinde görülür(33). Son dönemlerde elde edilen verilere göre sinovyumda oluşturulan siklik sitrülünize peptide (CCP) karşı antikörlerin, romatoid sinovite neden olabileceği fikri oluşmuştur(19). İnflamasyon osteoklastların maturasyon hızlarını aktivite seviyelerini ve periferik kandan gelmelerini arttırır. Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör kappa-B Ligand (RANKL), IL-1 ve TNF- $\alpha$  romatoid sinovyumda bulunmuştur ve osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerdendir. RANKL osteoklastik farklılaşmada önemli rol oynar. RANKL üretimini IL-1 ve TNF- $\alpha$  artırır ve her ikisi de osteoblast apoptozunu artırıp yeni kemik yapımını önler(34). RANKL romatoid sinovyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri tarafından sentezlenir ve bu şekilde osteoklast aktivitesini ve migrasyonunu arttırırlar. RA'da bu inflamatuvar sitokinler kemik rezorpsiyonunu artırarak ve yapımını azaltarak lokal ve sistemik kemik kaybına sebep olurlar(35,36).

### **2.1.4. Tanı Kriterleri**

Romatoid artrit tanısı için uzun zamandan beri 1987 Amerika Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology: ACR) kriterleri (Tablo 1) kullanılmakta iken bu kriterlerin erken tanıdaki yetersizliği sebebiyle 2010 yılında yeni kriterler (Tablo 2) belirlendi(37,38).



<b>Tablo 1: 1987 ACR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri</b>	
1	Sabah tutukluğu eklemlerde veya çevresinde > 1 saat
2	3 veya daha fazla eklem bölgesinde artrit varlığı [(Proksimal Interfalangial Eklem (PIF), Metakarpofalangial eklem (MKF), el bileği, diz, dirsek, ayak bileği ve metatarsofalangial eklem (MTF) bölgelerinde)]
3	El eklemlerinde artrit (PIF, MKF, el bileği)
4	Romatoid nodül
5	Simetrik artrit
6	Serumda Romatoid Faktör (RF) pozitifliği
7	El ve/veya el bileği eklemlerinde radyolojik erozyon ve/veya dekalsifikasyon
* 1'den 4'e kadar olan kriterler en az 6 hafta süreyle devam etmeli.	
** RA tanısı için 4 veya daha fazla kriterin olması gerekmektedir	

<b>Tablo 2: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri</b>	
<b>A Eklem tutulumu</b>	
Tek büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (±büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
<b>B Seroloji Romatoid Faktör (RF) ve Anti-citrullinated protein antidi (ACPA)</b>	
Negatif	0
Düşük titrede + RF ve/ veya düşük + ACPA	2
Yüksek titrede + RF ve/ veya yüksek + ACPA	3
<b>C Akut Faz Reaktanları</b>	
Normal C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) negatif	0
Anormal CRP/ anormal ESH	1
<b>D Semptomların Süresi</b>	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1

2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflama kriterlerine göre, en az bir eklemden sinovit ve tablo-2'deki puanlamaya göre 6 ve üzeri puan varsa ve sinoviti açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa kesin RA'dır. Bu kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesi %70'dir

### 2.1.5. Klinik

Romatoid artrit genellikle sinsi, yavaş bir başlangıç gösterir. Başlangıç semptomları artiküler veya sistemik olabilir. Bazı bireylerde yorgunluk, depresyon, kilo kaybı, ateş, halsizlik, yaygın kas ağrısı gibi semptomlar olabilir. Bazı hastalarda eklem tutulumu asimetrik olurken simetrik tutulum daha tipiktir. Genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde simetri daha da belirgin olur(1,2,18). Eklem tutulumundaki simetrinin nedeni, eklemlerdeki terminal sinir uçlarında nöropeptitlerin bilateral serbest kalmasıyla alakalı olabilir(39,40). RA'da ön planda

küçük el ve ayak eklemleri, özellikle metakarpofalangeal(MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) simetrik olarak tutulan eklemlerdir(41). Diz, dirsek, kalça, omuz, atlantoaksiyal, temporomandibüler, krikoaritenoid (nadir) eklemler diğer etkilenen bölgelerdir. Efüzyon ve eritem erken dönemde görülürken ankiloz ve sublüksasyon geç dönem eklem bulguları olarak karşımıza çıkabilir. İlerlemiş hastalıkta ulnar deviasyon, düğme iliği ve kuğu boynu deformiteleri gözlenebilir(42). RA'nın eklem dışı komplikasyonları subkutan nodüller, plevral efüzyon, parankimal pulmoner nodüller, perikardit, interstisyel fibrozis, keratokonjunktivitis sicca (%10-34), episklerit, koroner arter hastalığı, sklerit, tuzak nöropatileri, servikal miyelopati, romatoid vaskülit, sekonder amiloidoz, felty sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir. Tüm RA'lı hastalarında malignite açısından artmış risk söz konusudur(1).

#### **2.1.6. Laboratuvar**

Romatoid artrit tanısı için spesifik bir test bulunmamaktadır. Bununla beraber hastaların üçte ikisinden fazlasında Ig'nin Fc parçası ile reaktivasyon veren bir otoantikör olan romatoid faktör (RF) bulunur. Fakat RF sağlıklı insanların %5'inde bulunduğundan RA ya özgü değildir. RF sıklığı yaşla birlikte artar ve 65 yaş üzeri bireylerin %10-20'sinde test pozitifdir. RA dışında sistemik lupus eritematoz, Sjögren sendromu, lenfoma, kronik karaciğer hastalığı, interstisyel pulmoner fibroz, infeksiyöz mononükleoz, hepatit B, sifiliz, tüberküloz, lepra, viseral layşmanyazis, şistozomiyazis vb. hastalıklarda RF pozitifliğine neden olabilir(43). Daha ağır bir prognostik faktör olarak yüksek titrede RF pozitifliği kabul edilmektedir(44). RA'lı hastaların serumlarında antinükleer antikorlar da %15-20 oranında gözlenebilir. Son yıllarda tanımlanmış olan Siklik sitrülünize peptid antikör (Anti-CCP) 2010 RA sınıflama kriterleri arasında yer almış olan önemli bir serolojik testtir. RF ile karşılaştırıldığında benzer duyarlılığa sahip olsa bile özgünlüğü %95'leri geçmektedir. RF'ye benzer şekilde daha ağır bir hastalık seyri gösterebilir. Genellikle anemi ve lökositoz hastalık aktivitesi ile koreledir. Eozinofili bulunursa genellikle ciddi sistemik hastalığa gösterir(43).

Laboratuvar testler, hem tanı ve prognozu belirlemek, hem de hastalık aktivitesini saptamak için gereklidir(45).

### **2.1.6.1. Akut Faz Reaktanları**

Romatoid artrit düşünölen bir hastada akut faz reaktanının yüksek olması tanıyı destekleyen bir bulgudur. Ayrıca, hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye verilen yanıtı da gösterir(45). Rutin uygulamada en sık bakılan pozitif akut faz reaktanı CRP ve eritrosit sedimentasyon hızıdır.

#### **2.1.6.1.1. C-Reaktif Protein (CRP)**

Hepatositler tarafından sentezlenen CRP, 5 subünitten oluşmuş 105 kDa mol ağırlığında bir polipeptiddir. CRP yapımını Prostaglandinler, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  stimüle eder. CRP nin yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saat olup inflamasyonda ve doku hasarında normal yetişkinlerin yaklaşık %90'ında, 24-48 saatte normalin onlarca hatta yüzlerce katına çıkabilir ve hastalığın inflamasyon şiddetini gösterir.

C-reaktif proteinin özellikleri; hastanın yaş ve cinsiyetinden etkilenmemesi, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden bağımsız olması dondurularak saklanan serumdan bakılabilmektedir(46-49).

#### **2.1.6.1.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)**

Eritrosit sedimentasyon hızı, bir protein düzeyi değildir. Eritrositlerin özel bir tüpte(Westergren tüpü) bir saatteki çökme hızıdır. İnflamatuar durumlarda serumda miktarları artan fibrinojen,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  globulin gibi proteinler kanın elektrik yükünü değiştirmektedir. Artan elektronegativite eritrositlerin çökme hızını artırmaktadır. 0.4 cc sitrat ile 1.6 cc kan karıştırılır ve bu karışımındaki eritrositlerin 1 saat içinde Westergreen tüpündeki çökme miktarı hesaplanır. ESH yaşlanmaya bağılı olarak artar. Yaklaşık olarak kadınlarda ise hastanın yaşına 10 eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar, erkeklerde ise yaşın yarısına kadar olan değerler normal olarak kabul edilir. ESH, plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olduğundan dolayı, CRP'ye göre daha geç yükselir ve daha geç normale döner(47-49).

#### **2.1.6.2. Romatoid Artritte Otoantikorlar:**

Romatoid artrit hastalarında pek çok sayıda otoantikor tanımlanmakla beraber, sadece RF, anti-CPP ve daha az sıklıkla da heterojen nükleer ribonükleoprotein (hnPNP), A2 antikorları (RA33) rutin laboratuvar tetkiklerinde kullanılır.

ACR/EULAR 2010 RA tanı kriterleri arasına RF ve anti-CCP girmiştir(50).

### **2.1.6.2.1. Romatoid Faktör (RF)**

Waalers tarafından ilk kez 1940 yılında romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglutine eden bir faktör saptanmıştır(51). Bu faktör daha sonra RF olarak nitelendirilmiştir. Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)'ne karşı gelişen antikorlardır(52). RF, ekstrevasküler immün kompleks hastalığı olan romatoid artritin spesifik olmayan belirleyici antikorlarından biridir(52-54).

Romatoid artrit tanısında RF'nin sensitivitesi %50-85 iken spesifitesi %80-90 oranındadır. Erken RA'lı hastaların sadece %50'sinde RF pozitifliği gösterilmiştir. RA tanılı hastaların %15'inde ise RF hiçbir zaman pozitif olmaz. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalığın daha ağır seyretteğini, vaskülit ve romatoid nodüllerin daha sık görüldüğünü ileri süren çalışmalar olduğu gibi RF titresinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır(50).

### **2.1.6.2.2. Anti-CCP Antikorları**

Anti-CCP antikorları, sitrulin peptidlerine karşı oluşan otoantikorlardır. Anti-CCP antikeratin antikorları ve antiperinükleer faktörün de bulunduğu antiflaggrin antikorları ailesinin bir üyesidir. Anti-CCP, RA'nın başlangıç döneminde (ilk semptomlardan 3-6 ay sonra) hastaların %50-60'ında bulunur. Anti-CCP, artrit başlamadan seneler önce serumda tespit edilir (51). Anti-CCP testinin spesifitesinin %98 oranındayken, sensitivitesinin de %68-75 oranında olduğu bulunmuştur(52).

### **2.1.6.3. Sinovyal Sıvı Analizi**

Sinovyal sıvı aktif hastalık döneminde inflamatuvar karakterdedir. Beyaz küre sayısı artmıştır(5.000-50.000 ve 2/3 nötrofildir). Bu dönemde açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Genellikle protein miktarı %3.5 mg'in üzerinde ve glukoz düzeyi serumdan düşüktür. Müsin pıhtı testi pozitifdir. Sinovyal sıvıda RF pozitif olabilir. Kompleman düzeyi düşüktür. Tedaviye dirençli artritlerde ise infeksiyon açısından kültür gereklidir(52,54).

### **2.1.7. DAS28 Skoru**

Romatoid artritli hastalarda kullanılan Disease Activity Score 28 (DAS28), eklem muayenesinde hassas ve şiş eklem sayısı, ESH veya CRP ve genel sağlık değerlendirilmesi [(Visual Analog Score (VAS)] ile belirlenerek bir formülle

hesaplanır. DAS28 değerlendirmesinde,  $\leq 3,2$  düşük hastalık aktivitesi,  $> 3,2$  ile  $\leq 5,1$  orta şiddette hastalık aktivitesi,  $> 5,1$  ise yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir. DAS28  $\leq 2,6$  remisyon olarak kabul edilir. Hastanın kendini genel olarak değerlendirmesine dayanan ağrıya yönelik yapılan skorlama için VAS kullanılır. Bu aktivite skorları, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve ilaç dozlarının ayarlanmasında klinisyenlere yardımcı olmaktadır(55).

## **2.2. Fibromiyalji**

Fibromiyalji sendromu (FMS), inflamatuvar veya dejeneratif bir hastalık değildir(56). FMS nedeni belli olmayan, yaygın vücut ağrısı, belli anatomik bölgelerde hassas noktalar, azalmış ağrı eşiği, başta boyun ve bel bölgesi olmak üzere tüm vücutta tutukluk, uyku bozuklukları, yorgunluk, psikolojik yakınmalar ile beraber görülen kronik eklem dışı kas iskelet sistemi hastalığıdır(56,57).

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Türkiye’de ise 20-64 yaş arasındaki kadınlarda bu oran %3,6 bulunmuştur. Denizlide 655 tekstil işçisinde yapılan çalışmada fibromiyalji prevalansı %7,3 olarak saptanmıştır(58). FMS bel ağrısı ve osteoartritten(OA) sonra en sık görülen kas sistemi hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülür(59). FMS nin yaşla birlikte görülme oranının arttığı ve 55-64 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaştığı belirtilmiştir(60). FMS yalnızca yetişkinlerde değil çocuk ve gençlerde de görülmektedir(61).

### **2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez**

Etiyoloji açık olmamasına rağmen, uyku paternindeki karakteristik değişiklikler ve serotonin, substans P, büyüme hormonu ve kortizol gibi nöroendokrin transmitterlerdeki değişikliklerle karakterizedir. Fibromiyalji, hayatı tehdit eden, deforme olan veya ilerleyici bir hastalık değildir. Kaygı ve depresyon en sık görülen tablodur(61).

### **2.2.3. Klinik Bulgular**

Fibromiyalji sendromu yaygın kas ağrısı ve yorgunluk ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla somatik semptomlar eşlik eder bunun yanı sıra kognitif ve psikiyatrik bozukluk görülür(61,62). Fiziksel muayene yumuşak dokuda hassas

noktaları ortaya koyar. Laboratuvar testler normaldir. Hastalığa dair hiçbir bulgu yoktur.

Yaygın kas ağrısı, FMS'nin ana bulgusudur. Bunun yanı sıra yorgunluk, tutukluk, yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlikler, uyku bozukluğu, pareteziler hastaların yaygın şikayetleridir. Yaygın şikayetlerin yanı sıra; psikiyatrik sorunlar, irritabl barsak sendromu, başağrısı, ağız ve göz kuruluğu, raynaud fenomeni, kadın üretral sendromu, dismenore diğer semptomlardır(61,62).

#### 2.2.4. Fizik muayene

Fibromyaljide çok fazla fizik muayene bulgusu görülmez. Lokomotor sistem ve nörolojik muayeneler de normaldir. En önemli fizik muayene bulgusu parmakla palpasyonda hassas noktaların (tender points) varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retikuler pigmentasyon bulgularıdır(63).

#### 2.2.5. Tanı

Fibromyalji klinik bir durumdur. Klasifikasyon kriterlerine göre tanı konulur. Fibromyalji %80-90 oranında bir hastalık olmadan yalnız başına görülebilir. %10-20 oranında başka bir hastalıkla birlikte (Örneğin, RA, OA, hipotiroidi gibi) görülebilir. Ancak bu hastalıklar fibromyaljiye neden olmaz biri diğerinin nedeni değildir, sadece birlikte görülebilirler. Fibromyalji tanısı için 1980'li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir. Son olarak ACR 1990 yılında fibromyalji klasifikasyon kriterlerini yayınlamıştır(61) (Tablo 3). Bu klasifikasyon kriterleri halen günümüzde de kullanılmaktadır. Bu kriterlerin sensitivitesi %88,4 spesifitesi %81,1 dir (64).

<b>Tablo 3: ACR 1990'a göre Fibromyalji Sınıflama Kriteri</b>
ACR 1990'a göre Fibromyalji Sınıflama Kriteri :
1. En az 3 aydır süren yaygın ağrı [ belin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yanında ağrıyla, aksiyal dağılımlı (servikal omurga, anterior göğüs, torakal omurga veya alt bel) ağrı ] öyküsü
2. 18 spesifik duyarlı noktadan 11'inde, yaklaşık 4 kg'lık palpasyonla (başparmak tırnağında beyazlaşmaya yetecek kadar bası) duyarlılık olmalıdır.
Tanıda yukarıdaki iki kriteri taşıyan olgu FMS olarak kabul edilir. Yaygın ağrı en az 3 ay süreli olmalıdır. İkinci bir klinik hastalığın varlığı, FM tanısını dışlamaz.
<b>Duyarlı noktalar şunlardır:</b>
<b>Oksiput:</b> Suboksipital kas insersiyonu, çift taraflı;
<b>Trapezius:</b> Trapezius kasının üst orta noktası çift taraflı;
<b>Alt servikal:</b> Sternokleidomastoid kasın alt bölümü, çift taraflı;
<b>Supraspinatus:</b> Supraspinatus kasının orjini, çift taraflı;

<b>İkinci kot:</b> İkinci kostokondral bileşke çift taraflı;
<b>Lateral epikondil:</b> Lateral epikondilin 2 cm distali, çift taraflı;
<b>Gluteal:</b> Gluteal bölgenin üst dış kadranı, çift taraflı;
<b>Büyük trokanter:</b> Büyük trokanterin üzeri, çift taraflı;
<b>Diz:</b> Dizin medial yağ yastıkçığı, çift taraflı.

Fibromiyalji hastalarının yaklaşık %25'inin ACR 1990 kriterlerini karşılamaması, bu kriterlerin tanı konulan hastalarda hastalık şiddetini gösteren bir belirtecinin olmaması ve hastalığın takibinde de kullanılamaması nedeniyle 2010 yılında ACR yeni tanı kriterlerini açıklamıştır (65) (Tablo 4).

<b>Tablo 4. 2010 ACR Fibromiyalji Sınıflama Kriteri</b>						
<b>Fibromiyalji tanısı için hasta aşağıdaki 3 kriteri karşılamalıdır:</b>						
1 Yaygın ağrı indeksi (WPI)≥7 ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru≥5 veya WPI=3-6 ve SSS skoru >9						
2 Semptomlar en az 3 aydır benzer düzeyde olmalı						
3 Hastada ağrıyı açıklayabilecek başka bir durum olmamalı						
<b>Yaygın ağrı indeksi (widespread pain index- WPI) (0-19)</b>						
Hastanın geçen haftaki ağrısının aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması						
Sağ çene	Sol çene	Sağ bacak	Sol bacak	Sağ uyluk	Sol uyluk	Boyun
Sağ üst kol	Sol üst kol	Sağ omuz	Sol omuz	Karın	Sırt	Bel
Sağ kalça	Sol kalça	Sağ ön kol	Sol ön kol	Göğüs		
<b>Semptom şiddeti ölçeği (symptom severity scale- SSS) (0-12)</b>						
A) Aşağıdaki yakınmanın her birinin son 1 haftaki şiddetinin aşağıdaki skala kullanılarak skorlanması						
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
Yorgunluk	0	1	2	3		
Dinlenmeden uyanma	0	1	2	3		
Kognitif semptomlar	0	1	2	3		
B) Sahip olunan somatik semptomların* puanlanması						
0: Hiç semptom yok						
1: Birkaç semptom var						
2: Semptomların yarısı/yarıya yakını mevcut						
3: Semptomların çoğu mevcut						
<b>*Somatik semptomlar:</b> Kas ağrısı, huzursuz bağırsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampti, hissizlik/uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, güneşe hassasiyet, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık göme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, raynound fenomeni, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, ağız ülserleri, tad almada değişiklik/kayıp, nöbet, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, sık idrara çıkma, mesane spazmları, idrar yaparken ağrı, ürtiker						

### 2.3. Endokan

Endokan, yeni insan endotel hücresi spesifik (ESM) bir moleküldür. Önceleri ESM-1 olarak bilinen endokan, ilk olarak 1996 yılında, insan endotel hücresi

DNA'sından çoğaltılmıştır(7). Endokan 50 kd büyüklüğünde dermatan sülfat yapısında bir proteoglikan olup, vasküler endotelden üretilir. Endokanın vücuttaki kaynağı vasküler endotel hücreleri, böbrek distal tübülleri döşeyen epitelyum hücreleri, bronş ve akciğer submukozal bezleridir(6,66).

Sağlıklı bireylerin kan dolaşımında serbest halde tespit edilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda endokanın, enflamatuvar hastalıklarda ve tümör gelişiminde hücre adezyonunun regulasyonunda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir(6).

Endokanın salınımı ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. En çok üzerinde durulan mekanizma, endokan lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA) -1, ile etkileşim içerisinde olmasıdır. LFA-1,  $\alpha$ 1 alt-birimi (CD11a) ve  $\beta$ 2 alt-birimi (CD18) olmak üzere iki subunitten oluşan heterodimerik bir transmembran glikoproteinidir. LFA-1'in hücrelere arası adezyon molekülü (ICAM) -1, ICAM-2 ve ICAM-3 olmak üzere üç majör reseptörü bulunmaktadır. Endokan, yangı alanlarına lökosit göçünün düzenlenmesinde ilişkili olabilir. Çünkü lenfosit ve monositlerin adezyonu esnasında ICAM-1/LFA-1 etkileşimlerinin rolü büyüktür(9). Bu nedenle endokan organ spesifik inflamasyonda ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda vasküler hasara katkıda rol oynayabilir(9,67).

Endokan üretimi birçok büyüme faktörleri ve sitokinler ile düzenlenir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 $\beta$  in vitro şartlarda endokan ekspresyonunu indüklediği, interferon- $\gamma$  ise TNF- $\alpha$  ile indüklenen upregülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir(6,68,69).

VEGF-A ve VEGF-C; anjiyogenez, lenfanjiyogenezin ve kanser progresyonunda kritik rolleri olan büyüme faktörleridir. Bu mediyatörlerin varlığında endokan üretimi upregülasyonunun daha çok arttığı çalışmalarda gösterilmiştir(70). Bu nedenle endokan anjiogenezin yeni bir belirtecidir ve dolayısıyla endotelial hasarın da yeni bir göstergesi olabilir(68,70,71).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız Eylül 2015– Aralık 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na yapılmıştır. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmış olup katılan hastalara açıklama yapılarak aydınlatılmış yazılı onamları alınmıştır. Bu çalışmamıza ACR 2010 sınıflama kriterlerine göre romatoloji polikliniğinde RA tanısı konulan ve endokan düzeyini etkileyecek dışlama kriterlerine uygun 56 hasta alınmıştır. Yine romatoloji polikliniğinde takipli ACR 2010 sınıflama kriterlerine göre FMS tanısı koyulan 55 hasta alınmıştır. 56 sağlıklı gönüllü çalışmamıza kontrol grubu olarak eklenmiştir. Tüm hasta ve gönüllerimizde sigara ve alkol kullanmayan hastalar alınmıştır.

Romatoid artrit hastalarında DAS28 Skoru, CRP ve VAS skoruna bakılarak hesaplanmıştır. DAS28 skoru 2,6'nın üzerinde olan hastalar aktif RA olarak kabul edilmiş olup 2,6'nın altında olan hastalar inaktif RA kabul edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubu aşağıdaki dışlama kriterine göre seçilmiştir. Dışlama kriteri arteriyel hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içicisi, sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertrofi (EF < %50), akut koroner sendrom öyküsü, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, anormal tiroid fonksiyon testi, renal yetmezlik (kreatin 1,5>) ve hepatik yetmezlik (ALT ve AST'de 2 kattan fazla artış), bilinen kanser son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirilmesi, inflamatuvar hastalık olması olarak belirlendi.

Serum endokan düzeyleri için hastalardan kanları 12 saat açlık sonrası sabah 8-10 arasında alındı. Hastaların ve gönüllü kontrol gruplarının CRP, ESH, RF ve lökosit verileri son 2 aylık kontrollerinden sistemden kayıt edildi.

#### **3.1. Serumda Endokan Düzeyinin ELISA ile Ölçümü**

Endokan (BOOSTER, Pleasanton, CA 94566) elisa kiti ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kit oda sıcaklığına getirildi. Çalışmada kullanılan kitin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konuldu. 37 °C'de 1,5 saat örnekler kit içerisinde inkübe edildi. Biotinlenmiş anti-Human ESM1/Endokan antibody çalışma solüsyonu

her bir örneğe eklendi ve yine 37 °C`de 1 saat inkübasyon sağlandı. İnkübasyonun ardından 3 kez PBS ile örneklerin yıkaması yapıldı. Ardından ABC çalışma solüsyonu her bir örneğe eklendi ve 37 °C`de yarım saat inkübasyon sağlandı. 5 kez PBS ile örneklerin yıkaması yapıldı. Yıkamanın ardından her bir örneğin TMB color developing agent ile karanlık ortamda 25-30 dakika bekletilerek renklenmesi sağlandı. TMB stop solüsyonu ile reaksiyonun durdurulması sağlandı ve 450 nanometrede (nm.) Kayto RT – 2100c Microplate reader kullanılarak örneklerin absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısı alındı. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler endokan için pg/ml. şeklinde hesaplandı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare Analizi ve sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı.  $<0.05$ 'den küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine RA ve FMS tanısı ile başvuran 56 (Erkek=15 ,Kadın=41 ) RA, 55 FMS (Erkek=11 , Kadın=44) hastası dahil edildi. Ayrıca 56 gönüllü sağlıklı(Erkek=21, Kadın=35) birey dahil edildi. RA'lı hastaların hastalık süresi ortalaması 64,44±53,82 ay; RA'lı hastaların yaş ortalaması 44,03±10,79 yıl; Sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 41,48±8,49 yıl; FMS'li hastaların yaş ortalaması 41,76±8,11 yıl olarak saptandı. Üç grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

RA, FMS grubu ile sağlıklı kontrol grubunun endokan açısından karşılaştırılması: Ortanca serum endokan seviyesi RA grubunda 28,27 ng/ml (17,15-67,24), FMS grubunda 29,38 ng/ml (13,33-64,33) ve kontrol grubunda 30,12 ng/ml (17,58-50,50) olarak tespit edildi. Üç grup arasında endokan düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı( $p>0.05$ ). Ortanca serum CRP düzeyi RA grubunda 0,61 mg/dl (0,008-23), FMS grubunda 0,202 mg/dl (0,033-2,09) ve kontrol grubunda 0,15 mg/dl (0,01-1,46) olarak tespit edildi. Ortanca ESH RA grubunda 30,5 mm/saat (4-91), FMS grubunda 21 mm/saat (5-56) ve kontrol grubunda 13,5 mm/saat (2-380) olarak tespit edildi. RA grubunda diğer gruplara göre bakıldığında ESH ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı( $p<0,001$ ) (Tablo 6).

Ortanca serum endokan düzeyi aktif RA grubunda 27,9 ng/ml (17,5-67,24), inaktif RA grubunda 28,64 ng/ml (17,15-57,75), Ortanca ESH Aktif RA grubunda 35 mm/saat (4-91), İnaktif RA grubunda 29 mm/saat (6-67), ortanca lökosit düzeyi aktif RA grubunda 7900 K/uL (4370-17530), inaktif RA grubunda 7759 K/uL (4180-11710), ortanca RF düzeyi aktif RA grubunda 31 IU/ml (4,6-229), inaktif RA grubunda 28,3 IU/ml (1-203) olarak tespit edildi. Aktif RA ve inaktif RA hastaları arasında endokan, ESH, lökosit, RF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ortanca CRP düzeyi aktif RA grubunda 1,13 mg/dl (0,05-23), inaktif RA grubunda 0,4 mg/dl (0,01-7,1) olarak tespit edildi. Aktif RA'lı hastalar inaktiflere göre değerlendirildiğinde CRP ( $p=0,017$ ) anlamlı derecede yüksek bulundu(Tablo 7).

Romatoid artrit, FMS grubu ile sağlıklı kontrol grubunun endokan, yaş, hastalık süresi, DAS28, RF, ESH düzeylerinin korelasyonu: Endokan ile ESH( $r=-0,217$ ,  $p=0,107$ ) ve RF( $r=-0,248$ ,  $p=0,064$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki

saptandı. Endokan ile hastalık süresi ( $r=0,149$ ,  $p=0,272$ ) pozitif yönde çok zayıf ilişki saptanırken CRP ( $r=-0,170$ ,  $p=0,209$ ) ile endokan arasında negatif yönde çok zayıf ilişki saptandı. Yaş ( $r=0,008$ ,  $p=0,952$ ) ve DAS28( $r=-0,076$ ,  $p=0,575$ ) arasında korelasyon yoktu(Tablo 8).

**Tablo 5.** Hastaların Demografik Verileri

Değişkenler	RA (n=56)		FMS (n=55)		Sağlıklı (n=56)		P
Yaş (yıl)	44,03±10,79		41,76±8,11		41,48±8,49		( $p>0.05$ )
VKI <sup>f</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	26,73±4,37		24,39±4,13		26,18±4,46		( $p>0.05$ )
Cinsiyet	N	%	n	%	N	%	
Kadın	41	73,2	44	80	35	62,5	(p>0.05)
Erkek	15	26,7	11	20	21	37,5	
Sistolik tansiyon (mmHg)	124,7±8,2		126,72±4,6		125,5±5,6		( $p>0.05$ )
Diastolik tansiyon (mmHg)	71,5±7,9		65,9±4,3		71,5±7,8		( $p>0.05$ )

<sup>f</sup> Vücut kitle indeksi

**Tablo 6.** RA, FMS Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Endokan Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	RA (n=56)		FMS (n=55)		Sağlıklı (n=56)		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min- Max	Ortanca	Min-Max	
Endokan (ng/ml)	28,27	17,15-67,24	29,38	13,33-64,33	30,12	17,85-50,50	0,807
CRP (mg/dl)	0,61	0,008-23	0,202	0,033-2,09	0,15	0,01-1,46	0,000*
ESH (mm/saat)	30,5	4-91	21	5-56	13,5	2-38	0,000*

**Tablo 7.** Aktif RA ve İnaktif RA Hastaları Arasında Endokan, ESH, Lökosit, RF Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Aktif RA (n=31)		İnaktif RA (n=25)		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Endokan (ng/ml)	27,9	17,5-67,24	28,64	17,15-57,75	0,525
CRP (mg/ml)	1,13	0,05-23	0,4	0,01-7,1	0,017*
ESH (1mm/saat)	35	4-91	29	6-67	0,076
Lökosit(k/uL)	7900	4370-17530	7759	4180-11710	1
RF (IU/ml)	31	4,6-229	28,3	1-203	0,735

**Tablo 8.** RA, FMS Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Endokan, Yaş, Hastalık Süresi, DAS28, RF, ESH Düzeylerinin Korelasyonu

Değişkenler	Endokan	
	R	P
Yaş (yıl)	0,008	0,952
Hastalık süresi (ay)	0,149	0,272
CRP (mg/dl)	-0,170	0,209
ESH (mm/saat)	-0,217	0,107
RF	-0,248	0,064
DAS28	-0,076	0,575

Hastaların kullandığı ilaçlara bakıldığında RA'lı 56 hastadan %76,8(n=43)'i kortikosteroid, %78,6(n=44)'sı Metotreksat, %25(n=14)'i Sulfasalazin, %58,9(n=33)'u Antimalaryal, %17,8(n=10)'i Leflunomid ve %14,3(n=8)'ü steroid olmayan antienflamatuar ilaç (SOAİİ) kullanmaktaydı. Endokan ile ilaçların korelasyonuna bakıldığında kortikosteroid ( $r=-0,298$   $p=0,025$ ) ve Antimalaryal ( $r=-0,229$ ,  $p=0,090$ ) ile endokan arasında negatif zayıf ilişki saptandı(Tablo 9). Sulfasalazin ( $r=0,168$ ,  $p=0,819$ ) ile endokan arasında çok zayıf ilişki saptandı. SOAİİ ( $r=0,057$ ,  $p=0,676$ ), leflunomid ( $r=-0,091$ ,  $p=0,504$ ) ve metotreksat ( $r=-0,031$ ,  $p=0,819$ ) ile endokan arasında ilişki saptanmadı.

**Tablo 9.** RA Grubunun Kullandığı İlaçlarla (Kortikosteroid, Metotreksat, Sulfasalazin, Antimalaryal, Leflunomid ve SOAİİ) Endokan Korelasyonu

Değişkenler	Endokan	
	R	P
Kortikosteroid	-0,298	0,025
Metotreksat	-0,031	0,819
Sulfasalazin	-0,168	0,213
Antimalaryal	-0,229	0,090
SOAİİ	0,057	0,676
Leflunomid	-0,091	0,504

## 5. TARTIŞMA

Romatoid artrit (RA) eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici destrüksiyona sebep olan sistemik bir hastalıktır. RA'nın primer nedeni bilinmemekle beraber patogenezinde çevresel ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır(17).

Endokan ya da ESM-1(endothelial cell specific molecule 1) ilk kez endotel hücre kültürlerinde bulunmuştur(6). 1996 yılında Lassella ve ark. tarafından endokan insan endotel hücrelerinden kopyalanmıştır(7). Yapısal olarak endokan ser137'ye kovalent bağlı tek bir dermatan sülfat zincirine sahip 16 aminoasit polipeptidten oluşan 50 kDa'lık çözünebilir bir proteoglikandır(6). Kanda serbestçe hareket etmesi ve yalnızca bir glikozaminoglikan zincirinin olması nedeniyle olağandışı bir moleküldür. Endokan insan lökositlerinde cd11a/cd18 integrini bağlar ve interselüler adezyon bir moleküle bağlanmayı bloke ederek endotelial migrasyonunu engeller(7,8,9).

Endokan ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur. Fakat romatoid artrit hastalarında serum endokan seviyesi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızdaki amacımız, artrit dokularda olduğu gibi kandada endokan seviyesinin artıp artmadığı ve endokanın hastalık şiddetini gösterip göstermediğini araştırmaktır.

Romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmada RA'lı hastaların ateroskleroza yatkın olduğu bulunmuştur. Klinik araştırmalara göre RA süresi ile ateroskleroz arasında pozitif bir ilişki vardır. Her ikisinde inflamasyona bağlı gelişir. Her ikisinde de sitokinler ve kemokinlerin ekspresyon profilleri benzerdir: Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve reseptörü kemokin (C-C motifi) reseptör 2 (CCR2) gibi. RA'nın aterosklerozla ilişkisi şöyle açıklanır: RA'da dolaşımda artan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler arteriyel duvarda endotel hasarına yol açar. Bu durumda ateroskleroza neden olur. Sonuç olarak endotelial disfonksiyon Nitrik Oksit (NO)'in lokal olarak azlığına eşlik edebilir. Bu, endotelde NO üretiminin azalmasıyla veya süperoksit anyonlarının aşırı üretimiyle alakalı olabilir(72). NO lokal bir vazodilatördür ve aynı zamanda trombosit adezyonunu, agregasyonunu, düz kas hücre çoğalmasını ve endotel ile lökosit etkileşimlerini inhibe ettiği için, azalmış NO

aktivitesi aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. Normal endotelde asetilkolin, NO salınımını uyararak vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken endotel disfonksiyonu varlığında direkt olarak damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstrüksiyona yol açar(73). Bu durum “paradoks vazokonstrüksiyon” olarak adlandırılır. Ateroskleroz ve koroner risk faktörleri olan hastalar (hipertansiyon, diyabet, sigara) asetilkoline cevabı azalmış ya da tamamen ortadan kalkmış vazodilatasyon şeklindedir. RA’ da bu duruma bağlı olarak endotel hasarı hala tartışılmaktadır(74).

Endokan plazma/serum düzeyinin artışını sağlayan endotelden köken olan proteoglikandır. Enfeksiyon ve malignitede artar(69). Febril nötropenide endokan seviyesi azaldığı görülmüş. Buna karşın bakteriyel enfeksiyonlarda artar(72).

Yapılan daha önceki çalışmalarda tümörde rolü olan endokanın RA'nın patogenezi ve progresyonunda yer aldığı hipotezi oluşturulmuştur. Özellikle, endokanın anjiyogenez ve tümör invazyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70,75). RA, hastalığın patogenezinde temel rolü olan anjiyojenez ile karakterizedir (76). Dahası, RA eklemlerinde pannus dokusu agresif tümör benzeri bir büyüme sergiler ve çevresindeki kıkırdak ve subkondral kemikleri istila eder ve aşındırır(71). Ayrıca Bechard ve ark. yaptığı bir çalışmada endokanın şiddetli iltihaplı artritlik dokulardaki sentezinin arttığı gösterilmiştir. Artritlik eklemlerdeki artmış endokan seviyesi, dolaşımdaki lenfositlerin ve lökositlerin inflamatuvar bölgelere yapışmasına ve aktivasyonuna katılmalarının yanı sıra aşırı anjiyojenez ve pannus invazyonundan sorumlu olabilmektedir(9). Ayrıca çalışmada artritlik eklemdaki hangi hücreler esas olarak endokan üretiminden sorumludur ve inflamatuvar uyanlarla nasıl düzenlenirler incelenmiştir. Sonuçlar, enflamatuvar stimülasyonu takiben bile artritlik eklemlerin endotel hücrelerinde endokan üretildiği gösterilmiştir(16,78).

VEGF endotelde endokan ekspresyonunu uyaran önemli bir faktördür(75). Dahası endokan sentezi TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak anlamlı şekilde artmış ve endokan-1'in spontan ve TNF- $\alpha$  kaynaklı sekresyonu interferon- $\gamma$  tarafından inhibe edilmiştir. Bununla birlikte, yapılan çalışmada endokan ekspresyonunun IL-1 $\beta$ 'ya (1 ng/ml) yanıt olarak önemli ölçüde artmadığını gösterdi. Buna ek olarak, endokan sentezi bronş ve renal epitelde yükseldiği görülmüştür(79). Aktif olarak endokan üreten

adipositler (80), protein kinaz C aktivatörü olan phorbol ester ve retinoik aside yanıt olarak endokan sentezlerini arttırmıştır(81). Ayrıca sinoviyal hücreler, IL-1 $\beta$ 'da dahil olmak üzere inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak endokan sentezini önemli ölçüde artırır(81).

Sedef hastalığı olan hastalarda da endokan seviyesi yüksek bulunmuştur. Özellikle kardiyovasküler hastalığı olan ve aktif hastalığı olan olgularda pozitif yönde korelasyon saptanmıştır(82). Behçet hastalarında yapılan çalışmada hastalığın aktif olduğu hastalarda endokan seviyesi yüksek bulunmuştur(15). Fakat infalamatuvar hastalıklardaki rolü hala bilinmemektedir. Bu durum şöyle açıklanmaktadır. VEGF nötrofiller, makrofajlar ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilir ve bunlar Behçet hastalığının patogenezinde rol oynarlar. VEGF enflamatuvar reaksiyonlardan endokan sentezini artırır(76). VEGF düzeylerinde artış birçok otoimmün ve bulaşıcı inflamatuvar hastalıklarda görülür (83,84). Önceki yapılan çalışmalar Behçet hastalarında anlamlı derecede yüksek VEGF seviyeleri olduğu tespit edilmiş. Buna ek olarak, aktif hastalığı olan hastalarda da VEGF yüksek bulunmuştur(83,85). Fava ve arkadaşları RA, OA, gut artriti ve diğer artritlerle kıyaslandığında RA'da sinovyal sıvı VEGF düzeylerini en yüksek tespit etmişlerdir(77). Yapılan diğer çalışmada RA'lı hastalarda serum VEGF düzeylerini, OA, sistemik lupus eritematozus, skleroderma hastaları ve sağlıklı bireyler ile kıyasladığında yüksek bulmuşlardır(86).

Literatürde Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada, RA ve osteoartritli hastaların sinovyal doku örneklerinde endokan düzeylerine bakılmış, iltihaplı artrit dokularında endokan düzeyi yüksek saptanmış. Endokan seviyesi ile inflamasyon şiddeti arasında belirgin korelasyon bulunmuş(16). Romatoid artrit etiyopatogenezinde anjiogenezisin ve endotelial hasarın önemli bir rolü vardır. Özellikle endokanın anjiogenezis ve tümör invazyonundaki rolü gösterilmiştir. Bu aşamada endokanın RA patogenezindeki rolü tam anlaşılamamıştır. Psöriatik artrit ve Behçet hastalığı gibi diğer romatizmal hastalıklarda serum endokan düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda RA ve endokan düzeyi arasında bir korelasyon saptamadık. Hastalık aktivasyonu (DAS28) ve endokan düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki bulamadık. Yine endokan ile inflamasyonun göstergesi



olan CRP ve ESH arasında bir ilişki yoktu. Hasta sayısının daha fazla olduğu ve RA eklem sıvı örneklerinde de endokan düzeylerinin bakıldığı farklı çalışmalar yapmak gerekebilir.

Yapılan bir çalışmada(87) amlodipin ve valsartanın yeni teşhis edilen hipertansif hastalarda endokan düzeylerini azalttığını bildirmiştir. Sklerodermalı hastalarda, ACE inhibitör tedavisi alan ve almayan hastalar arasında serum endokan düzeylerinde hiçbir fark olmadığını aynı zamanda kalsiyum blokeri tedavisi alan ve almayan hastalar arasında da serum endokan düzeylerinde fark bulunmamıştır (14). Fakat bu konuda hakkında yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Biz çalışmamızda hipertansif hastaları dahil etmedik. Kortikosteroid ve metotreksat ile endokan arasında düşük düzeyde ilişki saptandı. RA'lı hastalarda endokan ile ilaçlar arasında düşük düzeyde ilişki olsa bile ilaçlar inflamasyonu baskılamış olup endokan seviyesini düşürmüş olabilir. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Paul Balanescu ve ark.'nın sklerodermalı hastalarda yaptığı çalışmada endokan seviyesine bakıldığında daha çok mikrovasküler tutulum olduğunda endokan seviyesinin yüksek olduğu bulmuştur(14). Biz çalışmamızda RA lı hastalarda vaskülit tutulumu olan hastaları almadık. Endokan seviyesi ile mikrovasküler tutulumu incelemedik. Bu da ilerleyen çalışmalarda incelenmelidir.

Paul Balanescu ve ark. nın sklerodermalı hastalarda yaptığı çalışmada hastalık ilerledikçe ve vasküler değişiklikler oluştuğunda endotel disfonksiyonunda ilerleme olacağını ve endokan seviyesi artacağını göstermiştir(14). Hastalık süresi arttıkça pannus dokusunun tümör benzeri büyüme yaparak kartilaj ve subkondrol kemiklerde erozyon yaptığı bilinmektedir(1,2). Fakat biz çalışmamızda hastalık süresi ile pozitif yönde çok zayıf ilişki bulduk. Bu da bize hastalığın ilerlemesiyle endokan seviyesinin artabileceğini gösterebilir.

Bu arada, adiponektin, eklemlerde artrit patogenezi ve progresyonunda rol aldığı görülmüştür. Böylece artrit eklemlerde endokan sentezinin uyarılmasında adiponektinin rolü üzerinde durulmuştur(10,88). Yapılan bir çalışmada adiopektininde endokanı artırdığı söylenmiştir.

Harada ve ark. yaptığı çalışmada, hücre göçü ve invazyonundaki azalmanın endokan sentezinin azalmasına neden olduğu MMP-13 geninin downregülasyonu ile ilişkili olabileceğini gösterilmiştir. Ayrıca Eklem dokularında hafif ateşli bölgelere kıyasla şiddetli inflamatuvar bölgede endokan sentezinin daha yüksek olduğunu bulunmuştur(84). Bu nedenle endokan, artritlik eklemlerde sinovyal hücre göçü ve pannus dokusunun istilası ile ilişkili olduğunu düşündürür.

Artritlik eklemlerdeki ve kanda endokanın sentezini artıran faktörlerde diğer çalışmalarda araştırılmalıdır. Ayrıca, romatoid artrite karşı potansiyel bir terapötik hedef sunmak için endokan hayvan modellerinde endokan geninin inhibe edilmesi yoluyla endokanın in vivo rolü araştırılmalıdır. Ayrıca tek bir değerlendirmeden ziyade birden fazla değerlendirme yapılmalıdır ve hasta sayısı artırılmalıdır. Romatoid artritlik hastalarımızın aktif ve inaktif olması durumu değerlendirilmiş olduğu halde DMARD tedavisi alıyor olmaları hastaların inflamasyonunu baskılayıp endokan seviyesini etkilemiş olabilir.

## **6. SONUÇ**

Çalışmamızda RA hasta grubunda serum endokan düzeyi ortalaması yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. İlerleyen çalışmalarda kanda endokanın seviyesini etkileyen faktörleri içeren çalışmalar yapılmalıdır. Hasta sayısının fazla olduğu çalışmalar yapılarak endokanın RA hastalarındaki durumu tekrar değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Gravallesse EM, Monach PA: Rheumatoid synovitis and pannus. In: Rheumatology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME and Weisman MH (eds). 4th edition. London, UK Elsevier Ltd, 2008:841-65.
2. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:717-19.
3. Szekanecz Z, Koch AE. Mechanisms of disease: angiogenesis in inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:635-43.
4. Schoettler N, Brahn E. Angiogenesis inhibitors for the treatment of chronic autoimmune inflammatory arthritis. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:425-33.
5. Lainer-Carr D, Brahn E. Angiogenesis inhibition as a therapeutic approach for inflammatory synovitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:434-42.
6. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depondieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 2006;1765(1):25-37.
7. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271:20458-64.
8. Bécharard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem* 2001;276:48341-49.
9. Bécharard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 2001;167:3099-106.

10. Kang YH, Ji NY, Lee CI, Lee HG, Kim JW, Yeom YI, et al. ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma. *Amino Acids* 2011;40:1003-13.
11. Mauraage CA, Adam E, Minéo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:633-41.
12. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4575-82.
13. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2015;243(1):339-43
14. Bălănescu, Paul, Lădaru A, Bălănescu E, Voiosu T, Băicuș C, Dan GA. Endocan, novel potential biomarker for systemic sclerosis: results of a pilot study. *Journal of clinical laboratory analysis* 2016;30(5):368-73.
15. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291–96.
16. Kim KS, Lee YA, Ji HI, Song R, Kim JY, Lee SH, et al. Increased expression of endocan in arthritic synovial tissues: effects of adiponectin on the expression of endocan in fibroblast-like synoviocytes. *Molecular medicine reports* 2015;11(4):2695-702.
17. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328-46.
18. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and Scleroderma in Robins and Cotran *Patologic Basis of Disease* by Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2010:3121-25.

19. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrisons principles of internal medicine*. 17th ed. McGraw-Hill, United States of America, 2008:2.
20. Vogt T. Rheumatoid arthritis: clinical Picture and important differential diagnoses. *Ther Umsch* 2005;62:265-8.
21. Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol* 2000;27:1638-42.
22. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
23. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993;32:903-7.
24. Ergin S, Romatoid Artritte Etyopatogenez ve Patoloji, in *Romatoloji*, Y.P. Ataman Ş, Ed. Ankara 2012:457-68.
25. Wildler R, Rheumatoid Arthritis, Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In *Primer on the Rheumatic Diseases*, R. Schumacher, Ed. Atlanta 1993.
26. Zvaifler, N. ed. *Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Arthritis and Allied Conditions*. 12 ed. W.K. DJ McCarty. Pennsylvania 1993:723-36.
27. Albani S, Carson D, Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In *Arthritis and Allied Conditions*, W. Kopman, Ed. Williamsand Wilkins 1992:979–92.
28. Harris E, Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, in *Textbook of Rheumatology*, W. Kelley, et al. Eds. Philadelphia 1993:833-73.
29. Jorgensen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1994;12(4):435-41.

30. Paleolog ME, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. *Angiogenesis* 1998/1999;2:295-307.
31. Athanasou NA, Quinn J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to othermarrow derived cells. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991;50:311-5.
32. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 2009;15:1414-20.
33. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage–pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983;26:472-8.
34. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, Bergmeister H, Redlich K, Feige U, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2004;50:277-90.
35. Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:310-6.
36. Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2004;18:31-45.
37. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper N, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
38. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.

39. Pereira da Silva JA, Carmo MF. Peptide containing nerves in human synovium: Immunohistochemical evidence for decreased innervation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1592-9.
40. Sakai K, Matsuno H, Tsuji H, Tohyama M. Substance P receptor (NK1) gene expression in synovial tissue in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:135-41.
41. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976;35(4):361-4.
42. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:930-4.
43. Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, et al. Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, 1997:851-951.
44. Goodson N, Farragher TM, Symmons D. Rheumatoid Factor, Smoking, and Disease Severity: Associations with Mortality in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:945-9.
45. Allan S, Wilk, MJF. Romatizmal hastalıklarda laboratuvar testler, in Romatoloji, Hochberg, Editor. 2011:219-37.
46. Schur P, Shmerling R. Laboratory tests in rheumatic disorders, in *Rheumatology*, Hochberg 2003:199-213.
47. Ballou S, Kushner I. Laboratory Evaluation of Inflammation., in *Kelley's Textbook of Rheumatology*. E. Haris, Ed. 2005.
48. Volanakis J, Acute-Phase Proteins in Rheumatic Disease. Koopmann WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. In Lippincot Williams & Wilkins 2001:504-35.
49. Hobbs K, Laboratory evaluation, in *Starling G West, R. Secrets, Ed. Philadelphia*. 2003:52.



50. Gür A, O. P, Romatoid Artritte Laboratuvar Bulguları, in Romatoloji, Y.P. Ataman Ş, Ed. Ankara 2012:499-505.
51. Waaler, E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles.1939. Acta Pathol Microbial Scand 2007;115(5): 422-38.
52. Chen PP, Fong S, Carson DA, Rheumatoid factor. Rheum Dis Clin N Am 1987:545-68.
53. Barland P, Lipstein E, Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. Am J Med 1996;24(3):525-538.
54. Aho K, T Palusuo, P Kurki, Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. Semin Arthritis Rheum 1994;23:379-87.
55. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Arthritis Rheum 2008;59:1371-7.
56. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA 2014;311:1547.
57. Smith HS, Harris RE, Clauw DJ, Fibromyalgia. In: Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fishman SM, Cohen SP, editors. Essentials of pain Medicine.3rd ed. Philadelphia: Elseiver Saunders 2011;345-50.
58. Cobankara Veli, Unal UO, Kaya A, Bozkurt AI, Ozturk MA. "The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey." International journal of rheumatic diseases 2011;14:390-4.
59. Brill S, Ablin JN, Goor-Aryeh I, Hyat K, Slefer A, Buskila D. Prevalence of fibromyalgia syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic. J Investig Med 2012; 60(4):685-8.
60. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 2009; 35:215.

61. Björkegren K, Wallander MA, Johansson S, Svärdsudd K. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health* 2009; 9:402.
62. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987; 257:2782.
63. Goldenberg, DL. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. *UpToDate*. 2016;1-136.
64. Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, Whitacre C, Henrickson M, Kashikar-Zuck S. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr* 2016;169:181.
65. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The Am College of Rheumatol preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:600-10.
66. Hang SM, Zuo L, Zhou Q, Gui SY, Shi R, Wu Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* 2012;87:172-8.
67. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:532-7.
68. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008;112:2318-26.
69. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C-A, Vives RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol* 2013;2013:705027.
70. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of

angiogenesis: induction of ESM-1, (beta)ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res* 2002;63:159–71.

71. Abid MR, Yi X, Yano K, Shih SC, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvasc Res* 2006;72:136–45.
72. Bruserud O, Halstensen A, Peen E, Solberg CO. Serum levels of adhesion molecules and cytokines in patients with acute leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 1996;23:423-30.
73. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(10):1652–9.
74. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;1;23(2):168-75.
75. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, et al: Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res* 2013;73:1097-106.
76. Grutzkau A, Krüger-Krasagakes S, Baumeister H, Schwarz C, Kögel H, Welker P, et al. Synthesis, storage, and release of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) by human mast cells: implications for the biological significance of VEGF206. *Mol Biol Cell* 1998;9:875-84.
77. Fava RA, Olsen NJ, Green GS, Yeo KT. Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 1994;180: 341-46.
78. Schoettler N, Brahn E. Angiogenesis inhibitors for the treatment of chronic autoimmune inflammatory arthritis. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:425-33.
79. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res* 2000;37: 417-25.

80. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Feldpausch M, Heintze U, Böhnke J, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity. *Horm Metab Res* 2006;38:28-33.
81. Wellner M, Herse F, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Bechart D, et al. Endothelial cell specific molecule-1 - a newly identified protein in adipocytes. *Horm Metab Res* 2003;35:217-21.
82. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1066-70.
83. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, Inaloz HS, Doganay S, Türköz Y, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003;42:870-5.
84. Terai M, Yasukawa K, Narumoto S, Tateno S, Oana S, Kohno Y. Vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999;83:337-9.
85. Ozturk MA, Unverdi S, Oktar SO, Bukan N, Gülbahar O, Üreten K, et al. Vascular endothelial growth factor and carotid intima-media thickness in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2008;27:961-6.
86. Harada M, Mitsuyama K, Yoshida H, Sakisaka S. Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:377-80.
87. Celik T, Balta S, Karaman M, Ahmet Ay S, Demirkol S, Ozturk C, et al. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: Comparative effects of amlodipine and valsartan. *Blood Press* 2015;24(1):55–60.
88. Choi HM, Lee YA, Lee SH, Hong SJ, Hahm DH, Choi SY, et al. Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and

matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators. *Arthritis Res The.* 2009;11(6):R161.