T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nurettin TAŞTEKİN

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KARDİYAK FONKSİYON VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Müşerref EBİK

EDİRNE – 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri desteklerden dolayı tez danışmanım olan Prof. Dr. Nurettin Taştekin'e, Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Birtane'ye, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Hakan Tuna'ya, Prof. Dr. Derya Demirbağ Kabayel'e, Doç. Dr. Filiz Tuna'ya, tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Gürdoğan'a, Dr. Mustafa Ebik'e, Doç. Dr. Hakan Emmungil'e, Doç. Dr. Barış Yılmazer'e, Prof. Dr. Müfit Akyüz'e, Dr. Öğr. Üyesi Eray Özgün'e, istatistik analizindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Necdet Süt'e, birlikte çalıştığım hekim arkadaşlarıma, iş arkadaşlarıma, beni yetiştiren aileme ve verdiği destekten dolayı Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **ROMATOİD ARTRİT** 3
- **EPİDEMİYOLOJİ ve GENETİK** 3
- **ETİYOLOJİ** 4
- **PATOLOJİ ve PATOGENEZ** 4
- **KLİNİK BULGULAR** 6
- **TANI** 10
- **LABORATUVAR BULGULARI** 13
- **RADYOLOJİK BULGULAR** 15
- **TEDAVİ** 15
- **ROMATOİD ARTRİTTE KARDİYAK TUTULUM** 18
- **EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRME** 26

GEREÇ VE YÖNTEMLER 32

BULGULAR 37

TARTIŞMA 59

SONUÇLAR 66

ÖZET 68

SUMMARY 70

KAYNAKLAR 72

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACPA: Anti-Cıtrullinated Protein Antibodies

ACR: American College of Rheumatology

A mode: amplitüd modu

Anti-CCP: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

CF: Colour flow

CRP: C-Reaktif Protein

CW: Continuous wave

DAS: Disease activity Score

DAS28-CRP: Disease Activity Score 28-joint count C reactive protein

DAS28-ESR: Disease Activity Score 28-joint count erythrocyte sedimentation rate

DIF: Distal İnterfalangeal

DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drugs (Hastalık Modifiye Edici İlaçlar)

EBV: Ebstein Barre Virus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR: European League Against Rheumatism

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

GLS: Global longitudinal strain

HLA: Human Leukocyte Antigen

HLA-SE: İnsan Lökosit Antijeni Ortak

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HES: Hassas eklem sayısı

IL: İnterleukin

IFN: Interferon

İVR: izovolümetrik relaksasyon

İVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı

JAK: Janus kinase

KC: Karaciğer

KAH: Koroner arter hastalığı

KS: Kortikosteroid

KVH: Kardiyovasküler hastalık

MKF: Metakarpofalengeal

MTF: Metatarsofalengeal

MTX: Metotreksat

NSAII: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MMP: Matriks metalloproteinaz

MR: Manyetik rezonans

MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz

NT-proBNP : N-Amino terminal pro-beyin natriüretik peptit

PIF: Proksimal İnterfalengeal

PTPN22: Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22

PW: Pulsed wave

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid Faktör

S: Strain

STE: *Speckle tracking* echocardiography

SF-36: Short Form-36

ŞES: Şiş eklem sayısı

CβS: Sistetoin beta sentetaz

SR: Strain rate

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareket

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

USG: Ultrasonografi

VAS: Vizüel analog skala

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), otoimmün, progresif, eklem artritini içeren enflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Tedavi edilmezse eklemlerde hasar, şekil bozukluğu ve sakatlığa neden olabilir. Birçok organı etkileyerek morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır (1).

Romatoid artrit farklı patofizyolojik mekanizmalar ile kardiyovasküler sistemi etkilemekte ve önemli morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Romatoid artritli hastalarda görülen artmış ateroskleroz, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık riskinin, yüksek hastalık aktivitesi ve kronik enflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (2, 3). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu romatoid artritin erken, sessiz bir kardiyak etkisi olup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin önemli bir nedenidir (4). Kronik enflamasyonun proinflamatuvar HDL şeklini arttırıcı, LDL düzeyini arttırıcı ve trigliserit düzeyini arttırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (5, 6). Ek olarak romatoid artrit hastalarında ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen homosistein yüksekliği de görülebilmektedir (7).

Günlük kardiyoloji pratiğinde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla M-mod ve Simpson metodu gibi konvansiyonel iki boyutlu ekokardiyografi parametreleriyle ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmakta ve sol ventrikül duvar hareketleri değerlendirilmektedir. Ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel iki boyutlu ekokardiyografi parametrelerinin önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle son yıllarda ventriküllerin sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kısıtlılıklardan etkilenmeyen yeni ekokardiyografik yöntemler

geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin başında ultrason dalgası ile miyokard hareketi arasındaki açının artışından etkilenmeyen iki boyutlu nokta takip *(speckle tracking)* yöntemiyle yapılan strain ekokardiyografi analizi bulunmaktadır. Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelere kıyasla iki boyutlu nokta takip yöntemiyle yapılan strain analizinin açı değişiminden etkilenmemesi nedeniyle sol ve sağ ventriküle ait bölgesel ve global sistolik fonksiyonları strain analizi yapılarak daha doğru değerlendirilmektedir.

Romatoid artritin seyri sırasında hastalarda gelişebilecek olası kardiyak fonksiyon bozukluklarını asemptomatik (subklinik) evrede yakalayabilmek, erken tanı ve tedaviyi sağlamak, morbidite ve mortalitenin önlenmesinde köşetaşı öneme sahiptir. Biz bu çalışmada klinik olarak kardiyak semptomu olmayan romatoid artritli hastaların konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerine ve iki boyutlu nokta takip *(speckle tracking)* yöntemiyle yapılan strain ekokardiyografik analizlerini yaparak romatoid artritte "Kardiyak fonksiyonlarda asemptomatik dönemde bozulma oluyor mu?" oluyorsa "Hastalık aktivitesi ile kardiyak fonksiyon bozuluğunun düzeyi arasında ilişki var mı?" ya da " Hastalık süresi arttıkça istenmeyen kardiyak olay sıklığı artıyor mu?" biz bu hastaları " Kardiyak olarak asemptomatik dönemde (subklinik) yakalayabilir miyiz?" ve yapılan görüntülemelerde "Strain görüntülemenin erken tanıdaki önemi nedir?" sorularına yanıt bulmayı hedeflemekteyiz. Bununla birlikte hastaların Anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide), romatoid faktör (RF), NT-proBNP (N-Amino terminal pro-beyin natriüretik peptit), HDL (yüksek dansiteli liporotein), LDL (düşük dansiteli protein), total kolesterol, trigliserid, homosistein düzeyleri ile kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA), sinoviyal eklemleri etkileyen, eklem destrüksiyonu yapan, kronik seyirli, otoimmün bir hastalıktır (8). Sinoviyal eklemleri simetrik olarak tutarak pannus formasyonu ile kıkırdakta hasar ve kemikte erozyona yol açar (9). Aktivasyon ve remisyon dönemlerini içeren en sık görülen enflamatuvar artrittir. RA, ekstraartiküler bulguları olan akciğer tutulumu, kardiyovasküler tutulumu, böbrek tutulumu gibi sistemik komorbiditeleri içeren bir hastalık olarak düşünülmelidir (10).

EPİDEMİYOLOJİ ve GENETİK

Prevalansı dünya erişkin popülasyonunda yaklaşık % 0,5 - 1, insidansı yılda % 0,02 - 0,05'dir (11). Kadın cinsiyette erkeklerden üç kat daha sık izlenir iken genç yaşlarda belirgin olan bu cinsiyet farklılığında yaş ilerledikçe bir azalma olur. Her yaşta görülmesine rağmen sık görülen yaş aralığı 30 - 50'dir (12).

Genetik faktörlerin romatoid artrit etyolojisinde %50-60 sorumlu olduğu bilinmektedir. Kardeşler arasında prevalansı daha yüksek olup yaklaşık % 2 - 4'dür (13). İkiz çalışmalarında dizigot ikizlerde ortaya çıkma oranı % 3 - 4, monozigot ikizlerde % 12 - 15'dir (14). Hastalık riskinin birinci derece akrabalık derecelerinde 2-10 kat artmakta olduğu bildirilmiştir (15). Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22 (PTPN22) ve İnsan Lökosit Antijeni Ortak Epitop (HLA-SE) bilinen genetik risk faktörleri arasındadır (16). Hastalıkla ilişkili olan allerlerde 70-74. pozisyonlarındaki aminoasit dizilimlerinin benzer olması hastalığın gelişmesi, kronikleşmesi ve prognostik açıdan önemlidir (17).

ETİYOLOJİ

Romatoid artrit hastalığının etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte patogenezinde multifaktöriyel ve çevresel birçok neden sayılabilir (18).

RA hastalığının etyolojisinde enfeksiyonlar suçlanmış ancak kesin sebep olabilecek bir mikroorganizma bulunamamıştır. EBV ve RA ilişkisi üzerinde çok durulmuş ve hastaların çapraz reaksiyon nedeniyle EBV'ye tolerans göstermelerinin etiyopatogenezde rolü olabileceği öne sürülmüştür (19). Araştırmalara rağmen tek bir enfeksiyon etkeni ile ilgili kanıt elde edilememiştir (20). RA hastalarında Porphyromonas gingivalis nedeniyle oluşan gingivitin sık olduğu ve bu bakteriye karşı oluşan antikor titrelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bakteri sitrülline peptidi oluşturan enzimi katalize ettiği için anti-sitrülline peptid antikorlarını arttırabileceği düşünülmektedir (21, 22).

RA etyolojisinde immünoloji önemli rol oynamaktadır. Klonal artmış oto reaktif T hücreleri kendi antijenlerine karşı yok etme işlemi yaparlar. Self - tolerans kaybı kendine tanıma kabiliyetinin bozulması olarak tanımlanmaktadır (23).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi cinsiyet ve seks hormonlarının da çeşitli mekanizmaları ile etkili olduğunu göstermektedir. Östrojen T supresör hücre fonksiyonunu inhibe eder ve T helper hücre fonksiyonunu artırır (24). Gebelikte artan bazı antiinflamatuvar sitokinlerin hastalık aktivitesinde azalmaya ve remisyona neden olduğu düşünülmektedir. Erken menarş ve menstrüasyon dözensizliği olanlarda hastalık riskin arttığı ve oral kontraseptif kullananlarda ise riskin azaldığı görülmüştür (25). Menapozdan sonra hastalığın kadınlardaki oranının azalması da hormonal faktörlerin etkisini güçlendirmektedir (16).

Özellikle erkeklerde ve RF pozitif hastalarda sigara kullanımının hastalık gelişme riskini arttırdığı, zeytinyağı ve C vitamininin RA gelişiminde koruyucu olduğu ve kahve tüketiminin ise RA için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (26-28).

PATOLOJİ ve PATOGENEZ

Hücresel ve humoral bağışıklık sisteminin birlikte rol oynadığı RA patogenezinde sinoviyal doku enflamasyonu patolojik değişikliklerin temelini oluşturur. Sellüler hiperplazi, anjiogenezis, enflamatuvar lökositlerin göçü, hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, sitokinlerin ekspresyonunda değişiklikler olur. Eklem şişliği, sinoviyumun değişikliğe uğraması ve fibrin depozitleri sonucunda ortaya çıkan bir bulgudur. Sonrasında sinoviyal hücrelerde hiperplazi, sinovial hipertrofi, pannus dokusu oluşumu şeklinde devam eder ve kemik hasarı gelişir (29,30).

Bir peptid dizisinin antijen sunan hücreler tarafından T hücrelere sunulması immun yanıtın ilk basamağıdır. T hücreleri, antijenleri reseptörleri vasıtasıyla tanıyabilirler. En çok bulunanlar CD4 pozitif ve CD8 pozitif reseptörleridir (31). CD4 pozitif T (Th1) lenfositler esas rol oynamaktadır. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek otoantikor oluşumundan sorumludur. Oto-antikorlar (RF, Anti-CCP) immun komplekslerin oluşumuna, kompleman aktivasyonuna ve granülosit göçüne neden olur. Makrofaj, dendritik hücre ve B lenfositler ile T hücrelerine antijen sunulur (32). Aktive olan hücreler interferon (IFN)-γ ve interlökin (IL)-2 gibi sitokinler salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. En çok IL-1 ve TNF-α salgılanır. Lenfosit kemotaksisi, damar geçirgenliği, anjiyogenez ve metalloproteinaz üretimi bu sitokinler sayesinde artmaktadır (33). RA immunopatogenezi Şekil 1'de gösterilmiştir (34). Matriks Metalloproteinazlar (MMP**)** geri dönüşümsüz kıkırdak ve kemik hasarında önemli rol oynarlar (35).

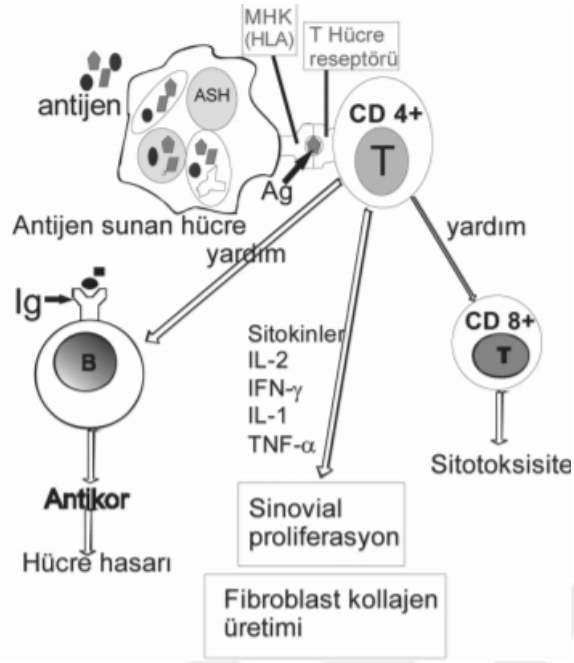
TNF-α ve IL-1 proinflamatuvar sitokinlerdir. Kemikte ve kıkırdakta zararlı etkileri olurken kardiyovasküler hastalıklarda da sistemik etkileri olabilir (36, 37).

RA patogenezinde sitokinlerin bu etkilerinden ötürü tedavide biyolojik anti-sitokin ajanlar sık kullanılmaktadır. Romatoid artritte rol oynayan sitokinler Tablo 1'de gösterilmiştir (38).

Tablo 1. Romatoid artritte sitokinlerin sınıflandırılması (38)

Proinflamatuvar sitokinler	IL-1 ve TNF-α
Eklemdeki enflamatuvar sitokinler	IL-1, TNF-α, IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN-γ, GM-CSF
Anti-enflamatuvar sitokinler	IL-10, IL-4, IL-13, IL-20
Doğal sitokin antagonistleri	IL-1 reseptör antagonisti [IL-1Ra], Solubl Tip-2 IL-1 reseptör, Solubl TNF reseptörü [STNF-RI] IL-18 bağlayıcı protein

IL: İnterlökin, **TNF:** Tümör nekrozis faktör, **IFN:** İnterferon, **GM-CSF:** Granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör.



Şekil 1. RA immünopatogenezi (39)

KLİNİK BULGULAR

RA'da halsizlik, yaygın vücut ağrıları gibi nonspesifik bulgularla birlikte eklem ağrısı, eklem şişliği ve sabah tutukluğunun ön planda olduğu yavaş ve sinsi seyirli bir klinik vardır. (29). Romatoid artritli hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı öykü ve fizik muayene en önemli bölümleridir. Uyku esnasında enflamasyon gelişen dokularda ödem artışı ile sabah tutukluğu gelişen ilk bulgu olabilir. Aktiviteyle lenfatik ve venöz drenaj yoluyla enflamatuvar ürünlerin dolaşıma geri dönmesi ile geriler. Sabah tutukluğu süresinin yaklaşık 1 saat devam ediyor olması önemlidir (40). Enflamatuvar olmayan eklem hastalıklarında da sabah tutukluğu olabilir bu yüzden önemli olan sabah tutukluğunun süresidir.

Eklem Tutulumları

RA sinoviyal eklemleri etkileyen simetrik ve kronik bir artrittir. Simetrik artrit öncelikle el bilekleri, elin küçük eklemlerini tutar ve zaman içerisinde tutulan eklem sayısı artar. Tutulan eklemlerin çevresindeki kaslarda atrofi gelişebilir ve bazen eklem instabilitesi ile subluksasyonlar oluşabilir. Özellikle eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah sertliği tipik bulgular arasındadır. El bileği, metakarpofalengeal (MKF), metatarsofalengeal (MTF) ve proksimal interfalengeal (PIF) eklemleri en sık tutulan eklemler arasında yer almaktadır (41). Servikal bölge (servikal 1-2 hariç), vertebral kolonve sakroiliak eklemlerinde tutulum beklenmez (42).

Temporomandibular, atlantoaksiyal, akromiyoklavikuler ve sternoklaviküler eklemlerde de tutulum görülebilir (43).

El: MKF ve PIF eklemlerinde efüzyon, yumuşak doku şişliği ile eklem hassasiyeti, hareket kısıtlılığı ve kavrama gücünde azalma görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde geri dönüşümsüz ulnar deviasyon, radial deviasyon, parmakta mekiksi görünüm oluşabilir. MKF ekleminde fleksiyon kontraktürü, PIF ekleminde lateral bantların zayıflamasıyla kuğu boynu, boutonniere deformitesi (düğme iliği deformitesi) ve baş parmakta Z deformitesi olabilir (41).

El bileği: El bileğinde dorsal şişlik, ulnar stiloid çıkıntıda şişlik ve tendon rüptürleri görülebilir (41).

Dirsek: Dirsekte ağrıya, parestezilere ve geç dönemde ekstansiyon kısıtlılığına neden olabilen olekranon bursiti, ulnar nöropati ve subkutan romatoid nodüller görülebilir (41).

Omuz: Omuz ağrısı sıklıkla proksimal deltoidde hissedilir. Glenohumeral eklem tutulumu ile adheziv kapsülit gelişebilir veya rotator manşon yaralanması olabilir (41).

Ayak ve ayak bilekleri: Deformitelere, ağrı ve ilerleyen dönmelerde yürüme problemlerine neden olan kalkaneal spur, retrokalkaneal bursit, halluks valgus, subtalar valgus gibi ayak tutulumları görülebilir. Posterior tibial sinir sıkışmasıyla gelişen tarsal tünel sendromunda ayak tabanında parestezi, ağrı ve ayak taban kaslarında güçsüzlük olabilir (41).

Diz: Efüzyon nedeniyle ağrı hissedilirken ilerleyen dönemlerde ekstansiyon kaybı ve fleksiyon kontraktürü olabilir. Dizin medial ve lateral kompartmanını etkilemesi osteoartrit ile ayırıcı tanısında önemlidir. Erozyonlar sonucunda kaslarda atrofi ve yürüme problemlerine sebep olan kas güçsüzlüğü görülebilir. Popliteal fossada şişlik yapabilen popliteal baker kistine neden olabilir. Baldıra doğru yayıldığında derin ven trombozu veya tromboflebit ile ayırıcı tanı gerektirebilir (44, 45).

Kalça: Rotasyon hareketlerinde kalçada ağrı hissedilmesiyle yürüme güçlüğüne neden olabilir. Tedavide kullanılan steroidler nedeniyle osteonekroz gelişebilir. Hastaların uyluk lateral bölgesinin ağrı şikayetinde trokanterik bursit akla gelmelidir (46).

Aksiyel iskelet: Hastalarda boyun ağrısı ve sertliğine sebep olabilen atlantoaksiyel eklem tutulumu en çok etkilenen vertebral eklemdir. Subluksasyon gelişir ise medulla spinalis basısı ile hiperrrefleksi görülebilir.

Temporomandibuler eklem: Eklem hassasiyeti nedeni ile hareketle ağrı oluşturan çiğnemeyi zorlaştıran bir tutulumdur. Bazı hastalarda palpasyonla krepitasyon hissedilebilir (47).

Eklem Dışı Tutulumlar

Eklem dışı tutulumların, RF pozitifliği ve HLA DR1-DR4 genleri ile ilişkisi bulunmaktadır. Eklem dışı tutulum olan hastalarda mortalite riski artmış ve özellikle perikardit, vaskülit, amiloidoz ve plörit kötü prognoz işareti olarak bildirilmiştir (48, 49).

Cilt: RA'da görülebilen romatoid nodüller seropozitif hastalarda daha sık izlenir. Basınca maruz kalan bölgelerde, dirseklerde, el eklemlerinin dorsalinde, aşil tendonunda, iskial ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipitalinde gelişen ağrısız, sert ve alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Merkezinde fibrinoid nekroz, dışında makrofajlar ve en dışta kronik iltihap hücreleri olması ayırıcı tanıda önemlidir (50). Visseral nodüller akciğer, kalp ve sklerada görülebilir. Miyokard dokusunda olduğunda ritm bozukluğuna sebep olabilirler (51). Venöz staz, arteriyel yetmezlik veya nötrofilik infiltrasyon nedeniyle cilt ülserleri görülebilir (52).

Akciğer Tutulumu: Orta yaş, erkek cinsiyet, destrüktif artrit, yüksek RF titresi ve subkutan nodüllerin varlığı akciğer tutulumu için zemin hazırlayan faktörlerdir (53).

Plevral effüzyon: Eksüdatif karakterde, düşük glukoz konsantrasyonuna sahip bir plevral sıvı görülmektedir (54).

İnterstisyel Pnömonitis ve Fibrozis: Pulmoner fibrozisin sebebi mezenşimal hücrelerin artmış aktivitesidir. Fizik muayenede ince, yaygın kuru raller saptanır iken görüntülemede direkt grafilerde bal peteği görünümü, yüksek rezolüsyonlu CT'de kafes örgü görünümü saptanır (55). Sigara içen seropozitif erkeklerde risk daha fazladır (56).

Nodüler akciğer hastalığı: Pulmoner nodüller, periferik yerleşimli ve genellikle asemptomatik olmalarına rağmen bazen kaviteleşerek bronkoplevral fistüllere neden olabilir. Caplan sendromu romatoid faktörü pozitifliğine obliteratif granülomatöz fibrozisin eşlik ettiği bir pnömokonyozdur (56).

Pulmoner hipertansiyon: RA'li hastalarda genellikle asemptomatik pulmoner hipertansiyon görülmektedir (57).

Göz tutulumu: En sık göz tutulumu gözde yanma, yabancı cisim hissi ve akıntıya neden olabilen keratokonjunktivitis sikkadır. Hastalık şiddeti ile ilişkili değildir. Semptomatik tedavi uygulanır. Gözde akut bir kızarıklık ve yanma hissi oluşturan ancak görme kaybına neden olmayan episklerit görülebilir. Bazen şiddetli oküler ağrıya ve gözde kırmızı renkte görüntüye neden olurken gözde akıntı yapmayan sklerit görülebilir. Nadiren üst oblik kasın tenosinoviti sonucu diplopiye neden olan Brown sendromu görülür (58). RA tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da gözde katarakt, glokom ve retinopatiye neden olabilir (32, 59).

Hematopoetik sistem bozukluk: Kronik hastalık anemisinde etkin olmayan bir eritropoez sonucunda normokrom normositer anemi hakimdir ve nedeni multifaktöriyeldir. Sedimentasyon hızı ile anemi derecesi genellikle korelasyon göstermektedir. Bazen beslenme problemleri, hemodilüsyon, enfeksiyonlar ve ilacın tetiklediği hemolitik anemiler eşlik edebilir (60).

Kanser: RA'da malignite riskinde (lenfoma, gastrointestinal gibi) artış olduğu bildirilmiştir (61).

Felty sendromu: Splenomegali ve lökopeninin eşlik ettiği, enfeksiyona yatkınlık oluşturan bir tablodur. Bacak ülserleri, hepatomegali, trombositopeni eşlik edebilir (62).

Renal tutulum: Direkt renal tutulumu nadir karşılaşılan bir durumdur. Membranöz nefropati ve romatoid vaskülite bağlı gelişen fokal glomerulonefrit izlenebilir (60). Tedaviye veya hastalığa bağlı mikroalbüminüri yaklaşık dörtte bir hastada izlenebilmekte ve hastalık aktivasyon kriteri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (63). RA'lı hastaların bir kısmında pozitif tespit edilen periferik antistoplazmik antikorlar bir nefropatinin gelişebileceğinin

habercisi olabilir (64). Uzun süreli hastalıkta amiloidoz görülebilir. Sekonder amiloidozun primer amiloidozdan farkı sinoviyal tutulum yapmamasıdır (65).

Nörolojik sistem tutulumu: Karpal tünel sendromu RA'da sık görülen bir tuzak nöropatidir. RA ve vaskülit birlikteliğinde mononöritis mültipleks görülebilir. MSS tutulumu nadiren görülmektedir (60).

Hepatik ve gastrointestinal sistem tutulumu: Özel bir karaciğer tutulum tipi olan nodüler rejeneratif hiperplazi genellikle asemptomatik seyirli olmasına rağmen bazen portal hipertansiyona ve subklinik intrahepatik kolestaza neden olabilir. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak karaciğer enzimleri yükselebilir ve ilaçların yan etkisi olarak gastrointestinal etkilenme olabilir (48).

Sekonder Sjögren sendromu: Tipik olarak ağız ve göz kuruluğuna neden olan Sjögren hastalığı RA'ya eşlik edebilir (60).

Romatoid vaskülit: Klinik bulguların çoğu küçük damar vasküliti ile ilişkilidir. Bir RA hastasında çeşitli sistemleri ilgilendiren bulgular, açıklanmayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı olduğunda romatoid vaskülit akla gelmelidir. Vasküler hasar dolaşan immün kompleksler aracılığıyla olmakta ve serumda C2 ve C4 düzeyleri azalmakta, tutulan arterlerde IgG, IgM ve C3 birikmektedir (66). Genellikle erkek cinsiyette, uzun süreli, çoklu ilaç kullanımını gerektiren, eklem erozyonları gelişmiş, yüksek titre RF pozitifliği olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (65).

Kardiyak tutulum: Romatoid artritte kardiyovasküler sistem tutulumu sık izlenir ve klinik genellikle asemptomatik olup hemodinamik instabilite nadirdir. Kadiyak tutulum ile bu hastalarda mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir (67, 68).

TANI

RA'da kesin tanı konulmasını tek başına sağlayan klinik, radyolojik ya da serolojik bir test bulunmamaktadır.

Tablo 2. 1987 American College of Rheumatology kriterlerine göre RA sınıflaması (69)

KRİTER	TANIMLAMA
Sabah tutukluğu	Eklemde ve eklem çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
Üç ya da daha fazla eklemde artrit	Doktor tarafından tespit edilen en az altı haftalık eklem şişliği
El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF ve PİF eklemlerinde en az bir eklem alanında en az altı haftalık şişlik
Simetrik artrit	Vücudun her iki yanındaki eklemlerde simetri gösteren ve en az altı hafta süren tutulma (Bilateral PİF, MKF ve MTF tutulumu, simetri göstermese de kabul edilir)
Romatoid nodül	Eklem kenarları ve temas bölgelerinde doktor tarafından tespit edilen deri altı nodülleri
Romatoid faktör	Sağlıklılarda %5'ten az oranda pozitif bulunan bir yöntemle bakılmış olmalı
Radyolojik değişiklikler	Ön-arka planda çekilmiş düz el grafilerinde belirgin erozyonlar ve eklem çevresinde osteoporoz

MKF: Metokarpofalengeal eklem, **PIF:** Proksimal interfalengeal eklem, **MTF:** Metatarsofalengeal eklem.

RA tanısı için uzun süre 1987 'American College of Rheumatology' (ACR) kriterleri kullanılmıştır ancak bu kriterlerin erken tanıdaki yetersizliği sebebiyle 2010 yılında ACR / "European League Against Rheumatism" (EULAR) yaptığı ortak çalışma ile yeni sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir (69). ACR 1987 RA tanı kriterlerine göre bir hastanın

RA olduğunu söyleyebilmek için Tablo 2'deki yedi kriterden en az dördü olmalıdır. İlk dört kriter en az altı hafta bulunmalıdır. 2010 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri ise skora dayalı bir algoritmayı içermektedir. Tanı koyabilmek için hastanın A-B-C-D kategorilerinde toplam skorun 10 üzerinden 6 veya üzerinde olması gerekmektedir ve bu kriterler en az 6 haftadır devam etmelidir (70) (Tablo 3)

Eklem tutulumu, görüntüleme yöntemleri ile sinovitin saptanabildiği omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bilekleri gibi büyük eklemleri ve MCF, PIF, 2-5.MTF, başparmak interfalengeal eklemler, el bileği gibi küçük eklemleri içermektedir (70).

1987 ACR kriterleri ve 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre geriye dönük yapılan çalışmalarda eski kriterlere göre sınıflandırılamamış hastaların yaklaşık üçte biri yeni kriterlere göre RA tanısı almıştır (71). RA erken tanısında ACPA ve yeni sınıflama kriterleri kritik rol oynamaktadır (72)

Tablo 3. ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri (70)

A. Eklem tutulumu	
1 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. Seroloji	
Negatif RF ve anti-CCP	0
Düşük titrede(<3 kat) pozitif RF veya anti-CCP	2
Yüksek titrede(>3kat) pozitif RF veya anti-CCP	3
C. Akut Faz Yanıtları (En az 1 tanesi)	
Normal CRP veya ESH	0
Yüksek CRP veya ESH	1
D. Semptom Süresi	
<6 hafta	0
≥6 hafta	1
Toplam puanın 6 ve üzerinde olması RA açısından anlamlı kabul edilmiştir	

DAS-28 (*Disease Activity Score-28*) (Hastalık Aktivite Skoru-28)

DAS-28 değerini hesaplamak için 28 eklemden şiş ve ağrılı eklem sayısı, görsel analog skalada hastanın belirlediği değer ve eritrosit sedimentasyon hızı/C reaktif protein (ESH/CRP) değeri kullanılır. Her iki omuz, diz, dirsek, el bileği, MKF ve PIF eklemlerinin değerlendirilmesi yapılır. DAS-28 skorunun yorumu Tablo 4'te gösterilmiştir (73).

Hedef, remisyon veya olabilecek en düşük hastalık aktivitesine ulaşmaktır. ACR ve EULAR ortak bir çalışmayla remisyon tanımı geliştirmiştir. ACR/EULAR Romatoid artrit remisyon kriterleri Tablo 5'te belirtilmiştir (72).

Tablo 4. DAS-28 skorunun yorumu (73)

DAS-28	
< 2,6	Remisyon
2,6 ≤ DAS-28 <3,2	Düşük hastalık aktivitesi
3,2 ≤ DAS-28 ≤5,1	Orta hastalık aktivitesi
>5,1	Yüksek hastalık aktivitesi

Tablo 5. ACR ve EULAR Romatoid artrit remisyon kriterleri (72)

Boolean-Based Definition
Herhangi bir zamanda aşağıdaki koşulların tamamı karşılanmalıdır Hassas eklem sayısı ≤ 1 Şiş eklem sayısı ≤ 1 CRP ≤ 1 mg/dl Hastanın genel değerlendirmesi ≤ 1 (0-10 aralığında)
Index-Based Definition
Herhangi bir zamanda Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru ≤ 3,3 olmalı

Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi

Yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36, Nottingham Sağlık Profili, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi, Sağlık Değerlendirme Anketi gibi bazı ölçekler kullanılmaktadır (74).

LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar testleri, tanı koyma dışında hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çok önemlidir.

Akut Faz Reaktanları

İnflamasyon düzeyini gösteren ve tek bir hastalık için spesifik olmayan proteinlerdir.

Eritrosit sedimentasyon hızı: İnflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir testtir. Hastalığa özgü olmamakla birlikte yaş, cinsiyet, tokluk hali gibi çeşitli faktörlerden etkilenir ve yanlış sonuçlar verebilir. CRP'ye göre daha geç yükselir, daha geç düzelir. Kaba bir formülle erkeklerde yaşın yarısı, kadınlarda yaşa on eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar olan değerler normal olarak kabul edilir (75).

CRP: Tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur ve kompleman aktivasyonunu, opsonizasyonu uyararak konakçı savunmasına yardımcı olur. Pnömokokların "capsul" antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Olaydan hemen 6 saat sonrasında serum düzeyi yükselmeye başlar ve yarı ömrü kısa olduğu için enflamasyon gerilediğinde hızla normale döner (65). İnatçı CRP yüksekliği prognostik olarak öneme sahiptir. Ağır eklem destrüksiyonuna ve erozif hastalığa işaret edebilir (76).

Seroloji

Romatoid artritli hastalarda RF, Anti-CCP pozitifliği seropozitif RA olarak tanımlanmaktadır. Bu antikorlar diagnostik ve prognostik açıdan büyük öneme sahiptir.

Romatoid Faktör: RF, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesine karşı gelişen antikorlardır. IgM, IgA ve IgG yapısında olabilir. IgM yapısındaki RF, en sık görülen ve rutin laboratuvar incelemelerinde kullanılan formudur (77). Yüksek titrede RF pozitifliği hastalığın daha şiddetli seyredeceği, eklem dışı tutulum olabileceği ve prognozunun daha kötü olabileceğinin gösterir. Spesifitesi % 48-92, sensitivitesi % 54-88 olup hastalığa özgü bir test değildir (78). Sistemik diğer romatolojik hastalıklar, çeşitli bakteriyel infeksiyonlar, paraziter hastalıklar gibi birçok hastalıkta da pozitif saptanabileceğinden tarama testi olarak kullanılması önerilmez.

Anti–CCP: Siklik sitrülinize peptid antikorları flagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize proteinlere karşı oluşan antikorlardır. Anti-CCP antikorlarının RA tanısında duyarlılığı % 82, özgüllüğü % 98,5 olarak tespit edilmiştir. Anti-CCP pozitifliği RA'nın

klinik belirtileri ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkabileceği için erken dönem tanıda ve RF negatif hastalarda çok önemlidir (79, 80).

Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal sıvı incelemesinde eklem sıvısı hafif bulanık sarımsı renktedir. Protein içeriği artmış ve glukoz konsantrasyonu normal ya da hafif azalmıştır. Müsin pıhtılaşması ve sıvı viskositesi azalmıştır. Lökosit sayısı 5000-10000/mm^3 arasında olup nötrofil hakimiyeti bulunmaktadır (81).

RADYOLOJİK BULGULAR

Gerçekte RA'nın spesifik bir röntgen bulgusu yoktur. Lezyonun özellikle bazı eklemleri tutması tanı koymada yardımcıdır. Yumuşak doku şişliği, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma ve kemik erozyonları erken evre görülebilen radyografik bulgulardır. Triquetrum ve psiform kemiklerde, ulnar stiloidde, MKF ve PIF eklem köşelerinde erozyonlar saptanabilir ve erozyonlar giderek büyüyerek kistler oluşturabilirler. Ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin erozyonların erken tespitinde sensitifiteleri yüksektir. Geç gelişen kemik erozyonları MR ile tespit edilen sinovyal proliferasyon ile korelasyon göstermektedir (82). USG ile destrüktif değişiklikler, tendon kılıflarındaki enflamasyon ve sıvı saptanabilir (83).

TEDAVİ

Tedavide hedef remisyonu sağlayabilmektir. RA tedavisinin temel hedefleri ağrının giderilmesi, enflamasyonun baskılanması, eklem fonksiyonlarının korunması, sistemik tutulumun önlenmesidir. Tedavide farklı etki mekanizmasına sahip ilaçlar tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Ancak henüz hastalığı tamamen ortadan kaldırabilecek bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır (10). Eklemlerin korunması, eklem hareket açıklılığının devamlılığı ve kas atrofilerinin önlenmesinde hasta eğitiminin ve egzersizin yeri oldukça önem arz etmektedir. Farmakolojik tedavide non steroid anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler (KS) ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) kullanılmaktadır.

Non Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar sık kullanılan, hem analjezik, hem de antiinflamatuvar etkileri olan RA tedavisinde yardımcı ilaçlardır. Bu ilaçların gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri vardır. Yaşlı, steroid kullanan, gastrik ülser öyküsü olan hastalarda kullanılırken hastaların klinik ve komorbid özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. NSAİİ'ler hastalığın seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle tedavide tek başına kullanılmaları önerilmez (9).

Glukokortikoidler

Akut alevlenme olan hastalarda kurtarıcı ve idame tedavisi olarak düşük dozlarda kullanılırlar. Osteoporoz, adrenal akstaki değişiklikler, kardiyovasküler hastalıklar ve kan şeker regülasyonunun bozulması gibi yan etkileri olduğu için minimum dozda kullanımı tercih edilmektedir. Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda yüksek doz KS kullanılmaktadır. Klasik DMARD'lara ek olarak düşük doz prednizolon (7,5 mg) kullanımının radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığına dair kanıtlar bulunmaktadır (9).

Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

DMARD tedavisine başlanması hastalık progresyonunu engellemek için mümkün olduğunca erken önerilmektedir. Semptom ve bulguları kontrol altına aldığı, radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlattığı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı bilinmektedir (9).

DMARD

- Sentetik DMARD (sDMARD)
  - Konvansiyonel (cDMARD)
  - Hedefe yönelik (tsDMARD)
- Biyolojik DMARD (bDMARD)
  - Biyolojik orijinal (boDMARD)
  - Biyosimilar (bsDMARD)

Sentetik Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici ilaçlar

Metotreksat: RA tedavisinde etkinliği kanıtlanan, yan etki profili iyi ve maliyeti ucuz olan tedavide ilk seçenek olarak tercih edilen bir folik asit antagonistidir. Biyolojik ajanların

MTX ile kombinasyonunun şiddetli hastalıkta etkili olduğu ve hastalığın radyografik ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (84). Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, baş dönmesi görülebilecek yan etkileri arasındadır. Tedavi süresince kan sayımı, transaminaz ve kreatinin kontrolü yapılmalıdır. Metotreksat kullanırken tedaviye folik asit eklenmesinin yan etkileri azalttığı bildirilmiştir (85).

Leflunamid: Antiproliferatif etki gösteren leflunamid, dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin nükleotidlerinin de novo sentezini baskılar, Diyare, alopesi, deri döküntüleri ve transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri vardır. Radyolojik olarak progresyonu azalttığı gösterilmiştir (86).

Hidroksiklorokin: Genellikle seronegatif, akut faz yanıtı düşük, iyi seyirli hastalarda monoterapi olarak tercih edilirler. En ciddi yan etkisi ilaç kesildiğinde geri dönüşlü olan retinopatidir bu yüzden ilaç kullanan hastalara mutlaka görme alanı muayenesi önerilmelidir (87).

Sulfasalazin: Salisilik asit ve sülfapiridinden sentezlenen antiinflamatuvar ve immünmodulatör bir ilaçtır. Mekanizması bilinmemekle birlikte etkinliği kanıtlanmıştır (82).

Hedefe yönelik Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

Tofasitinib: Janus kinaz (JAK) enzim inhibitörü olarak bilinen tofasitinib primer olarak JAK1 ve JAK3, daha az olarak ise JAK2'yi inhibe eder. T hücre ve diğer lökosit fonksiyonlarını sınırlayarak sinoviyal enflamasyon ve yapısal eklem hasarı azalttığı bilinmektedir (88).

Biyolojik Orijinal Hastalık Modifiye İlaçlar

Etanercept: İnsan füzyon proteinidir. Hücrenin parçalanmasına neden olmadan TNF-α molekülüne bağlanarak TNF reseptörüne bağlanmayı engeller. RA tedavisinde onaylanan ilk TNF-α inhibitörüdür. Haftada 2 gün 25 mg veya haftada bir gün 50 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (89).

Adalimumab: İnsan monoklonal antikorudur ve önemli özelliği daha az immünojenik olmasıdır. 2 haftada bir 40 mg veya haftada bir 20 mg dozunda kullanılır (90).

Sertolizumab: Hem membranöz hem de solubl TNF'i nötralize edebilen insan monoklonal antikorudur ve diğer monoklonal antikorlardan farklı olarak Fc parçası bulunmamaktadır. Kompleman aktivasyonuna, hücresel sitotoksisiteye ve apoptozise yol açmamaktadır (90).

Golimumab: TNF-α'nın solubl ve membranöz formunu nötralize eden insan monoklonal antikorudur (90).

Anakinra: İnsan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Günde tek doz subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Hastalığın semptomlarını ve progresif eklem hasarının hızını azaltır (87).

Abatacept: T lenfositlerinin yüzeyinde ve IgG'in Fc bölümünde bulunan insan rekombinant füzyon proteinidir. CTLA-4'ün üzerinde yer alan CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanmaktadır (91).

Tocilizumab: IL-6'ya karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. Lipid profilini değiştirir ve aterosklerozu hızlandırabilir (92).

Rituximab: B hücrelerinde azalmaya neden olan Anti-CD 20 monoklonal antikorudur. Anti-TNF ajanlara dirençli durumlarda veya anti-TNF kullanımının kontrendike olduğu hastalarda tercih edilir (93).

Biyosimilar Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

İnfliksimab: Antikor aracılı sitotoksisite ile TNF üreten hücreleri parçalayan kimerik anti-TNF monoklonal antikorudur. 0, 2 ve 6. haftalarda, sonra ise 8 haftada bir infüzyon şeklinde 3-5 mg/kg dozunda kullanılır (94).

Cerrahi Tedavi

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı, yumuşak doku gevşetme operasyonu ve artrodez gibi cerrahi operasyonlar yapılabilir (95).

ROMATOİD ARTRİTTE KARDİYAK TUTULUM

RA'da kalpte vaskülit, serozit, valvulit ve fibrozis gelişebilir. En sık görülen komplikasyon perikardit olup sıklıkla asemptomatiktir. Seropozitif ve enflamasyon yükü fazla olan hastalarda daha sık görülmektedir. Miyokard tutulumunun perikarda göre daha az olduğu ve diyastolik fonksiyonların sistolik fonksiyonlardan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (54). Konstriktif perikardit, seropozitif ve ekstrartiküler bulguların izlendiği hastalarda sık izlenen kronik dönemde ortaya çıkan bir tablodur ve mortalite ile ilişkisi yüksektir.

Perikardit

RA'lı hastalarda en sık izlenen kardiyak komplikasyon asemptomatik seyirli olan perikarditttir. Hastalık süresi ve aktivitesi ile perikardit ilişkisi gösterilememiştir (96). Tanı plevral efüzyonun ekokardiyografi ile gösterilmesiyle doğrulanmaktadır. Eksüdatif karakterli sıvıda glukoz düşük (<60 mg/dl) , protein ve laktat dehidrogeneaz yüksek izlenir (48). Hastalık kontrol altına alındığında perikarditin de düzeldiği iyi seyirli bir klinik izlenmektedir. Hastalarda göğüs ağrısı ve/veya nefes darlığı gibi semptomların gelişmesi durumunda NSAİİ ve/veya düşük doz steroid tercih edilebilir (97).

Myokardit

RA'da myokardiyal tutulum nadirdir ve genellikle asemptomatik seyirlidir. Sol ventrikülde diyastolik disfonksiyonun gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (54).

Endokardit

RA hastalarında subendokardiyal bölgede nadiren valvüler nodüler vejetasyonlar görülebilir. Sürekli steroid tedavisi almalarına ve enfeksiyona yatkın olmalarına rağmen infektif endokardit sık izlenmemektedir (97).

Aritmi

RA hastalarında aterosklerotik koroner arter hastalığına sekonder gelişen iskemi, kalp yetmezliği ve romatoid nodüllerin tetiklemesi ile gelişen aritmiler önemli bir mortalite nedeni olarak bildirilmektedir (98). Birinci derece kalp bloğu gibi elektrokardiyografik değişiklikler görülebilmektedir (99). RA'lı hastalarda QT ve düzeltilmiş QT intervalinin uzadığı izlenmiştir. Artan QT dispersiyonun ventriküler taşikardi eşiğini düşürdüğü, mortalite artışı ile ilişkili olduğu ve bu durumun hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100, 101).

Konjestif Kalp Yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) RA hastalarında yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. RA seyri sırasında sistolik ve diyastolik disfonksiyon gelişebilir. Diyastoik disfonksiyon genellikle interstisyel fibrozis ve iskemi sonucunda myokardial gevşemede bozulma ile gelişir (102). RA'da tüm mortalite oranlarına bakıldığında KKY olan hastalarda iskemik kalp hastalığı olanlara göre daha yüksek bir mortalite izlenmiştir. RA hastalarında sessiz myokard enfarktüsü ve ani ölümler olmaktadır. Seropozitif ve yaşı küçük olanlarda mortalite daha sıktır. Bu hastalar incelendiğinde yüksek sedimentasyon değerleri olduğunun görülmesi ile enflamatuvar yükün KKY başlamasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (103).

Kapak Hastalıkları

RA hastalarında en sık kalp kapaklarından mitral kapak etkilenir. Mitral yetersizlik stenoza göre daha fazla izlenmektedir (104). Semptom veren ileri derecede pulmoner ve triküspit kapakların tutulumu çok nadirdir. RA'da patolojik romatoid nodüllerle benzerlik gösteren kapak ringleri bulunmaktadır. Hastalarda önce non-granülomatöz valvüllerin enflamasyonu gelişir bu enflamasyonu fibrozis izler ve kapak leafletlerinde kalınlaşma görülür.

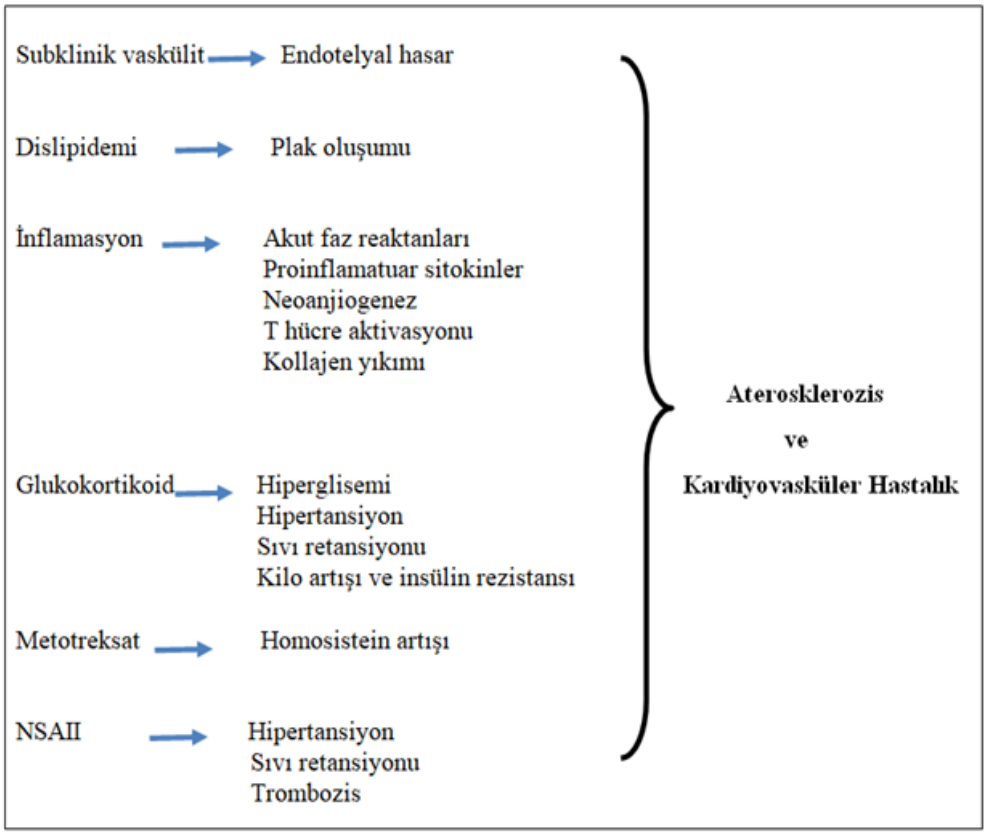
Koroner Arter Hastalığı

RA hastalarında kronik enflamasyonun, tedavide kullanılan ilaçların, romatoid vaskülitin ve sedanter yaşam tarzının etkisiyle genel popülasyona göre koroner arter hastalığı daha sık görülmektedir (105). Şiddetli hastalık aktivitesine sahip hastalarda myokard enfarktüsü geliştiğinde bu olayın nedeni koroner arterit olabilir. Ancak tutulum genellikle miyokard içindeki küçük arterlere sınırlı kaldığından nadiren ölüm ya da engelliliğe neden olmaktadır (106). RA ile ateroskleroz arasında benzer enflamatuvar yolaklar olduğu ve bu yüzden kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artış olduğu düşünülmektedir (107).

RA'da sinoviyumdan sistemik dolaşıma katılan sitokinler insülin direnci, dislipidemi, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu yaparak aterojenik değişikliğe neden olurlar. IL-1 ve TNF-α adezyon moleküllerinin salgılamasını arttırır, enflamatuvar hücrelerin damar duvarından geçişini kolaylaştırır. TNF-α hem sinoviyal enflamasyonda hem de endotel disfonksiyonunda kilit rol oynamaktadır. Koroner arterlerdeki plak kompozisyonu ve sinovit patogenezi benzerdir. RA'da hastalık aktivitesine bakmak için CRP kullanılan bir

parametredir. CRP yüksekliğinin de kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olması, ateroskleroz ve kronik enflamasyonun arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Yüksek duyarlılıklı CRP ölçümünün gelişebilecek koroner kalp hastalığını öngörmede önemli olduğu düşünülmektedir (108).

RA'da kullanılan NSAİİ'ler hipertansiyon oluşumuna ve/veya varolan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir. Selektif siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin trombojenik etkileri ile KVH gelişiminde rol oynayabildiği ileri sürülmüştür. KS'ler insülin direncini artırırlar ve uzun dönemde ateroskleroz gelişimini hızlandırırlar (109). Ancak KS'lerin antiinflamatuvar etkileri dikkate alındığında, KVH gelişimini baskılayıp olumsuz etkilerini dengeleyebileceği de düşünülebilir. RA hastalarında MTX en sık tercih edilen DMARD'dır. Kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bildirilmesine rağmen folik asid takviyesi yapılmayan MTX tedavisi alan hastalarda, homosistein düzeyinde yükselme olduğu ve bu durumun KVH riskini artırdığı ileri sürülmektedir. (110). Homosistein damar endotel hücrelerine toksik etkilidir ve LDL oksidasyonunu artıran bağımsız bir risk faktörüdür (107). Şekil 2.'de KVH gelişiminde rol oynayan faktörler görülmektedir.



Şekil 2. Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan faktörler (111)

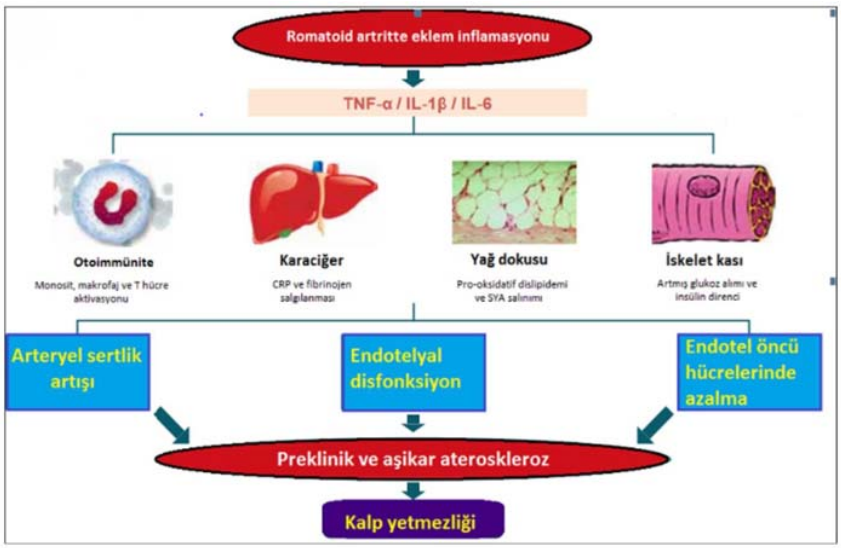
Ateroskleroz ve Romatoid Artrit ilişkisi

İnflamasyonun aterojenik etkisi, aterom plağının yapısındaki hücreler ve plakta meydana gelen erozyon ile RA'nın sinoviyal enflamasyonu arasında benzerlikler vardır (Şekil 3) (112). İnflamatuar sitokinlerin insülin direnci, dislipidemi ve endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroz gelişimindeki rolü Şekil 4'te gösterilmiştir (113).



Şekil 3. RA ve ateroskleroz patogenezinin ortak yönleri (112)

LDL yüksekliği, ateroskleroz riskini arttıran en önemli faktörlerden birisidir. Özellikle okside-LDL formu, endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olarak aterosklerozun patogenezinde rol oynar. Ayrıca enflamasyon HDL'nin pro-aterojenik olan proinflamatuvar formuna dönüşmesine neden olur (114). RA hastalarında hipertansiyon, LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, trigliserid artışı, sigara, CRP, homosistein, RF ve Anti-CCP antikorlarının ateroskleroz oluşumuna neden olan temel etkenler arasında olduğu bildirilmiştir (115, 116).

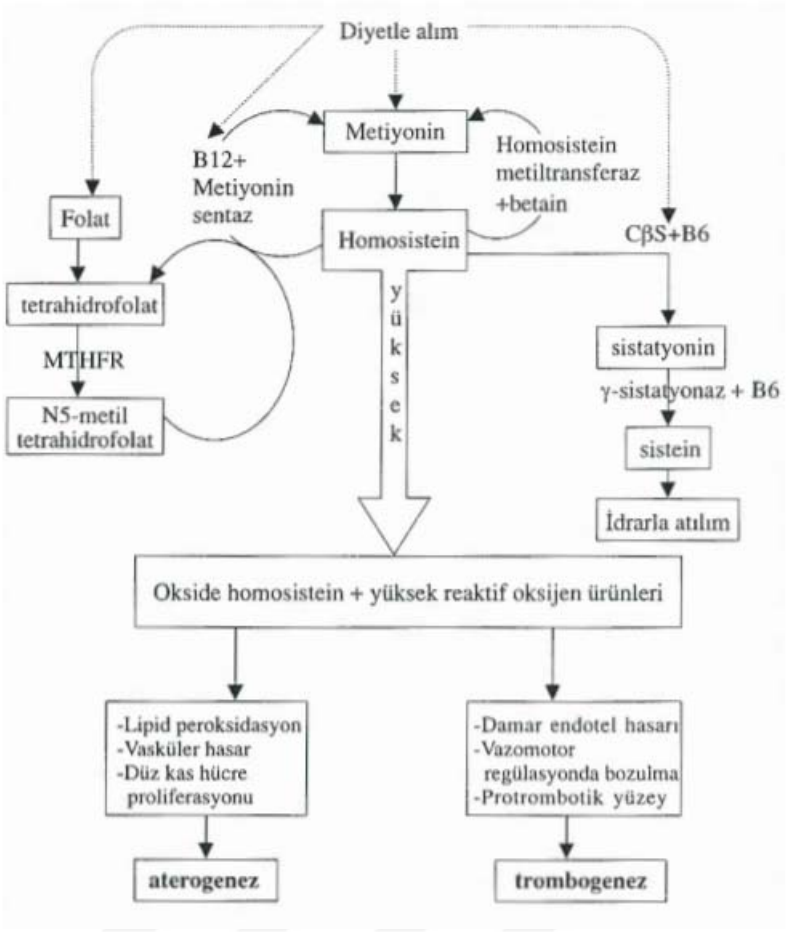


Şekil 4. RA'da ateroskleroz ve kalp yetmezliği patogenezi (113)

Ateroskleroz riski, hastalık süresinin 10 yıldan fazla olması, seropozitif RA olması, ekstra-artiküler tutulumun eşlik etmesi ve radyolojik olarak eklem hasarının görülmesi durumlarında artmaktadır (117, 118). Ayrıca hastalık süresi ile ateroskleroz şiddetinin eş zamanlı olarak arttığı da bilinmektedir. Hastalık ortaya çıktıktan yıllar sonra aşikar KVH görüldüğü ama bundan çok öncesinde endotelyal disfonksiyonun gerçekleştiği saptanmıştır (119, 120). RA'da iyi hastalık kontrolü ile ateroskleroz riskinin azaldığı bilinmektedir. Antihiperlipidemik tedavi olmaksızın sadece hastalığa yönelik tedavi ile lipid metabolizmasının kendi kendine düzelmesi bu görüşü desteklemektedir (121). İnfliksimab tedavisinin endotel fonksiyonunda düzelme sağladığı ve KVH riskini azalttığı görülmüştür (122).

Homosistein

Homosistein, sülfür içeren esansiyel bir aminoasittir ve metionin metabolizmasında meydana gelen bir ara üründür. Homosistein kofaktör olarak B12 vitaminini kullanırsa remetilasyonla metiyonine (metiyonin sentaz enzimi), B6 vitaminini kullanırsa transsülfürasyonla sisteine (sistetoin beta sentetaz (CβS), sistationin liyaz) metabolize olmaktadır. RA tedavisinde kullanılan MTX dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe etmekte ve folat düzeylerini düşürmektedir. Bu da metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim düzeylerini düşürerek homosistein düzeyinde yükselmeye sebep olmaktadır. Homosisteinin ateroskleroz ile ilişkisi ve doğrudan endotel hücrelerine toksik olduğu gösterilmiştir. (123). Homosistein aterojenik olan okside kolesterolün oluşumunu ve in vitro LDL oksidasyonunu artırır. Homosisteinin oksidasyonu ile ortaya çıkan süperoksit anyon radikali ve sitotoksik reaktif oksijen ürünleri Iipoprotein partiküllerine etki ederek lipid peroksidasyonunu başlatır (124). Homosistein vasküler hasara neden olduğunda intimal kalınlaşma, elastik lamina parçalanması, düz kas hipertrofisi ve belirgin trombosit birikimi izlenir. Artmış oksidatif stres, fibrinolitik aktivite, damar düz kas hücre proliferasyonu ve endotel disfonksiyonu ile aterogenezi hızlandırmaktadır (125).



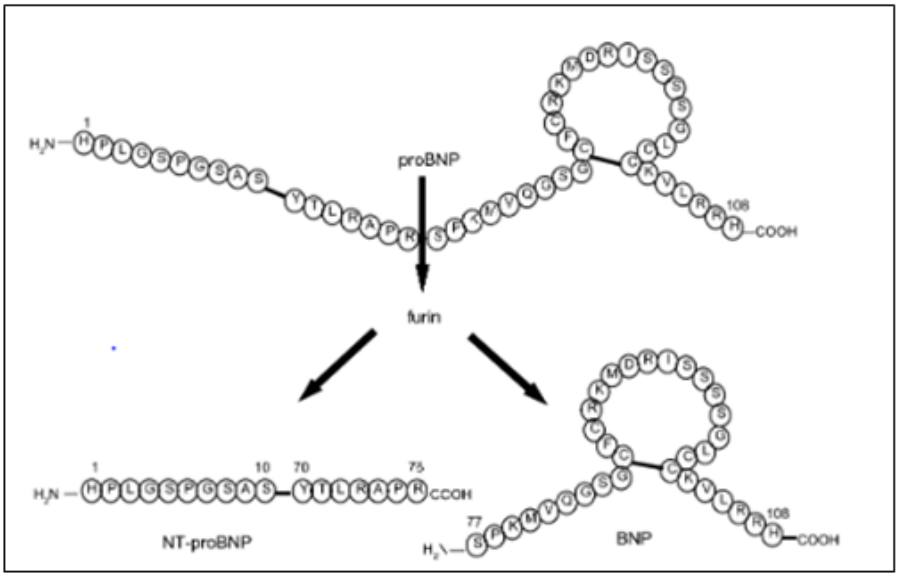
Şekil 4. Homosistein metabolizması ve olası aterotrombojenik mekanizmalar (125)

Homosisteinin büyük çoğunluğu proteinlere bağlıdır. Normal plazma düzeyleri 5-15 µmol/L arasında değişmektedir. 15µmol/L ile 30µmol/L arasında olması hafif, 30µmol/L ile 100µmol/L arasında olması orta derece, >100µmol/L olması ciddi hiperhomosisteinemiyi yansıtır (126, 127). Açlık homosisteini günler içerisinde çok az değişiklik gösterir bu yüzden tek bir ölçüm yeterli olmaktadır. Hiperhomosisteinemi koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Akut miyokard infarktüsünde ilk 24 saatte ölçülen homosistein düzeylerinin 72 saat sonra ölçülen değerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (128).

Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

İnsan BNP geni 1. Kromozomda lokalizedir. Kalpte miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP 134 aminoasitten oluşur ve 26 aminoasitin ayrılmasıyla pro-BNP meydana gelir. Sonrasında pro-BNP, aktif formu olan 32 aminoasitli BNP'ye ve inaktif formu olan NT-proBNP'ye ayrılır (129). 17 aminoasitlik halka yapısı tüm natriüretik peptidlerde ortaktır. Vazodilatasyon, natriürez ve diürez gibi görevleri vardır (130). BNP kalpte duvar gerilimi

arttığında ve streste yanıt olarak salgılanan bir hormondur. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınmaya devam eder. Aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metaboliti olan NT-proBNP'ye parçalanır. İnaktif olan NT-proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzun ve kanda miktarının tespiti daha kolay olduğu için rutin kullanımda tercih edilir.



Şekil 5. BNP Sentezi (129)

NT-proBNP düzeyi hipertansiyon, kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklarda diagnostik ve prognozu tahmin etmede kullanılmaktadır (131). BNP'nin ölçümü kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede objektif bir göstergedir. New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre kalp yetmezliğinin derecesi arttıkça ortalama plazma BNP konsantrasyonu da progresif olarak artmaktadır. NT-proBNP düzeylerinin, kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu düşünülmektedir. Akut miyokard infarktüsü sonrası ölçülen NT-proBNP düzeyi sol ventrikül disfonksiyonu, KY gelişimi ve ölüm riski açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (132). KY dışında yaşlılarda, kadınlarda, böbrek yetersizliğinde ve malignitelerde de yüksek değerde izlenebilir. Son dönem akciğer hastalığı olanlarda BNP salınımı yapan sağ ventrikül disfonksiyonu da olduğundan dolayı, yüksek BNP düzeyleri görülebilir. Ancak obez kişilerde ve akut pulmoner ödemi olan hastalarda yalancı düşük sonuçlar izlenir. Bunun nedeni akut pulmoner ödemde ventriküllerin BNP'yi üretecek zamanının olmamasıdır.

EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Ekokardiyografi, ultrason tekniğine dayanan yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak kalbin anatomisi, fizyolojisi ve hemodinamik fonksiyonlarının detaylı incelenmesini sağlayan non-invaziv bir tanı yöntemidir.

3 temel ekokardiyografi uygulama şekli vardır;

1. M-Mode ekokardiyografi
2. B-Mode ekokardiyografi

    İki boyutlu ekokardiyografi

    Üç boyutlu ekokardiyografi
3. Doppler ekokardiyografi

    Continuous wave (CW) Doppler

    Pulsed wave (PW) Doppler

    Colour flow (CF) (renkli) Doppler

    Doku Doppler incelemesi

    Çift yönlü tarama (duplex scanning)

M-Mod Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik incelemede ultrason dalgaları bir prob aracılığıyla dokulara gönderilir ve geri yansır. Yansıyan ultrason sinyalleri amplitüd modunda (A mode) veya parlaklık modunda (B-mode) görüntülenebilir. B-mod görüntülerinin zamana karşı yazdırılması ile hareket görüntülenir. Zamana karşı görüntülenen hareket ise "M-mode" terimi ile ifade edilir (133). Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu boyutu, interventriküler septum duvar kalınlığı, sol atriyum boyutu ve aort çapının ölçülmesinde standart bir yöntemdir. Triküspit anüler düzlem sistolik hareket (TAPSE) ölçümü apikal dört boşluk penceresinden triküspit yan anülüsü üzerine yerleştirilen M-mod ile elde edilmekte ve sağ ventrikülün sistolik fonksiyonu hakkında kantitatif bilgi vermektedir. TAPSE nin <16 mm olması, sağ ventrikül işlev bozukluğunu göstermektedir (134).

B-Mod Ekokardiyografik İnceleme

Transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi birçok düzlemde görüntü sağlayan kalbin morfolojisi ve fonksiyonu hakkında detaylı bilgi veren ekokardiyografinin esası olan bir yöntemdir. Özellikle ventrikül duvar hareket bozukluğunun tespitinde, kalp boşluklarının çaplarının ölçülmesinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) hesaplanmasında, inrakardiyak kitlelerin araştırılmasında, kapak patolojilerinin değerlendirilmesinde,

perikardiyal effüzyon gibi pek çok kardiyak patolojinin tanısında önemlidir (135). Sol atriyum volümü en sık modifiye Simpson yöntemi ile sol atriyum endokardiyal yüzeyi taranarak bakılmaktadır. Sol atriyal volüm indeksi de sol atriyal volümün, vücut yüzey alanına bölünmesiyle bulunur.

Doppler Ekokardiyografik İnceleme

Kısa aralıklarla belirli hızda gönderilen ses dalgaları ile kan akımının hızı, yönü ve paterni incelenmektedir. Esas hedefi eritrositlerdir. Pulsed wave (PW) Doppler, continuous wave (CW) Doppler ve renkli Doppler olmak üzere 3 tip kullanılmaktadır. Bu yöntemler ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, kapak fonksiyonları değerlendirilmekte, basınç gradiyentleri ve intrakardiyak basınçlar hesaplanmaktadır. Renkli Doppler ekokardiyografi duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanmıştır. Kırmızı renk proba doğru olan kan akımını, mavi renk ise probtan uzaklaşan kan akımını temsil etmektedir. Rengin parlaklığı kan akım hızı ile ilişkilidir. Türbülans akımlar kırmızı, yeşil, sarı renklerle kodlanmıştır ve akım hızlı veya türbülan olduğunda mozaik bir renklenme ortaya çıkar (136).

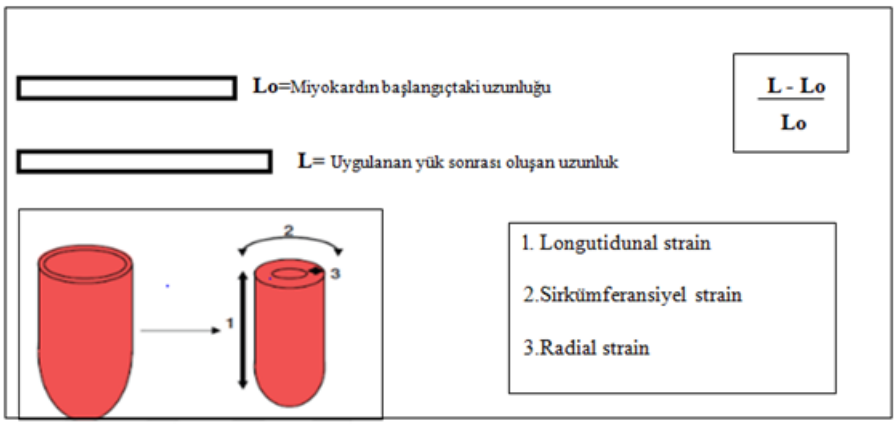
Doku Doppler görüntüleme, miyokard hareketlerini kaydetmek, global sistolik ve diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için miyokard hareket hızlarını analiz eden bir yöntemdir (137). Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden eritosit akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde ise bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (138). Diyastolde PW doku Doppler ile üç dalga kaydedilir. Birinci dalga izovolümetrik relaksasyon sırasında kalbin rotasyonel hareketine bağlı olan bir dalgadır. Ölçümler segmental olduğu için 'bölgesel izovolümetrik relaksasyon' (İVR) olarak isimlendirilir. Bölgesel İVRT (doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen izovolümik relaksasyon zamanı), mitral akımdan ölçülen global İVRT'den daha kısadır (139). Erken diyastolik doluşla izlenen dalga (e') apikal incelemede negatif olup erken diyastolik doluş fazında meydana gelen hızlı doluş hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan e' dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlıdır. Sağlıklı olan kalplerde PW doku Doppler ile kaydedilen e' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar (140). Geç diyastolde, atriyal kontraksiyonla ventriküle geçen kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketi ile negatif olan a' dalgası oluşur. a' dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Bu nedenle PW doku Doppler ile elde

edilen a' dalgası, transmitral akım ile kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar. Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyonların etkilendiği, PW doku Doppler ile elde edilen e' ve e'/a' oranının küçüldüğü, bölgesel İVRT'nin uzadığı bilinmektedir (141).

Strain ve Strain Rate

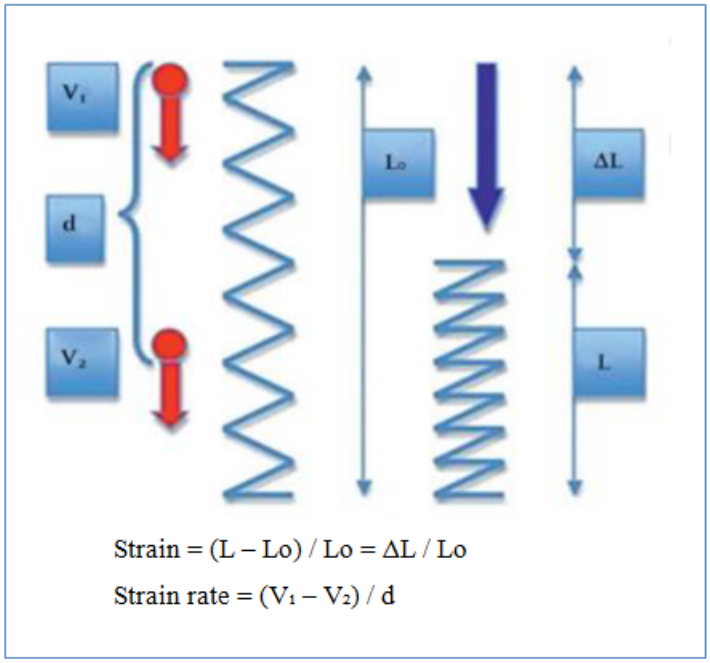
Strain, kuvvetin materyalde oluşturduğu boyutsal deformasyonun kantitatif göstergesidir. Strese bağlı olarak nesnelerin temel boyutlarında meydana gelen göreceli değişikliği ifade eder. 'Strain' materyalde meydana gelen boyutsal deformasyon yüzdesini, 'Strain Rate' ise deformasyonun hızını gösterir. Strain sembolü S veya epsilon (ε) şeklinde ifade edilmektedir. Miyokardın başlangıçtaki uzunluğu (Lo) uygulanan yük sonrası oluşan uzunluktan (L) çıkarılır. Çıkan sonuç miyokardın başlangıçtaki uzunluğuna (Lo) bölünerek strain hesaplaması yapılır (Şekil 6) (142).

Nesnenin bazal haline göre uzama ve kalınlaşması pozitif strain, kısalma ve incelmesi negatif strain olarak tanımlanır ve genellikle yüzde olarak ifade edilir. Deformasyon miktarı boyuttan bağımsızdır. Normal bir sol ventrikül miyokardında uzun eksende sistol boyunca kısalma, diyastol boyunca uzama, radiyal eksende sistol boyunca kalınlaşma, diyastol boyunca incelme, sirkümfaransiyel eksende sistolde kalınlaşma diyastolde uzama kaydedilir. Yani sol ventrükülde longitudinal deformasyon sonucu negatif strain, radiyal deformasyon sonucu pozitif strain elde edilir (143).



Şekil 6. Strain hesaplanması (142)

Strain rate (SR) miyokardiyal deformasyon hızıdır ve SR olarak ifade edilir. SR ile miyokardiyal kontraktilite arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Strain ön yük ve kalp hızından etkilenirken, SR yüklenme durumlarından bağımsızdır (Şekil 7) (144, 145).



Şekil 7. Strain rate hesaplanması (145)

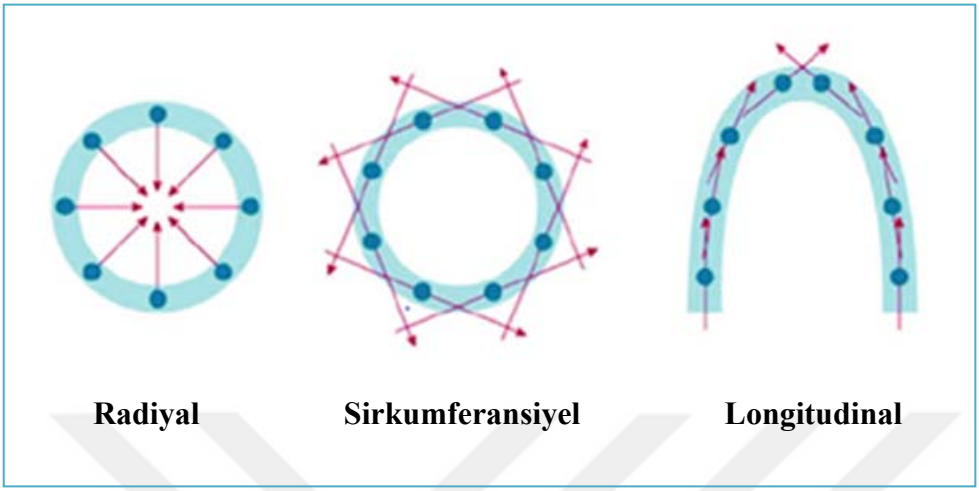
İzovolümetrik kontraksiyonda apeks başlangıçta saat yönünde rotasyon yaparken ejeksiyon fazında bazal kısım saat yönünde döner apeks saat yönünün tersine döner. Diyastol esnasında rotasyon hareketi sayesinde aktif bir emme kuvveti ortaya çıkar (146). Normal kasılan bir sol ventrikülün uzun eksen boyunca apikal, mid ve bazal segmentlerindeki hız, hareket, SR ve S eğrileri birbirinden farklıdır. Sistol boyunca bazalden apekse doğru uzun eksende miyokart segmentleri kısalarak deforme olur. Bazalden apekse doğru miyokart segmentlerinin hız ve hareket miktarları azalırken deformasyon hızları (SR) ve miktarları (S) ise göreceli olarak sabittir. Bu sayede SR yöntemi klinisyenlere daha objektif bir analiz imkânı sunarak doku dopplere göre avantaj sağlamaktadır. Doku doppler görüntülemede doku hareket hızları, SR görüntülemede ise deformasyon hızları görülmektedir. Sol ventrikül duvar hareket kusuru olduğunda SR görüntülemede pasif çekilen segmentler aktif kasılan segmentler gibi deforme olmazlar ve bu durum patolojinin hangi segmentte olduğunu göstermekte yardımcı olur (143).

Sol ventrikül duvar strainin tipleri Şekil 8'de gösterilmiştir (146). Buna göre strain tiplerini sınıflandıracak olursak;

Longitudinal strain: bazalden apekse olan kasılma, uzun eksende kısalma.

Radiyal strain: kısa eksende epikarda ve uzun eksenine dik şekilde miyokard kalınlaşması.

Sirkumferansiyel strain: uzun ve radiyal eksene dik şekilde miyokard çapındaki değişimin miktarı.



Şekil 8. Sol ventrikül duvar strainlerinin tipleri (146)

Longitudinal kasılma değerlendirilirken görüntüler apikal 2, 3, 4 boşluktan, radiyal kasılma değerlendirilirken parasternal kısa akstan elde edilir. Düzenli ritimler için en az ardışık 3, aritmi varsa en az ardışık 6 siklus incelenir. Büyük boyutlu örneklemde sinyal-gürültü oranı artabilirken küçük boyutlu örneklem ile uzaysal çözünürlük arttırılır. Pik sistolik strain, pik sistolik straine ulaşma zamanı, zirve sistolik doku velositesi ve buna ulaşma zamanı, zirve diyastolik SR E', zirve diyastolik SR A', zirve sistolik SR ve zirve sistolik SR'ye ulaşma zamanı elde edilebilecek verilerdir (147, 148). En iyi görüntü için transdüser ekseni myokart duvarı ile paralel olmalıdır. Kayıtların en yüksek kesit hızı değerlerinde alınması önemlidir. Ölçümlerde önerilen minimum kesit hızı 70 frame/s olup, sıklıkla kullanılan 200 frame/s'dir. Görüntü penceresi ölçüm yapılacak duvar segmentini içerecek şekilde daraltılarak bu değere ulaşılabilmektedir (149).

***Speckle Tracking* Ekokardiyografi**

Speckle tracking ekokardiyografi (STE) kalbin global ve bölgesel fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan yeni bir yöntemdir. Ekokardiyografik olarak strain ve strain rate analizi iki boyutlu gri skala görüntü temelli *(speckle Tracking)* olarak ölçülebilmektedir. Doku Doppler yönteminde strain ve strain rate bir miyokard noktasının proba doğru hareketi ile değerlendirilir. Bu yöntemle tek düzlemdeki strain ve strain rate değerleri ölçülebilmektedir. STE yönteminde ise miyokardın farklı iki noktasının birbirlerine göre

hareketi incelenebilmektedir. Bu özellik strain ve strain rate ölçümlerinin iki boyutta yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. STE yöntemi dokunun komsu dokular tarafından çekilmesi ile oluşan pasif hareketi tespit edilerek daha sağlıklı bir değerlendirme yapılmasına olanak tanımaktadır (150, 151).

Speckle Tracking Ekokardiyografinin Klinik Pratikte Kullanım Alanları

İskemik kalp hastalığının konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler ile belirlenmesinde temel alınan endokardiyal sistolik hareketin değerlendirilmesi subjektif bir yöntemdir. Yorumlayan operatörün tecrübesine bağlıdır. Dolayısıyla klinik pratikte bölgesel miyokardial fonksiyondaki dinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde kantitatif olarak sonuç alınmasını sağlayan strain ekokardiyografi önemli bir kullanım alanıdır (152).

M-mod ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun doğru olarak hesaplanabilmesinde kritik nokta ultrason dalgasının sol ventrikül miyokardına dik olmasıdır. Dolayısıyla M-mod ekokardiyografide sol ventrikül miyokardına dik düşülememesi ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanmasında hatalara yol açmaktadır. Yine benzer şekilde Simpson metodu ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun doğru hesaplanabilmesi için 2D ekokardiyografide sol ventrikül endokard sınırlarının net olarak belirlenmesi gerekmektedir.

Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme yöntemlerinin aksine volüm yükünden etkilenmeden miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan strain ekokardiyografi, kapak hastalıklarının cerrahi zamanlamasını tespit etmeye kılavuzluk etmektedir (153).

Kardiyomiyopatilerde morfolojik değerlendirmenin yapılması (154), mitral ve pulmoner akım örneklerinin normal olduğu erken dönemde diyastolik disfonksiyonun tespit edilmesi (155), ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine uygun hastaların seçilmesi strain ekokardiyografinin klinik pratikte kullanıldığı diğer alanlardır (156).

Semptomu olmayan skleroderma, diabetes mellitus ve amiloidoz gibi sistemik hastalıkların strain ekokardiyografi analizi ile kardiyak tutulumunun erken dönemde tespit edilebildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu hastalıklarda *speckle tracking* ekokardiyografi yöntemi ile yapılan strain analizi asemptomatik (subklinik) dönemde kardiyak tutulumun tanısını yüksek duyarlılık oranlarıyla koyabilmiştir (157).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez çalışması, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ile İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı Polikliniklerine Şubat 2019 - Ekim 2019 tarihleri arasında başvuran, 40-65 yaş aralığında olan, 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre tanı almış/doğrulanmış romatoid artriti olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 63 RA hastası ve 31 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile yapıldı.

Tez çalışması için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜTF - BAEK) 2019/52 protokol no'lu etik kurul onayı alındı (Ek 1). Araştırmaya alınan katılımcılara araştırmanın amacı hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılarak etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutuldu ve hastaların yazılı onamları alındı (Ek 2).

KATILIMCI SEÇİMİ

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan/doğrulanan 40-65 yaş aralığında kadın hastalar

Olguların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Diyabetis mellitus
- Hipertansiyon
- Atrial fibrilasyon
- Sigara
- Koroner arter hastalığı öyküsü

- İskemik serebrovasküler hastalık öyküsü
- Yapısal- konjenital kalp hastalığı
- Kalp kapak hastalığı öyküsü
- 40-65 yaş aralığında olmayanlar
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyenler

Şubat 2019 - Ekim 2019 tarihleri arasında alınan 63 RA hastası hastalık sürelerine göre <5 yıl, 5-10 yıl, >10 yıl olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Benzer yaş ve cinsiyette olan 31 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan ayrıntılı bir anamnez alındı. Hastaların yaş, medeni durum, eğitim durumu, mesleği, hastalık tanı süresi, eşlik eden diğer sistemik hastalıkları, RA için kullandığı ilaçları, boy, kilo, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp hızı ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastaların total ağrı şiddetini değerlendirmek için vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. En ağrısız durumun 0'ı, çok şiddetli ağrının ise 10'u gösterdiği skala üzerinde işaretleme yaparak VAS değerlendirildi. Hastalık aktivasyonunu belirlemek için DAS28-CRP kullanıldı. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36 ölçeği kullanıldı.

Laboratuvar Değerlendirme Yöntemleri

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar ile sağlıklı katılımcılardan kan örnekleri alınarak CRP, Anti-CCP, RF, NT-proBNP, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, homosistein düzeyleri ölçüldü.

CRP düzeyleri: Tüm katılımcılara ait CRP düzeyi nefelometrik yöntem ile Siemens BN2 cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

Anti-CCP düzeyleri: Tüm katılımcılara ait Anti-CCP düzeyleri spektrofotometrik ölçüm ile Beckman Coulter AU5800 cihazında U/ml olarak ölçüldü.

RF düzeyleri: Tüm katılımcılara ait RF düzeyleri nefelometrik yöntem Siemens BN2 cihazında IU/ml olarak ölçüldü.

NT-proBNP düzeyleri: Tüm katılımcılara ait NT-proBNP düzeyleri nefelometrik yöntem ile VIDAS® 3 bioMérieux cihazında pg/ml olarak ölçüldü.

Homosistein düzeyleri: Tüm katılımcılara ait homosistein düzeyleri immunoassay metodu ile Siemens IMMULITE 2000 cihazında μmol/ml olarak ölçüldü.

Total kolesterol: Tüm katılımcılara ait total kolesterol düzeyleri spektrofotometrik ölçüm ile Beckman Coulter AU5800 cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

Trigliserid: Tüm katılımcılara ait trigliserid düzeyleri spektrofotometrik ölçüm ile Beckman Coulter AU5800 cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

HDL: Tüm katılımcılara HDL düzeyleri spektrofotometrik ölçüm ile Beckman Coulter AU5800 cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

LDL: Tüm katılımcılara ait LDL düzeyleri spektrofotometrik ölçüm ile Beckman Coulter AU5800 cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28)

Hastalık aktivitesinin DAS-28 ile değerlendirilmesinde eklem muayenesinde her iki omuz, diz, dirsek, el bileği, MKF ve PİF eklemleri hassasiyet ve şişlik yönünden değerlendirildi. Hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) not edildi. DAS-28 skorlaması için eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP değerini, VAS değerini içeren Nijmegen formülü kullanıldı. Tüm bu parametreler DAS-28 için hazırlanmış hesap makineleri ile sabit bir formülle hesaplandı (158). 3,2'den düşük olan sonuç düşük hastalık aktivitesi, 3,2-5,1 değerleri arasındaki sonuç orta hastalık aktivitesi, 5,1'den daha yüksek bir sonuç ise yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

DAS-28-ESR= (0,56x√HES) + (0,28x√ŞES) + (0,70 log ESR) + (0,014xVAS)

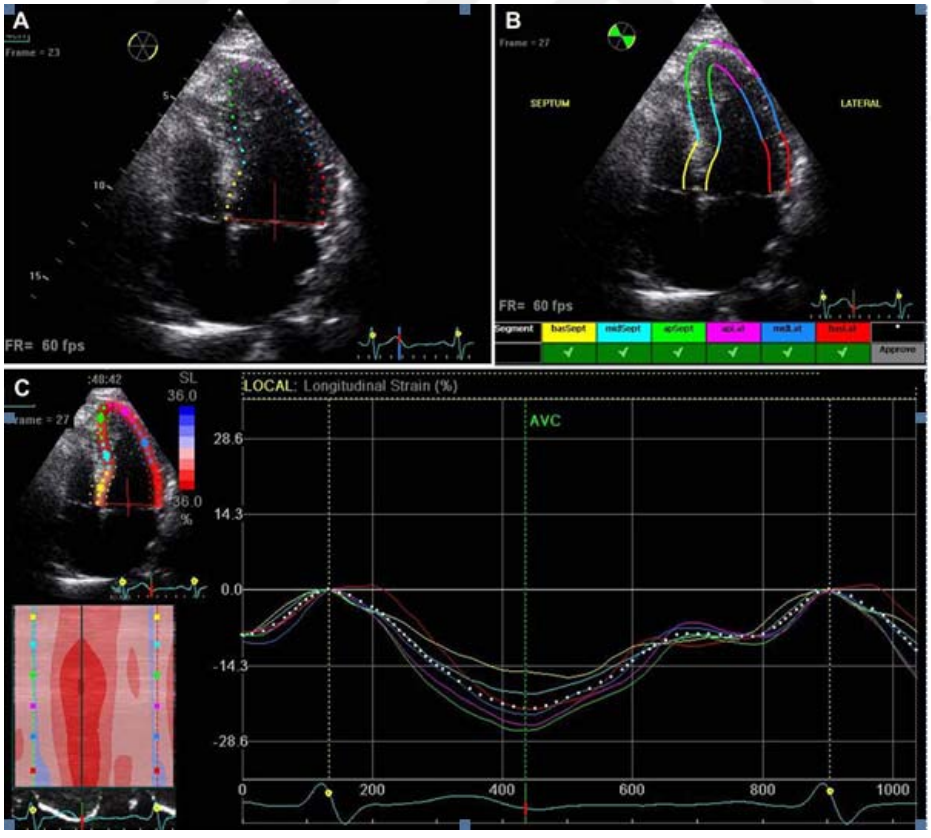
Kısa Form-36 (SF-36)

Hastaların yaşam kalitesi değerlendirmesinde klinik pratikte sık kullanılan SF-36 ölçeği kullanıldı. Bu ölçek fiziksel fonksiyon, fizyolojik rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık olmak üzere sekiz alt skoru içeren sorulardan oluşmaktadır. Fiziksel ve mental komponent olmak üzere iki bölümü vardır. Fiziksel komponent; fiziksel fonksiyon, fizyolojik rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık bileşenlerini içerir iken mental komponent; vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık bileşenlerini içermektedir. Ölçek her bir alt skora ayrı puan vermektedir ve puanlar 0-100 arasında değişmektedir. Hastalar iyi sağlık durumunda 100 puan, kötü sağlık durumununda 0 puan almaktadır (159).

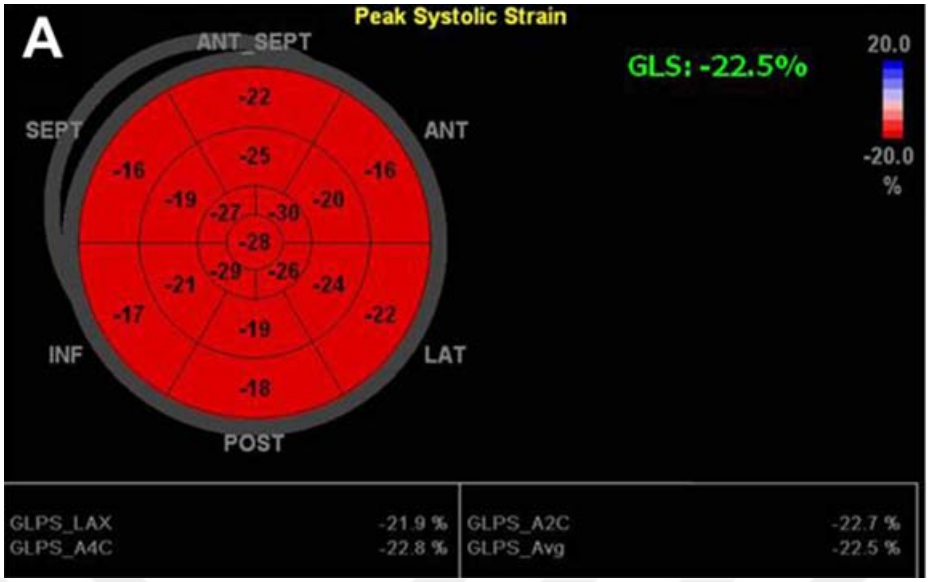
Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm grupların Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji kliniğinde ekokardiyografik görüntüleri Vivid S70 sistemi (GE Healthcare, Horton, Norveç) kullanılarak

elde edildi ve EchoPAC iş istasyonuna aktarıldı. Geleneksel ekokardiyografik ölçümler *American Society of Echocardiography* ve *European Association of Cardiovascular Imaging* klavuzlarına göre yapıldı (150). Biplane sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu kullanılarak, sistolik sonu ve diyastol sonu çapları ile septal ve posterior duvar kalınlığı M-mod kullanılarak parasternal uzun eksen görüntülerden ölçüldü. Sol atriyumun çapı parasternal uzun eksen görüntülerden M-mod kullanılarak ölçüldü. İki *boyutlu speckle tracking* strain ekokardiyografi analizi, kaydedilen 2D gri skalalı görüntülerden kılavuzlara göre deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı (151). Echopac yazılımı, hastaların klinik bilgisi olmadan, cine-loop olarak kaydedildi ve apikal görüntüden (apikal 2 odacığı, 4 odacığı ve apikal uzun eksen görüntüleri) 50-80 frames/s hızları ile üç atımlık kayıtlardan çalışıldı. (Şekil 9) (160). Her üç apikal görüntünün de işlenmesinden sonra elde edilen 17 segmentli bir *bull's eye* görünümü oluşturuldu. Bu görünüm üzerinden sol ventrikülün endokardiyal, epikardiyal, mid-miyokardiyal longitüdinal strain değerleri Echopac yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplandı. (Şekil 10) (160).



Şekil 9. 9A, 9B, 9C: *Speckle tracking* yöntemi ile sol ventrikülde pik longitudinal sistolik strain ölçümü (160)



Şekil 10. A: *Bull's eye* görünümünün elde edilmesi (160)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama ± standart sapma, minimum-maksimum ve sayı (%) olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk test ile incelendi. Çalışmada 4 grup arasında niceliksel değerlerin karşılaştırmasında Tek Yönlü ANOVA ya da Kruskal Wallis Test kullanıldı. Kontrol ve RA olarak iki grup değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde verilerin dağılım özellikleri de dikkate alınarak Pearson ya da Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma TÜTF FTR ve TÜTF İç Hastalıkları Romatoloji kliniğinde takipli olan yaşları 40-65 arasında değişen 63 RA tanılı kadın hasta ve 31 sağlıklı kadın katılımcı ile yapıldı. RA tanılı hastalar hastalık süresine göre gruplandırıldı. Hastalık süresi <5 yıl olanlar 1. grup, 5-10 yıl arasında olanlar 2. grup, >10 yıl olanlar 3. grup olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan 1. gruptaki hastaların yaşları ortalaması 50,90±6,73 yıl iken, 2. gruptaki hastaların yaşları ortalaması 50,57±4,43 3.gruptaki hastaların yaşları ortalaması 54,00±6,49 yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 50,71±5,37 olarak saptandı. RA'lı 3 grup ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve VKI açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik bilgilerine ilişkin tanımlayıcı verileri

	Yaş **Ortalama±SS (Min-Maks)**	**VKİ** **Ortalama±SS (Min-Maks)**
Grup 1	50,90±6,73 (40-62)	28,81±5,18 (19,92-39,86)
Grup 2	50,57±4,43 (42-58)	29,04±4,33 (22,49-37,72)
Grup 3	54,00±6,49 (42-63)	27,84±4,87 (20,31-38,45)
Kontrol	50,71±5,37 (43-64)	26,46±3,85 (20,81-35,38)
p*	0,161	0,155

SS: Standart Sapma**, Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl, *: Anova testi.

Hastaların medeni hali, eğitim durumu, mesleğine ilişkin bilgiler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların genel özelliklerine ilişkin tanımlayıcı verileri

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Medeni hali	Evli	18	2	16	19,5	20	24,4	28	34,1
	Bekar	3	25	5	1,1	1	8,3	3	25
Eğitim durumu	Okur yazar değil	1	50	0	0	0	0	1	50
	İlköğretim	16	23,5	16	23,5	15	22,1	21	30,9
	Lise	2	13,4	4	26,7	5	33,3	4	26,7
	Üniversite	2	22,1	1	11,1	1	11,1	5	55,6
Meslek	Ev Hanımı	17	25,4	17	25,4	12	17,9	21	31,3
	Çalışan	0	0	2	25	5	62,5	1	12,5
	Emekli	4	21,1	2	10,5	4	21,1	9	47,4

n: Olgu sayısı.

Hastaların tedavi rejimleri verileri Tablo 8'de gösterilmiştir. Gruplar arasında tedavi rejimleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 8. Hastaların mevcut tedavi rejimi ile ilgili tanımlayıcı verileri

		<5 yıl n=21	5-10 yıl n=21	>10 yıl n=21
Sentetik DMARD	Monoterapi	11	8	5
	Kombine	8	5	12
Anti- TNF-α		1	6	3
Sitokin İnhibitörü		1	2	1

n: Olgu sayısı, **DMARD:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, **Anti-TNF-α**: Anti-tümör nekroz faktör-alfa.

Hastalık aktivitesi DAS28-CRP ortalamalarına göre değerlendirildiğinde >10 yıl RA hastalarının hastalık aktivasyonu ortalaması <5 yıl ve 5-10 yıl RA hastalarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,001). Anti-CCP ve RF ortalamaları RA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti. Hastalık

süresine göre yapılan gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Anti-CCP ve RF kontrol grubunun tamamında normal aralıkta idi.

Tablo 9. Grupların hastalık verilerine ilişkin tanımlayıcı verileri

	Anti-CCP Ortalama±SS (Min-Maks)	**RF Ortalama±SS (Min-Maks)**	**DAS28-CRP Ortalama±SS (Min-Maks)**
Grup 1	81,01±86,44 (1,50-200)	83,78±125,41 (9,50-444)	1,60±0,56 (1,09-2,92)
Grup 2	65,31±76,73 (1,50-200)	76,52±131,13 (9,50-547)	1,82±0,44 (1,21-2,56)
Grup 3	103,39±81,06 (1,50-200)	136,71±269,18 (9,50-1230)	2,38±0,43 (1,18-3,23)
Kontrol	1,50±0,00 (1,50-1,50)	9,50±0,00 (9,50-9,50)	
p*	**<0,001** †,ᵑ,ᵝ	**<0,001** †,ᵑ,ᵝ	**<0,001** ⁺,ᵟ

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, **Anti-CCP:** Anti-Cyclic Citrullinated Peptide **RF:** Romatoid Faktör**, DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, ˣ :1-2, ᵟ: 2-3, ᵝ:3-4, ⁺:1-3, †:1-4, ᵑ:2-4, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl, *: Kruskal Wallis testi.

Hasta gruplarının hastalık aktivitesine ilişkin verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. RA hasta gruplarının hastalık aktivitesine ilişkin verileri

	Remisyon	**Düşük hastalık aktivitesi**	**Orta hastalık aktivitesi**	**Yüksek hastalık aktivitesi**
Grup 1 (n=21)	20	1	x	x
Grup 2 (n=21)	21	x	x	x
Grup 3 (n=21)	15	5	1	x

n: Olgu sayısı.

Hastalar hastalık süresine göre gruplandırılmadan önce tüm RA hastaları ve kontrol grubunun NT-proBNP ve homosistein ortalamalarına bakıldı. NT-proBNP ve homosistein ortalamalarına ilişkin değerler Tablo 11'de verilmiştir. Romatoid artrit hastalarının NT-proBNP değer ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p=0,044). Homosistein ortalamaları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Hastalar hastalık süresine göre 3 gruba ayrıldıktan sonra hasta gruplarının ve kontrol grubunun NT-proBNP, homosistein, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid ortalamalarına ilişkin veriler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 11. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerine ilişkin tanımlayıcı verileri

	Romatoid artrit	**Kontrol**	**p***
NT-proBNP (pg/ml) Ortalama±SS (Min-Maks)	104,03±79,81 (17-378)	68,97±58 (21-321)	**0,044**
Homosistein (µmol/ml) Ortalama±SS (Min-Maks)	10,67±4,15 (5,10-26,10)	9,45±3,00 (5,38-16,10)	0,255

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, **NT-proBNP:** N-Amino terminal pro-beyin natriüretik peptit, *: Mann Whitney U testi.

Tablo 12. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerine ilişkin tanımlayıcı verileri

	<5 yıl Ortalama±SS (Min-Maks)	**5-10 yıl Ortalama±SS (Min-Maks)**	**>10 yıl Ortalama±SS (Min-Maks)**	**Kontrol Ortalama±SS (Min-Maks)**	**p**
NT-proBNP (pg/ml)	88,14±67,61 (17-271)	93,28±61,54 (19-247)	130,67±101,28 (17-378)	68,97±58,28 (21-321)	0,164
Homosistein (µmol/ml)	10,85±4,26 (6,10-22,40)	10,30±3,65 (6,00-19,60)	10,86±4,67 (5,10-26,10)	9,45±3,00 (5,38-16,10)	0,694
HDL (mg/dl)	53,76±10,50 (36-73)	52,43±9,43 (38-79)	54,66±10,50 (40-77)	54,48±11,91 (36-87)	0,898
LDL (mg/dl)	131,05±33,23 (71-176)	131,67±24,50 (86-177)	131,24±30,56 (86-183)	145,58±31,60 (98-224)	0,211
Total kolesterol (mg/dl)	204,43±38,74 (115-268)	208,71±34,12 (148-262)	205,81±39,53 (146-270)	223,13±37,90 (156-308)	0,240
Trigliserid (mg/dl)	138,62±60,98 (50-287)	141,57±66,58 (50-291)	114,00±59,38 (26-315)	114,71±53,26 (47-305)	0,196

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, **NT-proBNP**: N-Amino terminal pro-beyin natriüretik peptit, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein.

Romatoid artrit hastalarında ve kontrol grubunda sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında ise >10 yıl RA hastalarının kalp hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,010). Diğer gruplar arasında kalp hızı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri

	Kalp hızı Ortalama±SS (Min-Maks)	**Sistolik kan basıncı Ortalama±SS (Min-Maks)**	**Diyastolik kan basıncı Ortalama±SS (Min-Maks)**
Grup 1	74,90±11,35 (58-107)	111,19±13,41 (90-130)	74,52±7,31 (60-90)
Grup 2	74,86±12,46 (59-98)	107,14±11,90 (90-130)	72,62±9,44 (60-90)
Grup 3	80,29±11,92 (60-104)	11,90±16,32 (90-150)	76,19±11,61 (60-100)
Kontrol	70,39±8,56 (57-88)	108,71±12,04 (90-130)	71,29±6,70 (60-80)
	p*=0,010 $^{\beta}$	p**=0,732	p**=0,324

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, ^{x} :1-2, $^{\delta}$: 2-3, $^{\beta}$:3-4, $^{+}$:1-3, †:1-4, $^{\pi}$:2-4, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl,*: Post Hoc test, **: Kruskal Wallis testi.

RA hastaları ve kontrol grubunun M-Mod, 2D, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiografi bulguları Tablo 14, 15 ve 16'da gösterilmiştir. RA hastalarının ve kontrol grubunun ekokardiyografi ölçümleri karşılaştırıldığında sol ventrikül kütle indeksi ve IVRT ortalamaları romatoid artrit hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,024). Diyastolik fonskiyonlar açısından karşılaştırıldığında mitral A, mitral E/A, mitral A`, mitral E/E' ortalamalarında RA hastaları ile kontrol grubuna arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu bulundu (p=0,001, p<0,001, p=0,011, p=0,015). Triküspit A, triküspit E/A, triküspit lateral anulus S`velositesi, triküspit lateral anulus A`velositesi ve triküspit lateral anulus E/E' velositesi ortalamaları açısından RA hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (p<0,001, p<0,001, p=0,018, p<0,001, p=0,020).

Tablo 14. Hastaların ve kontrol grubunun ekokardiyografik bulguları-1

	Romatoid artrit	Kontrol	p *
LA (mm)			
Ortalama±SS	33,35±3,69	31,90±2,79	0,061
(Min-Maks)	(25-40)	(26-38)	
RA (mm)			
Ortalama±SS	35,49±3,88	34,45±2,63	0,213
(Min-Maks)	(27-45)	(30-41)	
RV (mm)			
Ortalama±SS	32,60±3,53	32,61±2,39	0,817
(Min-Maks)	(25-40)	(29-38)	
LV mass indeks (g/m2)			
Ortalama±SS	83,33±18,03	75,84±18,46	**0,024**
(Min-Maks)	(49,45-124,69)	(50,29-136,48)	
EF			
Ortalama±SS	62,19±4,73	62,00±5,03	0,977
(Min-Maks)	(50-76)	(52-71)	
TAPSE			
Ortalama±SS	22,40±3,10	21,97±2,80	0,671
(Min-Maks)	(16-29)	(16-27)	
MAPSE			
Ortalama±SS	15,49±2,31	15,94±2,00	0,328
(Min-Maks)	(10-23)	(12-20)	
PAP			
Ortalama±SS	20,48±8,23	18,32±7,33	0,271
(Min-Maks)	(10-41)	(8-35)	
IVRT (msn)			
Ortalama±SS	74,56±5,77	71,52±6,02	**0,024**
(Min-Maks)	(64-88)	(62-82)	

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, **LVEDD:** Sol ventrikül end-diyastolik çap, **LVESD**: Sol ventrikül end sistolik çap, **IVSDD:** İnterventriküler septum kalınlığı, **PWDD:** Posterior duvar kalınlığı, **LA:** Sol atriyum, **RA:** Sağ atriyum, **RV:** Sağ ventrikül, **LV mass indeks**: Sol ventrikül kütle indeksi**, EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **TAPSE:** Triküspit anüler düzlem sistolik hareket, **MAPSE:** Mitral anüler düzlem sistolik hareket, **IVRT:** Izovolümetrik relaksasyon zamanı, **PAP:** Pulmoner arteriyel basınç, *: Mann Whitney U testi.

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik bulguları-2

	Romatoid artrit	Kontrol	p*
Mitral E (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,78±0,17	0,80±0,14	0,405
(Min-Maks)	(0,46-1,20)	(0,54-1,03)	
Mitral A (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,82±0,15	0,72±0,12	**0,001**
(Min-Maks)	(0,46-1,19)	(0,52-1,02)	
Mitral E/A (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,95±0,21	1,14±0,20	**<0,001**
(Min-Maks)	(0,50-1,43)	(0,69-1,51)	
Mitral E` (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,11±0,03	0,12±0,02	0,065
(Min-Maks)	(0,06-0,19)	(0,08-0,18)	
Mitral S` (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,09±0,01	0,08±0,01	0,066
(Min-Maks)	(0,06-0,15)	(0,06-0,10)	
Mitral A` (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,11±0,02	0,10±0,02	**0,011**
(Min-Maks)	(0,07-0,15)	(0,08-0,15)	
Mitral E/E` (cm/sn)			
Ortalama±SS	7,62±1,73	6,76±1,64	**0,015**
(Min-Maks)	(4,63-12,00)	(4,50-11,00)	
Septal E` (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,09±0,02	0,10±0,03	0,164
(Min-Maks)	(0,05-0,15)	(0,06-0,16)	
Septal A` (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,11±0,02	0,10±0,02	0,055
(Min-Maks)	(0,07-0,16)	(0,07-0,15)	
Septal S` (cm/sn)			
Ortalama±SS	0,08±0,01	0,08±0,01	0,073
(Min-Maks)	(0,06-0,13)	(0,06-0,13)	

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, *: Mann Whitney U testi.

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik bulguları-3

	Romatoid artrit	Kontrol	p*
Triküspit E (cm/sn) Ortalama±SS (Min-Maks)	0,55±0,10 (0,39-0,75)	0,52±0,04 (0,43-0,56)	0,236
Triküspit A (cm/sn) Ortalama±SS (Min-Maks)	0,52±0,10 (0,35-0,70)	0,42±0,05 (0,35-0,70)	**<0,001**
Triküspit E/A (cm/sn) Ortalama±SS (Min-Maks)	1,07±0,18 (0,75-1,37)	1,23±0,12 (0,87-1,38)	**<0,001**
Triküspit lateral anulus S`velositesi Ortalama±SS (Min-Maks)	0,14±0,02 (0,09-0,20)	0,13±0,02 (0,08-0,18)	**0,018**
Triküspit lateral anulus A`velositesi Ortalama±SS (Min-Maks)	0,18±0,03 (0,10-0,24)	0,15±0,03 (0,06-0,20)	**<0,001**
Triküspit lateral anulus E`velositesi Ortalama±SS (Min-Maks)	0,13±0,03 (0,08-0,24)	0,14±0,03 (0,06-0,20)	0,239
Triküspit lateral anulus E/E`velositesi Ortalama±SS (Min-Maks)	4,29±0,87 (2,68-6,77)	3,85±0,89 (2,61-6,85)	**0,020**

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, *: Mann Whitney U testi.

Hastalık süresine göre gruplandırılan RA hastaları ile ve kontrol grubunun M-Mod, 2D, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiografi bulguları Tablo 17, 18, 19 ve 20'de verilmiştir. LVEDD ortalamaları 5-10 yıl RA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktü (p=0,037). LVESD ortalamaları 5-10 yıl ve >10 yıl RA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001, p=0,004). IVSDD ve PWDD ortalamaları 4 grup arasında birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p>0,05). RA hastalarının ve kontrol grubunun ekokardiyografi ölçümlerinin 4 grup arasında karşılaştırılmasında sol atriyum çapı, sağ atriyum çapı, sağ ventrikül çapı, sol ventrikül kütle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE ve MAPSE ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Gruplar arasında izovolümetrik relaksasyon zamanı karşılaştırıldığında

ise >10 yıl RA hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p=0,006). Diyastolik fonksiyonlar açısından gruplar karşılaştırıldığında mitral A, mitral A`, mitral E/E', triküspit A, triküspit lateral annülüs A` RA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. Mitral A ortalamalarında 5-10 yıl ve >10 yıl RA ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,012). Mitral A` ortalamalarında >10 yıl RA ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,030). Mitral E/E' ortalamalarına bakıldığında <5 yıl RA ile >10 yıl RA arasında ve >10 yıl RA ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,032, p=0,002). Triküspit A ve Triküspit lateral annülüs A` ortalamalarında ise tüm RA grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Mitral E/A ortalamaları tüm RA gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve bu fark >10 yıl RA ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Ayrıca 3 grup RA hastalarının birbiriyle karşılaştırılmasında tüm grupların mitral E/A ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (p<0,05). Triküspit E/A ortalamaları tüm RA gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve <5 yıl ve >10 yıl RA ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p=0,003, p=0,001).

Tablo 17. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun ekokardiyografik bulguları-1

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Kontrol**	**p**
LVEDD(mm) Ortalama±SS (Min-Maks)	41,67±2,52 (35-47)	43,86±3,80 (37-55)	42,19±4,06 (32-50)	41,32±2,71 (35-47)	ᵖ**: 0,037**
LVESD (mm) Ortalama±SS (Min-Maks)	26,76±2,66 (18-30)	28,48±4,03 (21-40)	27,38±3,29 (20-32)	24,55±4,02 (19-35)	ᵖ**: 0,001** ᵝ**: 0,004**
IVSDD (mm) Ortalama±SS (Min-Maks)	10,43±1,63 (8-14)	9,90±1,18 (8-12)	10,80±1,91 (8-16)	9,90±1,56 (7-14)	0,158
PWDD (mm) Ortalama±SS (Min-Maks)	9,90±1,34 (8-13)	9,76±1,09 (8-12)	10,38±1,53 (8-15)	9,42±1,32 (7-13)	0,065

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, **LVEDD:** Sol ventrikül end-diyastolik çap, **LVESD**: Sol ventrikül end sistolik çap, **IVSDD:** İnterventriküler septum kalınlığı, **PWDD:** Posterior duvar kalınlığı, ˣ :1-2, ᵟ: 2-3, ᵝ:3-4, ⁺:1-3, †:1-4, ᵖ:2-4, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl.

Tablo 18. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun ekokardiyografik bulguları-2

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol	p
LA (mm) Ortalama±SS (Min-Maks)	32,62±3,26 (25-40)	33,38±3,46 (28-39)	34,05±4,32 (25-40)	31,90±2,79 (26-38)	0,145
RA (mm) Ortalama±SS (Min-Maks)	35,10±3,63 (30-41)	36,05±4,15 (27-43)	35,33±3,98 (30-45)	34,45±2,63 (30-41)	0,460
RV (mm) Ortalama±SS (Min-Maks)	32,00±3,05 (25-38)	32,95±3,96 (27-40)	32,86±3,62 (28-40)	32,61±2,39 (29-38)	0,774
LV mass indeks (g/m2) Ortalama±SS (Min-Maks)	79,54±16,84 (49,45-122,29)	83,69±18,48 (55,57-118,37)	86,77±18,84 (61,45-124,69)	75,84±18,46 (50,29-136,48)	0,167
EF Ortalama±SS (Min-Maks)	63,90±3,75 (59-76)	61,43±3,99 (51-67)	61,24±5,89 (50-72)	62,00±5,03 (52-71)	0,257
TAPSE Ortalama±SS (Min-Maks)	23,33±2,44 (19-28)	22,57±3,38 (16-28)	21,29±3,20 (18-29)	21,97±2,80 (16-27)	0,076
MAPSE Ortalama±SS (Min-Maks)	15,43±1,89 (13-19)	16,38±2,54 (12-23)	14,67±2,22 (10-18)	15,94±2,00 (12-20)	0,147
PAP Ortalama±SS (Min-Maks)	22,76±7,99 (10-35)	15,24±4,75 (10-25)	23,43±8,95 (10-41)	18,32±7,33 (8-35)	**ˣ: 0,002** **ᵟ: 0,002** **†: 0,050** **ᵝ: 0,042**
IVRT (msn) Ortalama±SS (Min-Maks)	72,90±6,29 (64-87)	73,29±3,80 (68-80)	77,48±5,98 (68-88)	71,52±6,02 (62-82)	**ᵝ: 0,006**

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, **LA:** Sol atriyum, **RA:** Sağ atriyum, **RV:** Sağ ventrikül, **LV mass indeks**: Sol ventrikül kütle indeksi**, EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **TAPSE:** Triküspit anüler düzlem sistolik hareket, **MAPSE:** Mitral anüler düzlem sistolik hareket, **IVRT:** Izovolümetrik relaksasyon zamanı, **PAP:** Pulmoner arteriyel basınç, ˣ :1-2, ᵟ: 2-3, ᵝ:3-4, ⁺:1-3, †:1-4, ᵑ:2-4, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl.

Tablo 19. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun ekokardiyografik bulguları-3

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol	p
Mitral E (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,79±0,16 (0,56-1,20)	0,83±0,15 (0,53-1,09)	0,72±0,20 (0,46-1,18)	0,80±0,14 (0,54-1,03)	0,119
Mitral A (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,78±0,16 (0,46-1,12)	0,84±0,14 (0,58-1,19)	0,84±0,14 (0,65-1,12)	0,72±0,12 (0,52-1,02)	ɲ: **0,012** β: **0,012**
Mitral E/A (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	1,02±0,21 (0,73-1,43)	1,01±0,19 (0,74-1,36)	0,83±0,18 (0,50-1,28)	1,14±0,20 (0,69-1,51)	x: **0,012** +: **0,008** δ: **0,018** β: **0,000**
Mitral E` (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,12±0,29 (0,08-0,19)	0,12±0,03 (0,07-0,18)	0,10±0,03 (0,06-0,17)	0,12±0,02 (0,08-0,18)	0,055
Mitral S` (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,09±0,02 (0,06-0,12)	0,09±0,02 (0,07-0,13)	0,09±0,02 (0,06-0,15)	0,08±0,01 (0,06-0,10)	0,200
Mitral A` (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,11±0,02 (0,07-0,15)	0,10±0,02 (0,07-0,13)	0,11±0,01 (0,09-0,14)	0,10±0,02 (0,08-0,15)	β: **0,030**
Mitral E/E` (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	7,06±1,70 (4,90-10,72)	7,33±1,81 (4,63-9,90)	8,48±1,40 (6,90-12,00)	6,76±1,64 (4,50-11,00)	+: **0,032** β: **0,002**
Septal E` (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,10±0,30 (0,05-0,15)	0,09±0,02 (0,06-0,14)	0,09±0,03 (0,06-0,14)	0,10±0,03 (0,06-0,16)	0,364
Septal A` (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,11±0,02 (0,07-0,16)	0,10±0,02 (0,07-0,14)	0,11±0,02 (0,08-0,14)	0,10±0,02 (0,07-0,15)	0,151
Septal S` (cm/sn) **Ortalama±SS** **(Min-Maks)**	0,08±0,01 (0,06-0,10)	0,09±0,01 (0,07-0,13)	0,08±0,01 (0,06-0,10)	0,08±0,01 (0,06-0,13)	0,153

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, x :1-2, δ: 2-3, β:3-4, +:1-3, †:1-4, ɲ:2-4, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl.

Tablo 20. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun ekokardiyografik bulguları-4

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol	p
Triküspit E (cm/sn)					
Ortalama±SS	0,55±0,11	0,58±0,10	0,53±0,09	0,52±0,04	0,223
(Min-Maks)	(0,39-0,75)	(0,43-0,75)	(0,39-0,75)	(0,43-0,56)	
Triküspit A (cm/sn)					**†: 0,001**
Ortalama±SS	0,52±0,09	0,53±0,12	0,52±0,10	0,42±0,05	**ᴊ: 0,000**
(Min-Maks)	(0,35-0,70)	(0,35-0,70)	(0,35-0,70)	(0,35-0,70)	**ᵝ: 0,001**
Triküspit E/A (cm/sn)					
Ortalama±SS	1,07±0,16	1,11±0,18	1,03±0,19	1,23±0,12	**†: 0,003**
(Min-Maks)	(0,75-1,37)	(0,75-1,35)	(0,75-1,37)	(0,87-1,38)	**ᵝ: 0,001**
Triküspit lateral anulus S`velositesi					
Ortalama±SS	0,14±0,03	0,14±0,02	0,14±0,02	0,13±0,02	0,130
(Min-Maks)	(0,09-0,20)	(0,10-0,17)	(0,10-0,18)	(0,08-0,18)	
Triküspit lateral anulus A`velositesi					**†: 0,021**
Ortalama±SS	0,17±0,03	0,17±0,03	0,18±0,04	0,15±0,03	**ᴊ: 0,012**
(Min-Maks)	(0,12-0,23)	(0,12-0,23)	(0,10-0,24)	(0,06-0,20)	**ᵝ: 0,002**
Triküspit lateral anulus E`velositesi					
Ortalama±SS	0,13±0,03	0,14±0,04	0,13±0,03	0,14±0,03	0,216
(Min-Maks)	(0,08-0,20)	(0,08-0,24)	(0,09-0,20)	(0,06-0,20)	
Triküspit lateral anulus E/E`velositesi					
Ortalama±SS	4,41±0,62	4,21±0,94	4,26±1,04	3,85±0,89	0,132
(Min-Maks)	(3,00-5,62)	(2,68-6,00)	(2,70±6,77)	(2,61-6,85)	

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, ˣ :1-2, ᵟ: 2-3, ᵝ:3-4, ⁺:1-3, †:1-4, ᴊ:2-4, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl.

Romatoid artrit hastalarının ve kontrol grubunun longitudinal strain değerleri Tablo 21'de gösterilmiştir. Katman spesifik strain değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında tüm katmanlarda (endokardiyal, transmural, epikardiyal) S değerleri, 5-10 yıl ve >10 yıl RA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. RA hastalık süresi arttıkça S değeri daha düşük saptanmasına rağmen endokardiyal katmanda bu fark <5 yıl ile >10 yıl RA arasında, transmural ve epikardiyal katmanda bu fark <5 yıl ile >10 yıl ve 5-10 yıl ile >10 yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (p<0,05).

Tablo 21. Hasta ve kontrol gruplarının katman spesifik 2D Global longitudinal strain (GLS) değerlerinin karşılaştırılması

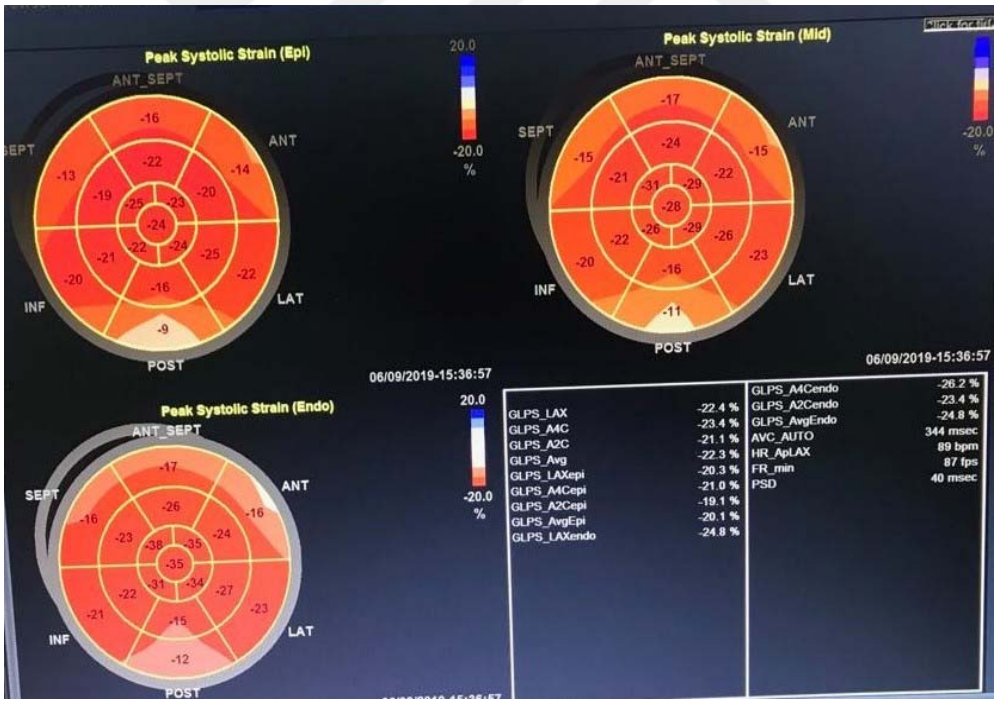
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol	p*
GLS endokardiyum Ortalama±SS (Min-Maks)	-23,98±1,84 (-20,90-26,40)	-23,29±1,59 (-19,80-25,10)	-21,71±1,93 (-18,70-26,90)	-24,95±0,73 (-23,50-26,80)	**$^{+}$: 0,000** **$^{\beta}$: 0,000** **$^{\text{ת}}$: 0,001**
GLS transmural Ortalama±SS (Min-Maks)	-21,78±1,71 (-18,70-24,10)	-21,20±1,66 (-17,20-23,40)	-19,85±1,50 (-16,70-22,70)	-22,98±1,17 (-21,00-25,10)	**$^{+}$: 0,001** **$^{\delta}$: 0,020** **†: 0,017** **$^{\text{ת}}$: 0,001** **$^{\beta}$: 0,000**
GLS epikardiyum Ortalama±SS (Min-Maks)	-20,05±2,02 (-16,80-22,80)	-19,23±1,77 (-14,80-21,80)	-17,98±1,38 (-14,80-19,70)	-20,83±0,70 (-19,80-22,40)	**$^{\delta}$: 0,023** **$^{\beta}$: 0,000** **$^{+}$: 0,000** **$^{\text{ת}}$: 0,001**

SS: Standart Sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, ^{x} :1-2, $^{\delta}$: 2-3, $^{\beta}$:3-4, $^{+}$:1-3, †:1-4, $^{\text{ת}}$:2-4, **Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2**: 5-10 yıl, **Grup 3**:>10 yıl, **GLS**: Global longitudinal strain, *****: Kruskal Wallis testi.

Kontrol grubunda olan bir katılımcının 2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen *bull's eye* görüntüsü Şekil 11'de gösterilmiştir. <5 yıl RA grubunda olan bir hastanın 2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen *bull's eye* görüntüsü Şekil 12'de, 5-10 yıl RA grubunda olan bir hastanın 2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen *bull's eye* görüntüsü Şekil 13'de ve >10 yıl RA grubunda olan bir hastanın 2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen *bull's eye* görüntüsü Şekil 14'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Kontrol grubunda olan bir katılımcının *bull's eye* görüntüsü



Şekil 12. <5 yıl RA grubunda olan bir hastanın *bull's eye* görüntüsü



Şekil 13. 5-10 yıl RA grubunda olan bir hastanın *bull's eye* görüntüsü



Şekil 14. >10 yıl RA grubunda olan bir hastanın *bull's eye* görüntüsü

NT-proBNP ve homosistein ortalamaları ile Anti-CCP, RF ve DAS28-CRP ortalamalarının korelasyon analizi verileri Tablo 22'de gösterilmiştir. NT-proBNP ve homosistein ortalamaları ile Anti-CCP, RF ve DAS28-CRP ortalamaları arasında RA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22. RA hastalarının hastalık verileri ile kardiyak laboratuvar verilerinin ilişkisi

			Anti-CCP	RF	DAS28-CRP
NT-proBNP	**Tüm RA hastaları**	**r**	0,117	0,128	0,184
		p	0,363	0,316	0,148
	Grup 1	**r**	-0,001	0,080	0,232
		p	0,995	0,731	0,311
	Grup 2	**r**	0,287	0,059	0,309
		p	0,206	0,800	0,174
	Grup 3	**r**	0,064	0,208	-0,093
		p	0,781	0,365	0,689
Homosistein	**Tüm RA hastaları**	**r**	0,089	0,130	0,054
		p	0,490	0,309	0,675
	Grup 1	**r**	0,269	0,153	0,194
		p	0,239	0,507	0,408
	Grup 2	**r**	0,193	0,165	0,140
		p	0,403	0,475	0,545
	Grup 3	**r**	-0,163	0,093	-0,121
		p	0,481	0,688	0,600

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon analizi**, Anti-CCP:** Anti-Cyclic Citrullinated Peptide **RF:** Romatoid Faktör, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **NT-proBNP:** N-Amino terminal pro-beyin natriüretik peptit.

M-Mod, 2D, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiografi bulguları ile <5 yıl RA hastalarının hastalık verilerinin korelasyon analizinde; sol atriyum çapı ve mitral E ile Anti-CCP arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanırken, diğer ekokardiyografik parametreler ile Anti-CCP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. RF ile ekokardiyografik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Mitral E/A oranı ile DAS28-CRP arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Bakılan diğer ekokardiyografik bulgular ile DAS28-CRP arasında korelasyon bulunmadı.

M-Mod, 2D, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiografi bulguları ile 5-10 yıl RA hastalarının hastalık verilerinin korelasyon analizinde; sol atriyum çapı, mitral E, mitral E/A oranı ile Anti-CCP arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı şekilde korelasyon olduğu bulundu. Diğer ekokardiyografik bulgular ile Anti-CCP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Mitral E, mitral E/A oranı ile RF arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcutken, diğer ekokardiyografik bulgular ile RF arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Mitral A, mitral E/A, septal A' ile DAS28-CRP arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görüldü.

M-Mod, 2D, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiografi bulguları ile >10 yıl RA hastalarının hastalık verilerinin korelasyon analizinde; Anti-CCP ve RF ile ekokardiyografik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Mitral E' ile DAS28-CRP arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcutken, diğer ekokardiyografik bulgular ile DAS28-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Tüm grupların önemli bazı ekokardiyografik verileri ile NT-proBNP ve homosistein değerlerine ait korelasyon analizi Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Laboratuvar verileri ile bazı ekokardiyografik bulguların korelasyon analizi

			NTproBNP	Homosistein
EF	Tüm RA hastaları	r	0,055	0,196
		p	0,670	0,124
	Grup 1	r	0,048	0,192
		p	0,837	0,404
	Grup 2	r	-0,093	0,415
		p	0,688	0,061
	Grup 3	r	0,260	-0,020
		p	0,255	0,931
IVRT	Tüm RA hastaları	r	0,119	-0,072
		p	0,352	0,576
	Grup 1	r	0,109	-0,181
		p	0,609	0,434
	Grup 2	r	0,206	0,194
		p	0,371	0,400
	Grup 3	r	-0,149	-0,253
		p	0,519	0,268
Mitral E/A	Tüm RA hastaları	r	-0,055	-0,121
		p	0,666	0,345
	Grup 1	r	-0,096	-0,052
		p	0,680	0,823
	Grup 2	r	-0,180	-0,188
		p	0,435	0,455
	Grup 3	r	0,177	-0,189
		p	0,444	0,412
Mitral E/E'	Tüm RA hastaları	r	-0,013	-0,062
		p	0,918	0,629
	Grup 1	r	-0,055	0,156
		p	0,814	0,499
	Grup 2	r	-0,018	-0,086
		p	0,938	0,711
	Grup 3	r	-0,145	-0,368
		p	0,532	0,101

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon analizi, **NT-proBNP:** N-Amino terminal pro-beyin natriüretik peptit, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **IVRT**: İzovolumetrik relaksasyon zamanı.

2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen strain değerleri ile RA hastalarının hastalık verilerinin korelasyon analizi Tablo 24'te gösterilmiştir. Gruplandırma yapılmadan önce tüm RA hastalarında Anti-CCP, RF, DAS28-CRP ile tüm katmanlarda strain ekokardiyografik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0,01$).

Gruplandırma sonrası yapılan analizde,

Grup 1 RA hastalarında Anti-CCP, RF ile 2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen tüm katmanlarda (endokardiyum, transmural, epikardiyum) strain değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,01$). DAS28-CRP ile transmural ve epikardiyal katmanlarda strain değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi ($p<0,05$).

2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen strain değerleri ile ile 5-10 yıl RA hastalarının hastalık verilerinin korelasyon analizinde, Anti-CCP ile tüm katmanlarda (endokardiyum, transmural, epikardiyum) strain değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,01$). RF ile endokardiyal katmanda strain değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). DAS28-CRP ile tüm katmanlardaki strain değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon izlenmemiştir. ($p>0,05$).

Grup 3 RA hastalarının hastalık verileri ile 2D *Speckle Tracking* Ekokardiyografi incelemesinden elde edilen tüm katmanlarda (endokardiyum, transmural, epikardiyum) strain değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 24. RA hastalarının hastalık verileri ile strain ekokardiyografik bulguların korelasyon analizi

			GLS endokardiyum	GLS transmural	GLS epikardiyum
Anti-CCP	**Tüm RA hastaları**	**r**	**0,583**	**0,687**	**0,689**
		p	**0,000**	**0,000**	**0,000**
	Grup 1	**r**	**0,821**	**0,871**	**0,872**
		p	**0,000**	**0,000**	**0,000**
	Grup 2	**r**	**0,803**	**0,765**	**0,741**
		p	**0,000**	**0,000**	**0,000**
	Grup 3	**r**	0,031	0,311	0,014
		p	0,893	0,171	0,953
RF	**Tüm RA hastaları**	**r**	**0,424**	**0,479**	**0,511**
		p	**0,000**	**0,000**	**0,000**
	Grup 1	**r**	**0,603**	**0,753**	**0,794**
		p	**0,004**	**0,000**	**0,000**
	Grup 2	**r**	**0,465**	0,417	0,397
		p	**0,034**	0,060	0,075
	Grup 3	**r**	0,196	0,035	0,232
		p	0,393	0,881	0,311
DAS28-CRP	**Tüm RA hastaları**	**r**	**0,467**	**0,509**	**0,551**
		p	**0,000**	**0,000**	**0,000**
	Grup 1	**r**	0,339	**0,436**	**0,440**
		p	0,133	**0,048**	**0,046**
	Grup 2	**r**	0,372	0,343	0,375
		p	0,097	0,128	0,094
	Grup 3	**r**	-0,082	-0,084	0,146
		p	0,725	0,718	0,527

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon analizi, **Anti-CCP:** Anti-Cyclic Citrullinated Peptide, **RF**: Romatoid Faktör, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **GLS:** Global longitudinal strain.

RA hastalarının strain ekokardiyografik verileri ile EF ve mitral E/E' ortalamalarının korelasyon analizi Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. RA hastalarının strain ekokardiyografik verilerinin sol ventrikül fonksiyon parametreleri ile korelasyon analizi

			GLS endokardiyum	GLS transmural	GLS epikardiyum
EF	Tüm RA hastaları	r	-0,142	-0,134	-0,064
		p	0,267	0,234	0,618
	Grup 1	r	0,356	0,311	0,419
		p	0,113	0,169	0,059
	Grup 2	r	-0,151	-0,138	-0,063
		p	0,514	0,551	0,787
	Grup 3	r	**-0,442**	**-0,498**	-0,411
		p	**0,045**	**0,022**	0,064
Mitral E/E'	Tüm RA hastaları	r	-0,042	-0,074	-0,068
		p	0,745	0,566	0,595
	Grup 1	r	-0,026	-0,141	-0,202
		p	0,911	0,543	0,379
	Grup 2	r	-0,366	-0,351	-0,244
		p	0,103	0,118	0,287
	Grup 3	r	0,051	0,038	0,072
		p	0,827	0,870	0,756

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon analizi, **EF**: Ejeksiyon fraksiyonu, **GLS:** Global longitudinal strain**.**

RA hastalarının strain ekokardiyografik verileri ile NT-proBNP ortalamalarının korelasyon analizi Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Tüm grupların strain ekokardiyografik verilerinin laboratuvar verileri ile korelasyon analizi

			GLS endokardiyum	GLS transmural	GLS epikardiyum
NT-proBNP	Tüm RA hastaları	r	0,070	0,149	0,078
		p	0,585	0,284	0,546
	Grup 1	r	-0,292	-0,279	-0,110
		p	0,199	0,220	0,636
	Grup 2	r	0,111	0,367	0,326
		p	0,633	0,102	0,149
	Grup 3	r	0,056	0,170	-0,108
		p	0,809	0,492	0,640
	Kontrol	r	0,225	0,100	0,277
		p	0,224	0,592	0,131

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon analizi, **NT-proBNP:** N-Amino terminal pro-beyin natriüretik peptit.

RA hastalarının ve kontrol grubunun SF36 alt gruplarının skor ortalamalarının analizi Tablo 27'de gösterilmiştir. SF36 alt skorlarının tümü RA hastalarında kontrol grubuna göre daha düşüktü. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vitalite, vücut ağrısı skorları 4 grup arasında karşılaştırıldığında aralarındaki fark <5 yıl ile 5-10 yıl RA karşılaştırması hariç tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlıydı. Mental sağlık ve genel sağlık skorları karşılaştırıldığında 3 grup RA hastalarında kontrol grubuna göre ve >10 yıl RA hastalarında < 5 yıl RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 27. RA hastalarının ve kontrol grubunun SF36 alt gruplarının skor ortalamalarının analizi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol	p*
PF	87,86±13,19 (50-100)	86,43±6,73 (70-100)	77,14±8,88 (65-95)	97,10±4,04 (90-100)	**ᵟ: 0,034 ᵝ: 0,000 ⁺: 0,001 †: 0,002 ᵑ: 0,000**
RP	90,48±14,74 (50-100)	86,33±12,08 (75-100)	59,52±16,73 (50-100)	100,00±0,00 (100-100)	**ᵟ: 0,002 ᵝ: 0,000 ⁺: 0,000 †: 0,042 ᵑ: 0,000**
RE	93,66±13,40 (66,70-100)	71,46±11,94 (66,70-100)	66,69±14,91 (33,30-100)	98,93±5,98 (66,7-100)	**ˣ: 0,000 ᵝ: 0,000 ⁺: 0,000 ᵑ: 0,000**
VT	59,52±17,81 (35-90)	59,76±12,89 (25-80)	31,19±16,35 (15-80)	85,48±9,95 (70-100)	**ᵟ: 0,001 ᵝ: 0,000 ⁺: 0,001 †: 0,000 ᵑ: 0,000**
MH	62,10±12,43 (44-92)	57,71±10,09 (40-72)	50,10±8,45 (32-64)	87,10±8,62 (68-100)	**ᵝ: 0,000 ⁺: 0,018 †: 0,000 ᵑ: 0,000**
SF	97,02±5,46 (87,50-100)	91,67±7,22 (75-100)	92,26±8,36 (75-100)	100,00±0,00 (100-100)	**ˣ: 0,008 ᵝ: 0,000 ⁺: 0,034 ᵑ: 0,000**
BP	89,88±7,44 (67,50-100)	87,50±4,61 (77,50-90)	77,14±12,13 (50-90)	99,35±2,50 (90-100)	**ᵟ: 0,040 ᵝ: 0,000 ⁺: 0,000 †: 0,000 ᵑ: 0,000**
GH	73,10±14,87 (35-95)	67,38±13,66 (40-95)	54,52±11,50 (40-80)	97,26±3,84 (90-100)	**ᵝ: 0,000 ⁺: 0,005 †: 0,000 ᵑ: 0,000**

PF: Fiziksel fonksiyon, **RP:** Fiziksel rol, **BP:** Vücut ağrısı, **GH:** Genel sağlık, **VT:** Vitalite, **SF:** Sosyal fonksiyon, **RE:** Emosyonel rol, **MH:** Mental sağlık, ˣ :1-2, ᵟ: 2-3, ᵝ:3-4, ⁺:1-3, †:1-4, ᵑ:2-4**, Grup 1:** <5 yıl, **Grup 2:** 5-10 yıl, **Grup 3:**>10 yıl**, ***: Kruskal Wallis testi.

RA hastalarının önemli ekokardiyografik verileri ile SF36 alt gruplarının skor ortalamalarının korelasyon analizi Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Ekokardiyografik veriler ile SF36 alt gruplarının skor ortalamalarının korelasyon analizi

		Mitral E/A	Mitral E/E'	EF	GLS endokardiyum	GLS transmural	GLS epikardiyum
PF	**r**	**0,504**	**-0,366**	**0,252**	**-0,266**	**-0,254**	-0,183
	p	**0,000**	**0,003**	**0,047**	**0,035**	**0,044**	0,150
RP	**r**	**0,398**	**-0,388**	**0,294**	**-0,348**	**-0,308**	**-0,301**
	p	**0,001**	**0,002**	**0,019**	**0,005**	**0,014**	**0,016**
RE	**r**	**0,336**	-0,122	0,184	**-0,461**	**-0,369**	**-0,450**
	p	**0,007**	0,240	0,149	**0,000**	**0,003**	**0,000**
VT	**r**	**0,494**	-0,216	0,169	-0,233	**-0,275**	-0,206
	p	**0,000**	0,088	0,186	0,067	**0,029**	0,105
MH	**r**	**0,355**	-0,172	0,059	-0,076	-0,092	-0,103
	p	**0,000**	0,177	0,648	0,556	0,473	0,420
SF	**r**	0,137	-0,172	**0,290**	-0,104	-0,160	-0,157
	p	0,285	0,178	**0,021**	0,419	0,210	0,219
BP	**r**	**0,282**	-0,137	**0,302**	**-0,337**	**-0,328**	**-0,277**
	p	**0,025**	0,284	**0,016**	**0,007**	**0,009**	**0,028**
GH	**r**	**0,429**	-0,200	0,177	-0,212	-0,212	**-0,267**
	p	**0,000**	0,116	0,165	0,095	0,095	**0,035**

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon analizi, **EF**: Ejeksiyon fraksiyonu, **GLS:** Global longitudinal strain**, PF**: Fiziksel fonksiyon, **RP**: Fiziksel rol, **BP**: Vücut ağrısı, **GH**: Genel sağlık, **VT:** Vitalite, **SF:** Sosyal fonksiyon**, RE:** Emosyonel rol, **MH**: Mental sağlık.

TARTIŞMA

RA hastalarında hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış bir kardiyovasküler olay sıklığı görülmektedir. Bu durum RA hastalarında görülen mortalite için başta gelen nedenin kardiyovasküler kaynaklı olaylar olmasına yol açmaktadır (161). Sitokinlerin aşırı aktivitesiyle tetiklenen kronik immünitede aktivasyon ve enflamatuvar mekanizmalar, kardiyomiyositlerde apopitoza, miyokardiyal hipertrofiye, miyokardiyal fibrozise, ventriküler fonksiyon bozukluğuna ve sonuç olarak kalp yetmezliğine ilerlemede rol oynamaktadır (1). Çalışmamızda klinik olarak kardiyak semptomu olmayan RA'lı hastaların konvansiyonel ekokardiyografi (M-Mod, 2D, doppler yöntemleri) ve iki boyutlu nokta takip *("speckle tracking"*) yöntemiyle yapılan strain ekokardiyografi analizleri yaparak kardiyak fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürde RA hastalarında kardiyak fonksiyonları değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Cioffi ve ark.'nın (162) hastaneye yatışı sonlanım noktası olarak kabul ettikleri ve kalp hastalığı olmayan 209 RA hastasını kardiyak açıdan inceledikleri çalışmalarında takip süresi boyunca kardiyovasküler sebeple hastaneye yatan hastaların daha uzun RA hastalık süresine, artmış sol ventrikül kütlesine, daha yüksek sol ventrikül hipertrofisine ve daha düşük GLS, GCS değerlerine sahip oldukları saptanmıştı. Çalışmalarına dahil ettikleri hastaların neredeyse yarısında hipertansiyon tanısı ve üçte ikisinde dislipidemi mevcuttu. Bizim çalışmamızda bahsedilen çalışmadan farklı olarak hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği gibi kalp fonksiyonlarını etkileyebilecek olan diğer hastalıklar dışlanarak gruplandırılan RA hastalarında hastalık süresi arttıkça daha düşük GLS değerleri olduğunun saptanması önem arz etmektedir.

Düşük hastalık aktivitesine sahip 70 RA hastasının kardiyak fonksiyonlarını inceleyen Biskup ve ark.'nın (2) yaptığı bir çalışmada, anormal E/A oranı olan hastalarda daha uzun hastalık süresi ve yaşı ile birlikte daha yüksek enflamatuvar ve immünolojik parametreler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kan basıncı, mitral E/A oranı, EF değerleri açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Sharma ve ark.'nın (163) RA hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını inceledikleri bir çalışmada, hastaların mitral E/A oranında azalma ve IVRT değerlerinde uzama olduğu görülmüştür. Bu çalışmada DAS28 hastalık aktivite indeksi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun tek bağımsız tahmincisi olarak bulunmuş ve hastalık aktivitesinin şiddetinin kalp yetmezliği için önemli bir faktör olduğunu belirtilmiştir. Çalışmamızda konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerini incelediğimizde, RA hastalarında kontrol grubuna göre mitral A, mitral A`, mitral E/E' velositesini daha yüksek saptadık ve mitral E/A oranının RA hastalarında daha düşük olduğunu gösterdik. Bu durum RA hastalarında sol ventrikül diyastolik doluş basıncının arttığını ve diyastolik fonksiyonların etkilendiğini göstermektedir. RA varlığının diyastolik disfonksiyon için predispozan bir neden olduğu bizim çalışmamızda olduğu gibi daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda sadece RA'nın varlığı değil, artan RA hastalık süresi ile korele bir şekilde diastolik disfonksiyon derecesininde ilerlediği görülmektedir.

Hastalık aktivite skorları ile ventrikül global longitudinal strain değerleri arasındaki korelasyonu değerlendiren Naseem ve ark.'nın (164) yaptığı bir çalışmada, artan hastalık aktivitesi seviyelerinde daha kötü LV GLS değerleri görülmüştür. Bu çalışmadan farklı olarak bizim yaptığımız araştırmada sadece LV GLS değerleri değil aynı zamanda endokardiyal, transmural ve miyokardiyal katmanların ayrı ayrı GLS değerleri analiz edilmiştir. DAS28-CRP ile her üç katmandaki strain değerler ayrı ayrı karşılaştırdığında artan hastalık aktivitesinin daha düşük strain değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum RA aktivitesinin uygun olmayan şekilde yönetilmesinin, sol ventrikülde sistolik disfonksiyon gelişimine yol açabileceği düşündürmektedir.

Standart ekokardiyografik incelemede RA hastalarında sol ventrikül kütle indeksinin yüksek, ejeksiyon fraksiyonunun düşük olduğunu gösteren Benacka ve ark. (165) IVRT'yi uzamış ve mitral E/E' oranının ise arttığını bildirmişlerdir. Epikardiyal ve endokardiyal strain incelemesinde epikardiyal katmanda strain değerini daha düşük saptamış, endokardiyal katmanda fark saptamamışlardır. Serum NT-proBNP düzeyini RA hastalarında daha yüksek

saptamış ve NT-proBNP düzeyi ile EF, IVRT, E/E' arasında korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise RA hastalarının sol ventrikül kütle indeksinde artma, IVRT'de uzama ve mitral E/E' oranında ise artma olduğu görülmüştür. Benacka ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da, RA grubunun EF değeri kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamılılığa ulaşmamıştır. Hastalık süresinin etkisini net görebilmek için hastalık süresine göre RA gruplandırıp değerlendirdiğimizde hastalık süresi arttıkça IVRT'yi uzamış ve mitral E/E' oranını artmış olarak saptadık. Bu durum hem kardiyovasküler açıdan etkilenildiğini hem de hastalığın kendi seyri içerisinde hastalık süresi ile ilişkisini göstermektedir. Bu çalışmadan farklı olarak biz endokardiyum, transmural ve epikardiyum katmanlarında strain değerlerini RA hastalarında düşük saptadık ve >10 yıl RA hastalarında <5 yıl'a göre daha düşük strain değerlerinin saptanması bize hastalık süresi boyunca etkilenmenin devam ettiğini göstermektedir. NT-proBNP ventriküler aşırı yük, hipoksi ve artmış ventriküler duvar gerilimi veya hipertrofisine cevap veren kardiyak bir nörohormondur. Yukarıdaki çalışmayla benzer şekilde biz de NT-proBNP düzeyini RA hastalarında daha yüksek saptadık.

Targońska-Stępniak ve ark. (166) RA hastalarını 6 yıl takip ederek başlangıç ve 6. yıl verileri içinde serum NT-proBNP düzeylerini inceledikleri çalışmalarında 6. yılda bakılan NT-proBNP düzeyinde ilk bakılan düzeye göre artış izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu çalışmayla benzer olarak biz de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalık süresi arttıkça NT-proBNP düzeyinde artış olduğunu saptadık.

Peters ve ark.'nın (167) yaptığı bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği olmayan, hastalık aktivitesi yüksek olan RA hastalarının serum NT-proBNP konsantrasyonları, adalimumab öncesi ve sonrası ölçülmüştür. Dolaşımdaki NT-proBNP seviyelerinin, 16 haftalık adalimumab uygulamasından sonra önemli ölçüde azalmış olduğunu görmüşlerdir ve belirgin kalp yetmezliği olmayan RA hastalarında TNFa'nın bloke edilmesinin NT-proBNP seviyelerini azaltabileceğini göstermişlerdir. Bu durum kardiyak fonksiyonlarda tedaviye bağlı bir bozulma olmadığını ve potansiyel bir kardiyovasküler faydası olabileceğini de düşündürmektedir.

Midtbø ve ark. (168) yaptıkları bir çalışmada yüksek hastalık aktivitesi ile LV sistolik fonskiyonlarında bozulma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Hatta bizim çalışmamızın bulgularıyla örtüşecek şekilde, hastaların EF değerlerinde önemli bir düşme olmamasına rağmen GLS değerlerinde görülen azalmanın önemi vurgulanmış ve bu durumun DAS28-CRP ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu durum hastaların subklinik dönemde bir başka

deyişle EF değerlerinin normal olduğu evrede bile intrinsik kardiyomiyopati geliştiğini ve strain görüntülemenin subklinik hastalığı saptamada etkili bir teknik olabileceğini düşündürmektedir.

Beş yıllık takip süresi öncesi ve sonrasında kardiyovasküler değişiklikler açısından inceledikleri Davis ve ark.'nın (169) bir çalışmasında mitral A velositesi artmış ve mitral E/A velositesi azalmış olarak saptanılmıştır. 5 yıl boyunca LV diyastolik fonksiyonundaki değişim oranlarının önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda >10 yıl RA hastalarında <5 yıl RA hastalarından daha düşük mitral E/A ve artmış mitral E/E' velositesinin olması kalp yetmezliğine ilerlemede sürenin ve hastalığın tedavisiz bırakılmamasının önemini vurgulamaktadır.

Romatoid artritin sistemik tutulumlarının özellikle de kardiyak tutulumun mortalite ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri çok önemlidir. Kraigher-Krainer ve ark. (170) 2 boyutlu benek izlemeli ekokardiyografiyi kullanarak hastaların LV GLS değerlerinde bozulma olduğunu göstermişlerdir. Yüksek NT-proBNP düzeyleri ile GLS değerlerindeki bozulma arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Diyastolik disfonksiyon ekokardiyografik belirteçleri ile LV GLS arasında korelasyon saptamamışlardır.

Fine ve ark. (171) RA'lı hastaların kontrol grubuna kıyasla LV GLS değerinin bozulmuş olduğunu ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda RA hastalarında NT-proBNP değerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmasına rağmen katman spesifik analizde GLS değerleri ile NT-proBNP değerleri arasında korelasyon saptamadık. Bunun en olası nedenleri çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve sayının görece az olması olabilir.

Maloberti ve ark.'nın (172) RA'da sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını inceledikleri bir çalışmada, mitral E/A ve triküspit E/A velositelerinin daha düşük olduğunu mitral E/E' ve triküspit E/E' oranlarında farklılık saptanmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın verilerine benzer şekilde bizim çalışmamızda da RA hastalarında kontrol grubuna oranla triküspit kapak A velösitesinin anlamlı şekilde yüksek, triküspit E/A oranının ise anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum sol ventrikülde olduğu gibi RA hastalarında sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarında da bozulma olduğunu düşündürmektedir. Hastalık süresine göre gruplandırma yapıldığında triküspit E/A oranının hastalık yaşı ilerledikçe azaldığı, triküspit E/E' oranının ise hastalık yaşı ilerledikçe arttığı izlenmesişne rağmen bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

RA hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının nasıl etkilendiğine yönelik Magda ve ark.'nın (173) yaptığı bir çalışmada, hastalık süresiyle ilişkili olarak RV'de subklinik işlev bozukluğunun geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuyla benzer şekilde bizim çalışmamızda da RV lateral annülüsten yapılan TAPSE ölçümlerinin hastalık yaşı arttıkça düştüğü görülmesine rağmen gruplar arasında ve kontrole göre istatisitiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Hastalık aktivitesinin ve mevcut tedavinin kalp yetmezliği üzerine etkisini inceleyen Schau ve ark. (3) tarafından RA'da kalp yetmezliği prevalansının yüksek olduğu ve dominant olarak diyastolik tip kalp yetmezliği görüldüğü bildirilmiştir. RA hastalık aktivitesinin, >10 yıl hastalık süresinin ve sistemik enflamasyonun kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak mevcut tedavi tipi ile kalp yetmezliği arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da GLS değerleri RA hastalarında daha düşük bulunmuştur.

Rycke ve ark. (174) Anti-CCP pozitif RA'li hastalarda eklem dışı tutulum gelişme olasılığının negatif hastalara oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ancak RF ile eklem dışı tutulum arasında bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda Anti-CCP ve RF titreleri ile tüm katmanlarındaki strain parametrelerinin korele olduğunu saptadık. Bu bulgular ışığında Anti-CCP ve RF yüksek titreleri olan hastaların subklinik kardiyak disfonksiyona daha yatkın olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36 ölçeğini kullandık. SF-36 alt skorlar analizlerinin tümünün RA hastalarında düşük olduğunu saptadık. SF-36 alt parametrelerinin hastalık süresi arttıkça daha düşük olduğunu gösterdik. SF36-RF, SF36-RP ve SF36-BP alt skorları ile bakılan ekokardiyografik disfonksiyon parametreleri arasında (Mitral E/A, E/E', EF, GLS) büyük oranda korelasyon olduğunu saptadık.

Yeni başlangıçlı RA hastalarında benek izlemeli ekokardiyografi ile miyokard fonksiyonlarını inceleyen Gullo ve ark. (175) myokard fonksiyon bozukluğunun hastalık aktivitesiyle ve D vitamini ile ilişkilerini değerlendirmişlerdir. Sol ventrikül diyastolik çapı ve sistolik çapında RA hastalarında farklılık saptamamışlardır. Sol ventrikül kütle indeksinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış ve mitral E/A velositesinde istatistiksel anlamlı olmayan bir azalma saptamışlardır. Subklinik disfonksiyonu gösteren GLS ve GCS değerlerini ise bozulmuş olarak bulmuşlardır. Subklinik miyokard disfonksiyonunun erken dönemde görülen bir olay olduğunu ve literatürle benzer şekilde hastalık aktivitesinin myokard bozukluğunun ana belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda RA

hastalarında sadece hastalık aktivitesinin değil aynı zamanda hastalık süresininde subklinik sol ventrikül disfonksiyonu üzerine etkili olduğunu saptadık. RA hastalarını hastalık süresine göre gruplandırarak analiz ettiğimizde sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapının hastalık süresiyle ilişkili olarak artabileceğini düşünmemize rağmen 5-10 yıl RA grubunda >10 yıl RA grubuna göre artmış olduğunu saptadık. Bunun nedenini çalışmaya dahil edilen gruplar arasında hastalık aktivitelerine göre homojenizasyonun sağlanamaması olabileceğini düşünüyoruz. Hastalık süresi ile IVRT arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen IVRT değerinin hastalık yılı arttıkça artmış olduğunu saptadık. Yeni tanı alan hastalar ile yapılan mitral E/A velositesinde istatistiksel olarak fark saptanılmayan yukarıdaki çalışmanın aksine bizim çalışmamızda mitral E/A velositesi hastalık süresine göre bakıldığında >10 yıl RA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü.

Homosistein yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (128). Vasiljevic ve ark.'nın (7) yaptığı bir çalışmada homosistein düzeyleri RA'da anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ve homosisteini yüksek olan hastaların CRP değerleri daha yüksek izlenmiştir. Ağır hastalık aktivitesi olan hastalarda, düşük veya orta dereceli hastalık aktivitesi olanlara kıyasla plazma homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Yang ve ark. (176) homosistein konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu saptamışlar ve Anti-CCP ve RF ile aralarında korelasyon saptamamışlardır. Çalışmamızda biz RA hastalarında ölçülen homosistein düzeylerinde bir farklılık saptamadık. Homosistein ile immünolojik parametreler (Anti-CCP, RF) ve DAS28-CRP arasında korelasyon saptamadık. Ayrıca bazı ekokardiyografik değerler (EF, mitral E/A, mitral E/E') ve GLS değerleri ile homosistein arasında da bir korelasyon izlenmemiştir. Hastalık süresine göre gruplandırıp değerlendirdiğimizde hastalık süresi ile homosistein arasında ilişki bulunamamıştır. Bu durumun en olası nedenleri arasında hasta grubumuzda ağır hastalık aktivitesine sahip olan hastaların olmaması, takipli kesitsel bir çalışma olması ve hastalık aktivitesi kontrol altında tutulan hastaların bulunması gibi sebepler sayılabilir. Çalışmamızla benzer şekilde Alomari ve ark. (177) yaptıkları bir çalışmada RA hastalarında kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

RA'lı hastalarda kardiyak etkilenme ile ilgili bir görüş oluşturacağımızı düşündüğümüz çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Strain ekokardiyografinin, RA'daki subklinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu göstermede yararlı olabileceği kanısındayız. Hasta sayımızın düşüklüğünün, hastaların hastalık sürelerinin çok uzun olmamasının ve hasta gruplarının heterojenitesinin muhtemel kardiyak fonksiyon

değişimlerini ortaya koymada yetersizlik oluşturabileceğini düşünmekteyiz. Yine de bizim verilerimizden çıkan sonuçlar RA hastalarının kardiyovasküler açıdan yüksek riske sahip olduklarının ve subklinik kardiyak disfonksiyon gelişimi açısından takip edilirken standart EKO yöntemi yanında myokardiyal strain görüntülemesi ile değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, RA hastalarında miyokardın sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde disfonksiyonun subklinik evrede saptanmasına olanak sağlayan strain ekokardiyografik inceleme ile tüm katmanlarda strain değerlerinin azalmış olduğunu gösterdik. Hastalık süresinin ve hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmamasının kalp yetmezliği gelişiminde etkili olduğunu saptadık. Strain ekokardiyografi, miyokard dokusunda henüz gözle görülür değişiklikler başlamadan miyokard deformasyonunu erken dönemde gösterebilen ve son yıllarda kullanımı gittikçe artmış bir yöntem olması nedeniyle önemli sonuçlar vermektedir. Bu metodun daha sık kullanılmaya başlanması ile RA hastalarında subklinik dönemde miyokard disfonksiyonu erken dönemde saptanabilir. Myokardiyal strain ile değerlendirilen hastalık süresi ve hastalık aktivitesine göre daha fazla sayıda hasta ile oluşturulan gruplarla geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İç Hastalıkları-Romatoloji ve Kardiyoloji kliniğinde yaptığımız bu tez çalışmasında, hastanemiz polikliniklerinde takip edilen RA'lı hastaların kardiyak fonksiyonlarını inceledik

Bu amaçla hazırladığımız çalışmanın sonucunda:

1. Romatoid artritte kalp yetmezliğinin arttığı ve hastalık süresi ile ilişkili olduğu görülmektedir.
2. Romatoid artritli hastaların iki boyutlu nokta takip yöntemiyle yapılan strain ekokardiyografilerinde global longitudinal strain değerleri düşük saptanmıştır.
3. Romatoid artritli hastalarda hastalık süresi arttıkça global longitudinal strain değerleri daha düşük saptanmıştır.
4. Normal ejeksiyon fraksiyonuna sahip olan hastaların bozulmuş global longitudinal strain değerleri olduğu saptanmış ve subklinik bir myokardiyal fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir.
5. RA hastalarında Anti-CCP, RF yüksek titreleri ile tüm katmanlarda bakılan strain ekokardiyografik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
6. RA hastalarında DAS28-CRP ile tüm katmanlarda bakılan strain ekokardiyografik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
7. RA hastalarında NT-proBNP düzeyinin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalık süresi arttıkça NT-proBNP düzeyinde artış olduğu görülmüştür.
8. RA hastalarında ölçülen homosistein düzeylerinde bir farklılık saptanmamıştır.

9. Romatoid artritli hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için kullandığımız SF-36 alt parametrelerinin hastalık süresi ile ilişkili olduğu, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vitalite, vücut ağrısı skorlarında farklılığın <5 yıl ile 5-10 yıl RA karşılaştırması hariç tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Mental sağlık ve genel sağlık skorları >10 yıl RA hastalarında < 5 yıl RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır.
10. Romatoid artritli hastalarda özellikle fiziksel sağlık ve ağrı ile ilgili olan SF36-RF, SF36-RP ve SF36-BP alt skorları ile ekokardiyografik disfonksiyon parametreleri arasında büyük oranda korelasyon olduğu saptanmıştır.

ÖZET

Romatoid artrit, kronik, progresif ve eklem artritini içeren enflamatuvar bir hastalıktır. Birçok sistem ve organı etkileyerek morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Kardiyovasküler problemler romatizmal hastalıkların önemli eklem dışı bulgusudur ve ciddi mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı romatoid artrit hastalarında kardiyak fonksiyonu değerlendirmek ve hastalık süresinin etkisini görmektir. Bu çalışma takipli kontrol altında olan 63 romatoid artrit hastası ve 31 sağlıklı katılımcı ile yapıldı. Hastalar hastalık sürelerine göre <5 yıl, 5-10 yıl ve >10 yıl olmak üzere gruplandırıldı. Total ağrı şiddetini değerlendirmek için vizüel analog skala kullanıldı. Hastalık aktivasyonunu belirlemek için DAS28-CRP ve yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36 ölçeği uygulandı. Kan örnekleri alınarak CRP, Anti-CCP, RF, NT-proBNP, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid ve homosistein düzeylerine bakıldı. Konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi, iki boyutlu nokta takip *(speckle tracking)* yöntemiyle yapılan strain ekokardiyografi analizleri yapıldı. İstatistiksel analizler sonucunda romatoid artrit hastalarında kalp yetmezliğinin arttığı ve hastalık süresi ile ilişkili olduğu saptandı. Normal ejeksiyon fraksiyonuna sahip olan hastaların bozulmuş global longitudinal strain değerlerine sahip olduğu ve subklinik bir myokardiyal fonksiyon bozukluğu olduğu gösterildi. Romatoid artrit hastalarında NT-proBNP düzeyinde artış saptanır iken homosistein düzeylerinde artış izlenmedi. Anti-CCP, RF, DAS28-CRP ile strain ekokardiyografik bulgular arasında ilişki olduğu saptandı.

Literatürde iki boyutlu nokta takip *(speckle tracking)* yöntemiyle yapılan strain ekokardiyografinin kullanıldığı çalışmalar vardır ancak endokardiyum, transmural ve epikardiyum katmanlarını ayrı ayrı detaylı inceleyen çalışma az sayıda bulunmaktadır. Hastalık süresine göre gruplandırma yapılarak endokardiyum, transmural ve epikardiyum

katmanlarında strain değerlerini inceleyediğimiz çalışmamız ile literatüre katkı sağlamayı hedefliyoruz.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, global longitudinal strain, hastalık süresi.

CARDIAC FUNCTION AND AFFECTING FACTORS IN PATIENTS WITH ROMATOID ARTHRITIS

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic, progressive and inflammatory disease involving joint arthritis. It affects many systems and organs, increasing morbidity and mortality and decreasing quality of life. Cardiovascular problems are important extraarticular signs of rheumatic diseases and cause serious mortality. The aim of this study was to evaluate cardiac function in rheumatoid arthritis patients and to see the effect of disease duration. This study was conducted with 63 rheumatoid arthritis patient and 31 healty participants under follow-up. Patients were grouped as <5 years, 5-10 years and> 10 years according to their disease duration. Visual analog scale was used to assess the severity of total pain. DAS28-CRP was used to determine disease activation and SF-36 was used to assess quality of life. Blood samples were analyzed for CRP, Anti-CCP, RF, NT-proBNP, HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride and homocysteine levels. Conventional and tissue doppler echocardiography and strain echocardiography were performed with two-dimensional *speckle tracking*. As a result of statistical analysis, it was found that heart failure increased in rheumatoid arthritis patients and was associated with disease duration. It was shown that patients with normal ejection fraction had impaired global longitudinal strain values and a subclinical myocardial dysfunction. NT-proBNP levels were increased in rheumatoid arthritis patients but not homocysteine levels. There was an association between Anti-CCP, RF, DAS28-CRP and strain echocardiographic findings.

In the literature, there are studies using strain echocardiography with two-dimensional *speckle tracking,* but there are few studies examining the endocardium, transmural and epicardium layers separately. We aim to contribute to the literature with our study in which the strain values of endocardium, transmural and epicardium layers are grouped according to disease duration.

Key words: Rheumatoid arthritis, global longitudinal strain, disease duration.

KAYNAKLAR

1. Corrao S, Argano C, Pistone G, Messina S, Calvo L, Perticone F. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 2015;26(4): 259-67.

2. Biskup M, Biskup W, Majdan M, Targońska-Stępniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. Rheumatol Int 2018;38(7):1207-15.

3. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Scho¨pp M, Neuß M, et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. J Rheumatol 2015;42(11):2029–37.

4. Little WC, Cheng CP. Diastolic dysfunction. Cardiol Rev 1998;6(4):231-9.

5. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis 2009; 68(4): 460-9.

6. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis --an inception cohort study. J Rheumatol 2012; 39(6): 1146-54.

7. Vasiljevic D, Tomic-Lucic A, Zivanovic S, Milosavljevic M, Radovanovic S, Andjelkovic N, et al. Plasma homocysteine concentrations in patients with Rheumatoid arthritis. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. 2015;16(3):207–11.

8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68(1):1-26.

9. Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA, O'Dell JR, Robins ML et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update-American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Arthritis Rheum 2002;46(2):328-46.

10. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.

11. Alamanos Y and Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005;4(3):130-6.

12. Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. Arthritis Res Ther 2011;13(1):S5.

13. Seldin MF, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999;42(6):1071-9.

14. 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(1):30-7.

15. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2002;4(3):265.

16. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. Rheumatology (Oxford) 2008;47(4):399-402.

17. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2002 Jun;31(6):355-60.

18. Baan H, Bakker WD, Dubbeldam R, van de Laar M, We should not forget the foot: relations between signs and symptoms, damage, and function in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2011;30(11):1475-9.

19. 19.Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? Ann Rheum Dis 2000;59(7):497-9.

20. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16(5):707-22.

21. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. Joint Bone Spine 2010; 77:537-41.

22. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. Med Hypotheses 2009; 72:732-5.

23. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. J Clin Invest 1996; 97:2027-37.

24. Ahmed SA, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. J Immunol 1985;134(1):204-10.

25. 25.Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meth-analysis. J Clin Epidemiol 1990;43(11):1221-30.

26. . Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. Ann Rheum Dis 2001;60(3):223-7.

27. 27.Aho K, Heliövaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. Ann Med 2004;36(4):242-51.

28. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59(8):631-5.

29. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001;358(9285):903-11.

30. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction. Arthritis Rheum 1983;26(4):472-8.

31. Ergin S. Romatoid Artrit. Beyazova M, Kutsal YG (Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011:2199-2220.

32. Fauci AS. Romatoid Artrit (çeviri: Ş. Ataman, AE. Özdemirel). Akıncı Tan A, Ataman Ş (Editörler). Harrison Romatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007:85-104.

33. Firestin GS. Romatoid Artritin Etyolojisi ve patogenezi. In: Haris ED (Eds.). Kelley Romatoloji. (Çev.Ed: Arasıl T.). Ankara Güneş Kitabevi;2006:996-1042.

34. Kumar V AK, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and scleroderma. Robins and Cotran Patologic Basis of Disease. by Saunders, an imprint of Elsevier Inc 2010:3121-5.

35. Tchetverikov I, Kraan MC, van El B, Hanemaaijer R, DeGroot J, Huizinga TW. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with α2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2008;67(1):128-30.

36. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, Miwa Y. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol 2016;35:301-6.

37. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: AT cell–derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. Arthritis Rheum 1999;42(5):963-70.

38. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2012;51(suppl 5):v3-v11.

39. Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VE. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. TOTBID Dergisi, 2006;3:101-10.

40. O'Dell JR IJ, Miller LD (çeviri: Tansu Arasıl) Romatoid Artrit, In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. Current Romatoloji Tanı ve Tedavi. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2014:139-55.

41. Venables P. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. Up to date 2016.

42. . Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. Ann Rheum Dis 1976;35(4): 361-364.

43. Pamuk ÖN, Dönmez S. Romatoid Artrit Patogenezi. Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5(2):1-7.

44. Gerber NJ, Dixon AS. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts. Semin Arthritis Rheum 1974;3:323.

45. Kraag G, Thevathasan EM, Gordon DA, Walker IH. The hemorrhagic crescent sign of acute synovial rupture. Ann Intern Med 1976;85(4):477-8.

46. Fauci AS. Romatoid Artrit (çeviri: Ş. Ataman, AE. Özdemirel). Akıncı Tan A, Ataman Ş (Editörler). Harrison Romatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2013:82-100.

47. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Euro J Radiol 1998;27:18-24.

48. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(25):12-7.

49. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29(1):62-7.

50. Ziff M. The rheumatoid nodule. Arthritis Rheum 1990;33:761-7.

51. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19(1):137-46.

52. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, Heit JA, Matteson EL. Rheumatism. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? Arthritis Rheum 2012;64(1):53-61.

53. Hamuryudan V. Romatoid artrit. Sempozyum 2007;55:69-86.

54. Matteson EL. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen

JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003:781-92.

55. Tishler M , Grief J , Fireman E , Yaron M , Topilsky M . Bronchoalveolar lavage--a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1986;13(3):547-50.

56. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clinic Chest Med 1998;19:667-85

57. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2000;39(12):1320-5.

58. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Pathophysiology 2005;12(3):153-65.

59. 59.Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Veismann MH. Rheumatology. In: Arasıl T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K (Editörler). Romatoloji. 4th ed. Ankara: Rotatıp Kitabevi;2011:751-915.

60. Matteson EL, Davis JM, Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. Up to date Aug 10, 2015.

61. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. J Natl Cancer Inst 1993;85(4):307-11.

62. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İliçin G. Biberoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S. (Editörler). İç Hastalıkları 2012; 419-3: 2497-2505.

63. Pedersen LM, Nordin H, Svenson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995; 54: 189-192.

64. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. Rheumatology (Oxford) 1999;38(7):668-74.

65. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31:19-27.

66. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. Seventh edition, Elsevier, 2005:1043-76.

67. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37(4):481-94.

68. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. Scand J Rheumatol 2004;33(4):221-7.

69. Berglin E, Dahlqvist SR: Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. Scand J Rheumatol 2013; 42(5):362-368.

70. 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(9):2569-81.

71. Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012; 71:238-41.

72. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 2011; 63:573-86.

73. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981; 24 (10): 1308-15

74. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. Arch Physical Med Rehabil 1995;76(2):190-201.

75. Nishimura K, Sugiyama D, Kogato Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007; 146: 797-808.

76. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. Semin Arth Rheumat 1994;24(2):91-104.

77. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. Rheum Dis Clin N Am 1987; 13: 545-68.

78. 78.Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2002;47(2):155-65.

79. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Intern Med 2005; 44:1122-6.

80. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis-a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5):69.

81. Ergin S. Romatoid Artrit. In.Beyazova M, Kutsal YG (Editörler).Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016:1803-17.

82. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, vad de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989; 1: 1036-38.

83. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, Zisman D, Rozenbaum M, Boulman N, et al. Clin Exp Rheumatol 2006;24:41-7.

84. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999;340(4):253-9.

85. McCune W, Vallance DK, Lynch JP: Immunsuppressive drug therapy. Curr Opin Rheumatol 1994;7: 262-72.

86. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 1999;353(9149):259-66.

87. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arhritis: what is the evidence? Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 1211-20.

88. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2010;24(4):513-26.

89. Arun G Suryaprasad, The biology of TNF blockade, Autoimmun Rev 2003; 2:346-57.

90. 90.Danıel E Frust, Anakinra: Review of recombinant human IL-1 Receptor Antagonist in the treatment of RA. Clin Ther 2004,26(12):1960-75.

91. Lundquist L. Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Adv Ther 2007; 24: 333-45.

92. Nıshımoto N. IL-6 in rheumatoid arthritis; Cur Opin Rheum 2006;18:277-81

93. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for RA refrectory to Anti-TNF therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006;54(9):2793-2806.

94. Van Vollenhoven R, Ernestam S, Geborek P, Petersson I, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. Lancet 2009;374(9688):459-66.

95. Hazes JM. Management of extra-articular disease and complications. Hochberg MC, Sılman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Third ed. Spain: Mosby; 2003:915-35.

96. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. Ann Rheum Dis 1974;33(1):20.

97. Kelly CA, Bourke JP, Malcolm A, Griffiths ID. Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. Q J Med 1990;75(2):461-70.

98. Evrengül H, Dursunoglu D, Cobankara V, Polat B, Seleci D, Kabukcu S, et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2004;24(4):198-202.

99. Ahern M, Lever J, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1983;42(4):389-97.

100. Göldeli O, Dursun E, Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25(3):447-50.

101. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoglu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2002;31(1):22-6.

102. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54(1):60-7.

103. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(1):76-80.

104. Corrao S, Sallì L, Arnone S, Scaglione R, Amato V, Cecala M, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. Eur Heart J 1995;16(2):253-6.

105. Hamuryudan V. Romatoid artrit. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. s.2702-13.

106. Coblyn JS, O'Gara PT. The heart in rheumatic disease. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology. Third ed. Toronto: Mosby;2003;305-13

107. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Rheumatology ROJotACo. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2002;46(4):862-73.

108. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003;108(24):2957-63.

109. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31(5):867-74.

110. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;359(9313):1173-7.

111. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17(5):729-52.

112. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol 2015;11(7):390.

113. Lazaros G, Tousoulis D. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis: Could Common Pathogenesis Translate Into Common Therapies. Hellenic J Cardiol 2015;56(5):414-7.

114. Ansell BJ, Fonarow GC, Navab M, Fogelman AM. Modifying the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. Curr Atheroscler Rep 2007; 9: 57-63.

115. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Am J Med 2008; 121(Suppl 1): 21-31.

116. Hjeltnes G, Hollan I, Førre Ø, Wiik A, Mikkelsen K, Agewall S. Anti-CCP and RF IgM: predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. Scand J Rheumatol 2011; 40(6): 422-7

117. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, Stanwix AE. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32(3):435-42.

118. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(2): 325-31

119. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2007; 195(2): 354-60

120. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. The Am J Med 2008; 121(10):9–14

121. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients withrheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. Semin Arthritis Rheum 2009; 38: 372-81

122. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002; 106(17): 2184-7

123. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. Blood 1990;75(4):895-901

124. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. J Clin Invest 1996;98(1):5-7

125. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29(3): 181-90

126. De Bree DA, Verschuren WMM, Kromhout D. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. Pharmacol Rev 2002;54(4):599–618

127. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. Annu Rev Nutr 1992;12(1):279–98.

128. .Egerton W, Sillberg J,Crooks R, Ray C, Xie L, Dudman N. Serial meassures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996;77(9):759-61

129. 129 Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail 2004, 6.3: 257-60.

130. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. Crit Care 2004; 8(5): 342-9.

131. Remme WJ, Swedberg K. "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26(11): 1115-40.

132. De Sutter JS, De Bacquer D, Cuypers S, Delanghe J, De Buyzere M, Kornitzer M, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration predicts coronary events in men at work: a report from the BELSTRESS study. Eur Heart J 2005;26(24):2644-9.

133. Umman B. M-Mod Ekokardiyografi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(42):19-25.

134. Pirat, B. How to assess right ventricular function with echocardiography? Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir, 2014; 42(2):216-19.

135. Buğra Z. İki Boyutlu Ekokardiyografi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1(42):26-36.

136. Umman B, Doppler Ekokardiyografi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005. 1(42): 39-50.

137. Buğra Z. Doku Doppler ekokardiyografi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(42): 51-53.

138. Feigenbaum H. Physics and Instrumentation. In: Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T (eds). Feigenbaum's Echocardiography. 6 ed: Lippincott Williams & Wilkins;2005:11-45.

139. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. Am J Cardiol 1998 Jun 18;81(12A):49G-57G.

140. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 2001 Dec;14(12):1143-52.

141. Perez-David E, García-Fernández MA, Ledesma MJ, Malpica N, López Fernández T, Santos A et al. Age-related intramyocardial patterns in healthy subjects evaluated with Doppler tissue imaging. Eur J Echocardiogr 2005 Jun;6(3):175-85.

142. Marcucci C, Lauer R and Mahajan A. New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2008;12: 228-47.

143. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. J Am Soc Echocardiogr 2000;13(12):1053-64.

144. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-bystep approach to image and data acquisition. J Am Soc Echocardiogr 2004;17(9):1011-20.

145. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. Heart 2010;96(9): 716-22.

146. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. J Am Soc Echocardiogr 2007;20(5): 539-551.

147. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2004;110(1):66-73.

148. Kowalski M, Herregods MC, Herbots L, Weidemann F, Simmons L, Strotmann J.et al. The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography. Eur J Echocardiogr 2003;4(2):81-91.

149. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F. Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr 2000; 1(3):154–170

150. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16(3):233–70.

151. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/ industry task force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;16(1):1–11.

152. Pislaru C, Abraham T, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. Curr Opin Cardiol 2002;17(5):443–54.

153. Cheitlin, MD, Armstrong, WF, Aurigemma, GP, Bierman FZ, Davis JL Douglas PS, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation 2003;108:1146

154. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ et al. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. Circulation 2005,112(20):3149-56.

155. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A,.et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. Am J Cardiol 1997;79(7):921-8.

156. Sutherland GR, Salvo GD, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17(7):788–803.

157. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011;12(3):167-205.

158. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score With 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score Without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). Arthritis Care Res 2011;63(11):14-36.

159. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. Romatizma 2005;20(1):55-63.

160. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. Indian Heart J 2013;65(1):117–23.

161. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69(9):1665–70.

162. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Dalbeni A, Giollo A, Gatti D et al. Prognostic role of subclinical left ventricular systolic dysfunction evaluated by speckle-tracking echocardiography in rheumatoid arthritis. J Am Soc Echocardiogr 2017; 30(6): 602-11.

163. Sharma A, Kaushik R, Kaushik RM, Kakkar R. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis–a case–control study. Mod Rheumatol 2015; 25(4): 552-7.

164. Naseem M, Samir S, Ibrahim IK, Khedr L, Shahba AAE. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. J Saudi Heart Assoc 2019;31(1): 41-9.

165. Benacka O, Benacka J, Blazicek P, Belansky M, Payer J, Killinger Z et al. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. Bratisl Lek Listy 2017;118(1): 28-33.

166. Targońska-Stępniak B, Piotrowski M, Zwolak R, Drelich-Zbroja A, Majdan M. Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. Cardiovasc Ultrasound 2018;16(1):18.

167. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA, Sattar N et al. "Tumour necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2010; 69 (7):1281-5.

168. Midtbo H, Semb AG, Matre K, Kvien TK, Gerdts E. Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76(2): 371-6.

169. Davis III JM, Lin G, Oh JK, Crowson CS, Achenbach SJ, Therneau TM et al. Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. Int J Cardiol 2017;240: 379-85.

170. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014 Feb 11;63(5):447-56.

171. Fine NM, Crowson CS, Lin G, Oh JK, Villarraga HR, Gabriel SE. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. Ann Rheum Dis 2014;73(10):1833-9.

172. Maloberti A, Riva M, Tadic M, Valena C, Villa P, Boggioni I, et al. Association between atrial, ventricular and vascular morphofunctional alterations in rheumatoid arthritis. High Blood Press Cardiovasc Prev 2018;25(1):97-104.

173. Magda SL, Mincu RI, Florescu M, Ciobanu AO, Udrea GF , Cinteza M et al. The assessment of subclinical cardiovascular dysfunction in treated rheumatoid arthritis. Maedica, 2016;11(4):267

174. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L et al. Rheumatoid Factor and Anti Citrullinated ProteinAntibodies in Rheumatoid Arthritis: Diagnostic Value, Associations with Radiological Progression Rate, and Extra Artriculer Manifestation. Ann Rheum Dis 2004;63(12):1587-93.

175. Gullo AL, Rodríguez-Carrio J, Aragona CO, Dattilo G, Zito C, Suárez A, et al. Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: Association with vitamin D and inflammation. Atherosclerosis 2018; 271:214-22.

176. Yang, X, Gao, F, Liu, Y. Association of homocysteine with immunological-inflammatory and metabolic laboratory markers and factors in relation to hyperhomocysteinaemia in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2015;33(6): 900-3.

177. Alomari MA, Khabour OF, Alawneh K, Shammaa RA. Possible Modulation of Vascular Function Measures in Rheumatoid Arthritis by Homocysteine. Int J Rheumatol 2018 Jul 2;2018.

EKLER

Ek-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU :	TÜTF-BAEK 2019/52	
	PROTOKOL ADI	Romatoid Artritli Hastalarda Kardiyak Fonksiyon ve Etkileyen Faktörler	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Nurettin TAŞTEKİN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 03/09**	**Tarih:11.02.2019**	
	Fakültemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurettin TAŞTEKİN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Müşerref EBİK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.02.2019 tarih ve 2019/52 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD…….) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Romatoid artritli hastalarda kardiyak fonksiyon ve etkileyen faktörler
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Romatoid artrit hastalarının kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof Dr Nurettin Taştekin, TÜTF FTR AD
- **Araştırmanın amacı:** Klinik olarak kardiyak semptomu olmayan romatoid artritli hastalara konvansiyonel doppler, doku doppler ekokardiyografi ve strain görüntüleme yaparak romatoid artritin kardiyak fonksiyon üzerine olan etkisini incelemeyi ve benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Uzmanlık tezi
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 15.02.2019-30.10.2019
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 94
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Tüm gruplardan kan alınarak sedimentasyon, CRP, hemogram, anti-CCP (Anti-siklik sitrülinlenmiş peptit antikoru), romatoid faktör, NT-proBNP, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, homosistein düzeyleri ölçülecektir. Tüm grupların Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde Ekokardiyografik ölçümleri deneyimli bir kardiyolog tarafından yapılacaktır. SF-36 anketleri doldurulacak ve hastalık aktivitesini belirlemek için DAS 28 hesaplanacaktır.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı: (-)**

- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan/doğrulanan 40-65 yaş aralığında kadın hastalar ve kontrol grubu için 40-65 yaş aralığında olan sağlıklı kadınlar
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Kardiyak semptomu olmayan RA'lı hastalarda KKY'nin erken teşhis ve tedavisi bu hastaların sağ kalımlarını arttırması açısından önemlidir.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Sorumlulukları yoktur.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Risk bulunmamaktadır.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Risk bulunmamaktadır.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları: (-)**
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler: (-)**
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler: (-)**
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Sona erdirecek neden yoktur.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Bilgi verilecektir.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** 05432047796
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Tüm gruplardan alınan kan tetkikleri sonuçları birbirleri ile karşılaştırılacak, kardiyak tutulumda etkisi olan faktörler araştırılacaktır.

- Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.
- Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.
- Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.
- Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.
- Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.
- Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.
- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.
- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak,araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum
- İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılardasunulabileceğiya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.
- Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.
- Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.
- Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.
- Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

- Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: