



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**KALP HASTALIĞI ÖYKÜSÜ OLMAYAN
ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE N TERMİNAL
PRO BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevcan UĞUR

Antalya, 2012



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**KALP HASTALIĞI ÖYKÜSÜ OLMAYAN
ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE N TERMİNAL
PRO BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevcan UĞUR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Bülent BÜTÜN

‘Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’

Antalya, 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ihtiyaç duyduğum her konuda bana destek veren, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli danışman hocam Prof.Dr. Bülent BÜTÜN'e, her konuda desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof.Dr. Mehmet İ. ARMAN, Prof.Dr. Tiraje TUNCER, Prof.Dr. Nilüfer BALCI, Prof.Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof.Dr. Cahit KAÇAR, Doç.Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN ve Doç.Dr. Erdal GİLGİL'e teşekkür ederim.

Tezime katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM'e, Uzm.Biyolog Mesut COŞKUN'a çok teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel değerlendirmelerine katkılarından dolayı, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Anıl AKTAŞ SAMUR'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma yan dal asistanlarına ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına ve İnsan Kaynakları Departmanı görevlisi Hakan GENÇ'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.4. Klinik belirtiler	5
2.1.5. Tanı	11
2.1.6. Hastalık aktivitesi	13
2.1.7. Prognoz	14
2.1.8. Tedavi	17
2.2. Natriüretik Peptidler	18
2.2.1. Beyin Natriüretik Peptid (BNP)	20
2.2.1.1. BNP sekresyonu	21
2.2.1.2. BNP'nin fizyolojik etkileri	21
2.2.1.3. BNP'nin klinik kullanımı	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	23
3.2. Klinik Değerlendirme Yöntemleri	23
3.3. Laboratuar Değerlendirme Yöntemleri	23
3.4. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	35
7. ÖZET	37
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti IL-1 α	Anti- Interlökin-1 α
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullinated Peptides
ARA	Amerikan Romatizma Derneği (American Rheumatism Association)
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
COMP	Kartilaj Oligomerik Matriks Protein
CRP	C-reaktif protein değerleri
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HAQ	Health Assesment Questionnaire
HLA	Human Leukocte Antijen
MHC	Doku uygunluk antijenleri
MKF	Metakarpofalangeal
NT-proBNP	N-terminal pro beyin natriüretik peptid
PİF	Proksimal interfalangeal
RA	Romatoid Artrit
VAS	Görsel analog skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Halkasal yapıli natriüretik peptidler	19
2.2. BNP sentezi	20

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ARA kriterleri	12
2.2. 2010 RA tanı kriterleri	13
4.1. Çalışmamıza katılan sağlıklı kontrollerin demografik verileri	25
4.2. Çalışmamıza katılan RA hastalarının demografik verileri	25
4.3. Çalışmamıza alınan RA hastalarının hastalık süreleri	26
4.4. Çalışmamıza katılan sağlıklı kontrollerin laboratuvar verileri	26
4.5. Çalışmamıza katılan R.A. hastalarının laboratuvar verileri	27
4.6. Çalışmamıza katılan kontrol ve hastaların NT-proBNP değerleri	27
4.7. Hastalık sürelerine göre NT-proBNP değerleri	27
4.8. Romatoid artritli hastalarda NT-proBNP düzeyleri ile hastaların bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon düzeyleri	28
4.9. DAS28 skoruna göre NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	29
4.10. Çalışmamıza katılan kontrol ve hastaların sigara kullanım dağılımı	29
4.11. Hastalarda sigara kullanımı ile VAS, HAQ, ESH ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki korelasyon düzeyleri	29
4.12. Hastaların HAQ skorları ile bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon düzeyleri	30
4.13. Hastaların sedim düzeyleri ile bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon düzeyleri	30

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA), özellikle sinovyal eklemleri ve tendon kılıflarını etkileyen bir hastalık olarak tanımlanmakla birlikte eklem dışı tutulumlar da yapabilen kronik, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1).

Hastalığın etyolojisi henüz tam olarak aydınlanmamış olsa da ailesel yatkınlık göstermesi ve human leukocyte antijen (HLA) DR geni ile ilişkisi RA'li hastaların etyolojisinde genetik faktörlerin rolünü önemli hale getirmiştir (2). Genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı çevresel faktörlerin, infeksiyonların özellikle viral etkenlerin Romatoid artrit tetikleyebildiği belirtilmiştir (3).

RA'de başlıca semptomlar eklemlerde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığıdır. RA'in klinik seyri değişkendir; bazı hastalarda az sayıda, hafif seyirli ve kısa süreli eklem tutulumları görülürken, birçok hastada ise tedavi ne kadar yoğun olursa olsun kronik progresif hastalık tablosu gelişir. Prognostik faktörlerin tanımlanması, RA'de prognozu değerlendirmede ve erken agresif tedaviye ihtiyacı olan hastaları belirlemede yol gösterici olacaktır (4).

RA'de eklem tutulumları dışında ekstraartiküler tutulumlar da görülebilir. Romatoid nodüller, hematolojik bozukluklar, vaskülit, renal, pulmoner, kardiyak tutulum bunlardan bazılarıdır (5). RA'li hastalarda enfeksiyon ve maligniteye meyil normal popülasyona göre daha fazladır. Bazı RA'li olgularda gelişebilen vaskülit, nodül, fibrozis veya valvülit çeşitli kardiyak semptomlara yol açabilir. Genel olarak RA hastalarında ateroskleroza eğilim artmış olup, bu olgular koroner kalp hastalığı gelişme riski taşırlar. Geleneksel risk faktörlerinin dışında, sistemik inflamasyonun ateroskleroz riskini arttırdığı bilinmektedir. RA'e bağlı kardiyovasküler komplikasyonların morbidite ve mortalite oranını arttırdığı literatürlerde belirtilmektedir (6).

Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kas tonusunu azaltarak, arter ve venlerde dilatasyona sebep olurlar. Kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar. *N-terminal pro brain natriuretic peptid* (NT-proBNP), beyin natriüretik peptid (BNP)'in inaktif formudur. Normalde atriyal miyositlerden sentezlenirken, iskemi ve duvar gerginliğine bağlı olarak sol ventrikül miyokard hücrelerinden salgılanır. Yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeylerinin kardiyak morbidite ve mortaliteyi

belirlemede bir belirteç olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle erken dönemde kardiyovasküler hastalığın tespitindeki önemi incelenmektedir (7).

RA'li hastalarda hastalığın aktivitesi arttıkça kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin de arttığı bilinmektedir. RA'de kardiyovasküler komplikasyon riskinin önceden belirlenmesinde rutin olarak kullanılan bir markır yoktur. Bu çalışmada artmış hastalık aktivitesi ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve RA'li hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları belirlemede serum NT-proBNP düzeylerinin önemi ve rolü irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid Artrit (RA), sinoviyal inflamasyon sonucu eklem destrüksiyonuna, özörlölük ve erken morbiditeye yol açan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikteki tendon kılıflarını etkilediğı için sinovyal bir hastalık olarak tanımlanmakla birlikte pek çok sistem ve organı etkileme potansiyeline sahiptir (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

RA terimi ilk defa 1859 yılında Garrot tarafından kullanılmıştır. 1940'lı yıllarda Waaler ve Rose tarafından romatoid faktörün bulunması ve bunu takiben kaydedilen gelişmeler RA'de otoimmün mekanizmaların rolünü ortaya çıkarmıştır (9).

RA dünya genelinde popölasyonun ortalama %1'ini etkilemekle beraber, bu oran değışik toplumlarda farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğın Çin'de insidans %0.3, Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5'dir. Antalya il merkezinde yapılan bir çalışmada RA görölme sıklığı 1/263 bulunmuştur. Hastalığın yaş ve cinsiyetle yakın ilişkisi vardır. Birçok otoimmün hastalık gibi RA de kadınlarda daha sık görölmeaktadır. Kadın/erkek görölme oranı 2/1 - 4/1 arasında değışmekte olup, ortalama 3/1'dir. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farklılığı azalır. Geç başlangıçlı RA'de kadın/erkek oranı 1.4/1'dir (10,11).

2.1.3. Etyoloji

RA'in etyolojisinde multifaktöriyel etkenlerin rol oynadığı belirtilmektedir. Genetik, immunolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma ve stres gibi faktörlerin etyoloji üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (11-14).

2.1.3.1. Genetik

Hastalık insidans ve prevalansında gözlenen bölgesel değışiklikler, aile ve ikizlerle ilgili araştırmalar RA'de genetik faktörlerin önemini arttırmaktadır. RA'in

tek yumurta ikizlerinde ki oranı %20-30 iken, bu oran çift yumurta ikizlerinde %5'e düşmektedir. RA'li hastaların yaklaşık %10'u RA'li birinci dereceden akrabalara sahiptir. Doku uygunluk antijenleri (MHC) ile yapılan yoğun popülasyon çalışmalarının sonuçlarına göre RA ile İnsan Lökosit Antijenlerinin (HLA) sınıf 2 allelleri arasında yakın ilişki vardır. HLA bölgesindeki genetik varyasyonun önemi ilk kez şiddetli RA hastalarında HLA-DR4 sıklığının artmış olduğunun ortaya konması ile anlaşılmıştır (9,15).

2.1.3.2. Cinsiyet ve seks hormonları

RA diğer otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi kadınlarda 3-4 kat daha sık görülür. Ayrıca kadın hastalarda RA daha şiddetli seyreder. Seks hormonlarının immun mekanizmalar üzerinde rol oynadığı bilinmektedir. Menapozdan sonra hastalığın kadınlardaki oranının azalması da muhtemelen hormonal değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (16).

2.1.3.3. Enfeksiyonlar

Birçok bakteri, virüs ve spiroketler insanlarda poliartrit oluşturabilir. Ama RA etyolojisinde kesin rol oynadığı kanıtlanan bir mikroorganizma henüz tanımlanmamıştır (17,18).

2.1.3.4. Isı şok proteinleri

İnflamatuvar artritlerde sinovyal hücrelerin ısı şok proteini oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (19,20).

2.1.3.5. Tip II kollajen

RA'li hastaların serumlarında denatüre tip II kollajene karşı oluşan antikor titresisi yüksek bulunmuştur. Antikollajen antikorlar RA için özgül değildir, eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (21).

2.1.3.6. Atopi

Atopik bireylerde non-atopik olanlara göre RA daha seyrek (22).

2.1.3.7. Sigara

Sigara kullanımı RA gelişme riskini artırır, daha şiddetli hastalık için risk faktörüdür(23).

2.1.3.8. Diğer nedenler

Diyetle RA gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş, zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (9).

2.1.4. Klinik belirtiler

RA'in başlama şekli hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Hastaların %50'sinden fazlasında sinsi bir başlangıç söz konusudur. Bu süre içerisinde hafif bir ateşin de eşlik ettiği halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve bir veya birkaç küçük eklemdede ağrı vardır. Eklem ağrısının dışında hastaların önemli bir yakınması, uyku veya uzun süren bir istirahat sonrasında eklemler ve eklemlerin çevrelerinde oluşan ve sabah tutukluğu olarak tanımlanan sertlik hissidir. RA'in en karakteristik bulguları eklemlerde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığıdır. Artiküler semptomların yanında ekstraartiküler tutulumlar da görülür. Romatoid nodüller, hematolojik bozukluklar, vaskülit, renal, pulmoner, kardiyak tutulum bunlardan bazılarıdır (24,25).

2.1.4.1. Eklem bulguları

Eklemlerde inflamasyonun 3 kardinal bulgusu ısı artışı, hassasiyet, şişlik varken iltihabın diğer bir belirtisi olan kızarıklık yoktur. Şişlik intraartiküler ya da periartiküler olabilir. İnflamasyon eklemdede ağrıya, tutukluğa ve hareket kısıtlanmasına neden olur. Eklemlerin çevresinde yumuşak doku şişmeleri olabilir (tenosinovit, bursit). Bazen bu yumuşak doku şişlikleri izole olarak eklem tutulumundan önce ortaya çıkabilir. Çevre kaslarda zayıflık, atrofiler, tendon gevşemeleri meydana gelir. Kas zayıflığına bağlı agonist, antagonist kas dengesinin bozulması ve ligamanların gevşemesi eklem stabilitesini bozar. Böylece eklemlerde subluksasyonlar gelişir. El ve el bilek eklemleri, ayaklar, dirsek ve diz eklemleri en çok tutulan eklemlerdir. Distal interfalangeal ve sakroiliak eklemler en az veya hiç tutulmayan eklemlerdir. Servikal vertebra dışında kalan omurga da genel olarak tutulmaz (9).

Eller: Metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerde lokal simetrik şişlikler ortaya çıkar. Akut tabloda ellerde diffüz, masif şişlikler olabilir. MKF eklemlerde volar subluksasyon ve ulnar deviasyon karakteristiktir. Ulnar deviasyonu kompanse etmek için bilekte radial deviasyon gelişir. Proksimal interfalangeal eklemlerde kollateral ligaman desteğinin azalmasına ya da kaybına ve sinovitin derecesine bağlı olarak 3 tip deformite gelişir. Bu deformiteler; Boutonniere (düğme iliği), kuğu boynu ve PİF eklemlerde instabilitedir. Yine PİF eklemlerdeki sinovite bağlı effüzyonlar ya da yumuşak doku kalınlaşmaları parmaklara fusiform görünüm kazandırır (mekik parmak) (9).

Bilek: Bileklerde hemen her zaman simetrik tutulum vardır. Ulnar stiloid çıkıntıda şişlik ve el bileğindeki ekstansiyon kaybı erken tutulumu belirler. Triangular ligamanın zayıflaması bileğin volar yüze kaymasına neden olur. İnterkarpal ligamanların tutulumuyla karpal kollaps oluşur. Sinovit fibrozisi hızlandırarak kemiklerin ankilozuna neden olur (9).

Dirsek: Dirsekte ağrı ve şişlik dışında ekstansiyonun kısıtlanması en erken bulgudur. Dirsek medialindeki lezyonlar unlar sinire, lateral lezyonlar ise radial sinirin posterior interosseöz dalına bası yaparak tuzak nöropatisine neden olabilirler. Dirsekte fleksiyon kaybı aşırı olduğu zaman hastanın kendine bakım aktivitelerini engeller. Dirsekte ayrıca olekranon bursiti de sık görülür (9).

Omuz: Omuz eklemi tutulumları genellikle ilerleyici hastalıkta görülür. Sinovite ilaveten çevre dokularda inflamatuvar lezyonlar görülür (bursit, tendinit). Rotator kılıfın zayıflaması sonucu kaput humerus yukarıya sublukse olur. Aynı şekilde akromioklaviküler eklem tutulumu da sıktır (9).

Temporomandibuler Eklem: Bu eklem tutulmasında ağız açılması ağrılı ve kısıtlıdır. Eklemde krepatasyon alınır. Ancak bu eklem RA dışında tutulumu da sık görülür. İki tabloyu ayırt etmek için bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri faydalıdır. Eklemde yaygın erozyonlar romatoid artrit lehinedir (9).

Krikoaritenoid Eklem: Bu eklem tutulumu sesli solunuma neden olur (stridor). Eklem hareketleri aşırı kısıtlanırsa akciğer aspirasyonu ve bununla ilgili komplikasyonlar ortaya çıkar (9).

Kalça: Yürümenin bozulması en erken bulgudur. Genellikle hastalığın ileri evrelerinde kalça tutulumu görülür. İleri kartilaj destrüksiyonu ve iki taraflı erozyonlara osteoporoz eklenerek asetabulum pelvis içine itilir (Asetabular protrüzyon). Avasküler nekroza bağlı olarak kaput femoris kollapsı oluşursa lateral subluksasyonlar gelişir. Ayrıca eklem civarındaki bursalarda inflamasyon gelişebilir. (iliopsoas, trokanterik ve iskial bursit) (9).

Diz: Diz tutulumu çok sık görülür. RA dizlerin her iki kompartmanını tutması ile sadece medial bölümü tutan osteoartrozdan ayrılır. Erken dönemde kuadriseps atrofisi ortaya çıkar. Tam ekstansiyon yapılamaz. Dizlerde fleksiyon kontraktürleri gelişip deformiteye neden olabilir. Diz tutulmasında karşılaşılabilecek bir durum, sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanması sonucu gelişen Baker kistidir. Diz arkasında sert bir şişlikle kendisini belli eden bu kist diz içi basıncının artışı sonucu rüptüre olabilir İnflamatuar sıvı baldıra ya da aşağılara inerek akut tromboflebiti taklit edebilir, tanıda artrografi, invazif olmayan ultrasonografi ve MRG tetkikleri yardımcı olur. Diz eklemine kartilaj kaybı ilerledikçe kollateral ve çapraz bağlarda gevşemeler ortaya çıkar. Fizyolojik valgusu olan olgularda eklem hasarı çok daha ağır olarak gelişir (9).

Ayak Bileği - Ayak: Ayaklar hastaların %20'sinde ilk tutulan eklemlerdir. Metatarsofalangeal eklem tutulumu sıktır. Metatars başlarının plantara subluksasyonu sonucu PİF eklemler dorsal yönde protrüze olurlarsa çekiç parmak deformitesi gelişir. Halluks valgus deformitesi sıktır. Halluks varus deformitesi de görülür. Ayak ağrısı oluşturan bir diğer neden de tarsal tünel sendromudur. Ayak deformitesi sonucu aşırı basınca uğrayan subkutanöz dokularda nasırlaşmalar, cilt ülserasyonları gelişir. Bunlar da ağrının yoğunlaşmasına neden olurlar (9).

Servikal Vertebra: En sık atlantoaksiyel (C1-C2) eklem tutulumu görülür. Normalde aksisin odontoid çıkıntısı ile atlasın arkusu arasında 3 mm'yi geçmeyen bir boşluk vardır. Sinovit sonucu instabilite gelişmesi ile genişleyen bu alanda odontoid çıkıntısının foramen magnuma doğru hareket etmesi ile servikal kordun baskı altında kalması sonucu çeşitli nörolojik semptomlar oluşabilir. Bu tabloyu düşündüren uyarıcı semptomlar, oksipital bölgeye yayılan ağrı, boyun hareketleri ile ağrıda olan değişiklik, üst ekstremitelerde parestezi, pozisyon hissinin kaybı, reflekslerde artış ile mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu olarak özetlenebilir. Ani hareket veya bir travmada hemi veya tetraparezi gibi nörolojik komplikasyonlar ve ani ölüm görülebilir (9).

2.1.4.2. Eklem dışı bulgular

Hastalığın şiddeti ve süresi ile ilgili olarak ekstraartiküler bulgular hastaların %40'ında gelişir. Halsizlik, hafif ateş, kilo kaybı gibi genel belirtiler, hastalığın ilk dönemlerinden itibaren ve zaman zaman eklem belirtilerinden daha ön planda olarak görülebilirler. Eklem dışı belirtiler, seropozitif olan hastalarda daha sıktır ve özellikle amiloidoz, vaskülit ve akciğer fibrozisi gelişimi kötü prognoza işaret eder (24).

2.1.4.2.1. Deri altı nodülleri

Seropozitif hastaların yaklaşık %20'sinde görülürken, seronegatif hastalarda seyrek görülürler. Ağrısız, sert, birkaç mm'den bir kaç cm'ye kadar değişen boyutta ve sıklıkla alttaki periosta yapışık bazen de hareketli şişliklerdir. Dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi bası noktalarında daha sık bulunmaktadır. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür ve hatta kaybolabilirler (24).

2.1.4.2.2. Visseral nodüller

Başta akciğer, skleralar, larenks ve kalp olmak üzere birçok organda görülebilirler. Visseral nodülü olan hastalarda genellikle subkutan nodül de eşlik eder. Akciğerde yerleşenler; periferik yerleşim gösteren, tek veya multipl nodüllerdir. Genellikle asemptomatik olan bu nodüller, nadiren kaviteleşerek plörezi veya bronkoplevral fistüllere neden olabilirler (24).

2.1.4.2.3. Akciğer tutulumu

En fazla plörezi şeklinde tutulur ve asemptomatiktir. RA'in süresi ve hastalığın şiddeti ile ilişkisizdir. Spontan olarak gerileyebilir. Diffüz intersitisyel fibröz parankimal tutulum için örnek verilebilir. Plörezinin aksine daha geç ortaya çıkar. Erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalarda daha sık görülür. Hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize kaplan sendromu ve romatoid vaskülit sonucu gelişen pulmoner arterit RA'in nadir görülen akciğer tutulumlarıdır (24).

2.1.4.2.4. Göz tutulumu

Kuru göz şeklinde kendini belli eden keratokonjonktivitis sicca en sık görülen göz bulgusudur. Hastalığın geç dönemlerinde görülür. Daha seyrek görülen sklerit ise nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde olabilir. (24).

2.1.4.2.5. Nörolojik tutulum

RA'de görülen nörolojik belirtilerin ana nedenleri servikal vertebra tutulumu, tuzak nöropatisi, periferik nöropati, vaskülite bağlı gelişen mononöritis multipleks'dir (24).

2.1.4.2.6. Kardiyak tutulum

RA kalpte vaskülit, nodül gelişimi, serozit, fibroz ve valvulit sonucu çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilir. Kalp tutulumunun en sık görülen komplikasyonu perikardittir. Genellikle asemptomatik seyreder, hastalık süresi ile ilişkisi yoktur ve hastalığın ilk belirtisi olabilir. Seropozitif, romatoid nodüllü, anemik ve yüksek sedimentasyon hızı olan hastalarda daha fazladır. Miyokard tutulumu daha seyrek ve genellikle asemptomatik seyreden, sistolik fonksiyona nazaran diastolik fonksiyonu daha fazla bozan bir miyokardit şeklindedir. Ayrıca ileti sistemini etkileyebilen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir. Kapak tutulumu, ekokardiografik inceleme ile hastaların %30 kadarında bildirilmiş ise de bu genellikle hemodinamik bir bozukluğa neden olmaz. Koroner arterler ise romatoid vaskülite bağlı olarak tutulabilir (25).

Perikardit: RA'li hastalarda en sık görülen kardiyak komplikasyon perikardittir. Ekokardiyografik ve postmortem çalışmalarda bu oranın %30-50 sıklıkla olduğu belirtilmektedir. Fakat şiddetli RA'li hastaların <%10'unda klinik bulgu gözlenir. Perikardit genel olarak nodüler ve destrüktif RA'li erkek hastalarda görülür. İlk bir yıl içinde tanı konmuş, kardiyak durumu iyi olan hastalarda klinik perikarditlerde prognoz iyidir. Fakat restriktif perikardit, hızlı progresyon gösteren efüzyonlu perikarditlerde mortalite ile sonuçlanabilir. Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, immünsüpresif ilaçlar perikarditin tedavisinde kullanılır. Bazı vakalarda perikardiektomi gerekebilir (26,27).

Kardiyomiyopati: RA'e bağlı kardiyomiyopati fokal, non-spesifik, diffüz nekrotizan veya granümatöz miyokardit şeklindedir. RA tedavisinde kullanılan kortikosteroid, anti-malaryal gibi bazı ilaçların kardiyomiyopati ile ilişkisi vardır. RA ile ilişkili kardiyomiyopatinin sıklığı hakkında çok az bilgi vardır. %3-30 sıklıkla olduğu postmortem çalışmalarda gösterilmiştir. Kardiyak MRI çalışmalarının kardiyomiyopatiyi teşhis etmede kullanılabileceği belirtilmektedir (26,28).

Kardiyak amiloidoz: Restriktif kardiyomiyopatinin en sık nedeni olan amiloidoz fibriller proteinlerde infiltrasyon yaparak diastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Kardiyak amiloidozun tanımlanması için histolojik incelemeye gereksinim olmasına rağmen ekokardiyografide 'sparkling' görünümü amiloidozun varlığını düşündürülebilir. Genel olarak nadir sıklıkla görülen amiloidoz ile ilgili prevelans ve insidans çalışmaları az sayıdadır. Amiloidoz uzun süreli hastalığı olan erkek hastalarda daha fazla görülmektedir. Hemodiyaliz ile tedavi edilen RA'li hastalarda kalp yetmezliğine bağlı ölümlerin kalp amiloidozuna bağlı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (29,30).

Koroner vaskülit: Nadiren tanı konulabilen koroner arterin vaskülit postmortem çalışmalarda %20 oranına kadar tespit edilmiştir. Ateroskleroz ile diffüz kardiyak vaskülitin ayırıcı tanısında koroner arterdeki kalsifikasyonu saptamak için elektro beam CT veya endomiyokardiyal biyopsi gereklidir. Koroner vaskülitin hızlı ve doğru teşhisinde immünsüpresif ilaçlara aniden yanıt vermesi değerlidir (31).

Romatoid nodül veya granüloma: Epikardiyal yağ dokusu, epikard, miyokard, interventriküler semptom, korda tendinia, aort ve kapaklarda romatoid nodül gelişebilir. Bu nodüller aritmi ve kapak hastalığı gibi fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Kesin kanıtlarla gösterilmemiş olmasına rağmen immünsüpresif tedavi ile nodüller gerileyebilir. Eğer kardiyak bozukluklar gelişirse semptomları azaltan ilaçlar ve cerrahi tedavi gerekli olabilir (6).

Aritmi: Amiloidoz, romatoid nodül, konjestif kalp yetmezliği ve iskemiye sekonder olarak gelişen aritmiler RA'li hastalarda önemli ölüm nedenleridir. Sempatik aktivite uyarılmasına bağlı olarak ventriküler taşikardi gelişebilir (32).

Konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı: RA'li hastalarda konjestif kalp yetmezliği 2 kat daha sık görülür. Hastalarda anjina gibi semptomlar olmaksızın tanımlanmamış miyokard infarktüsü ve ani ölüm görülebilir. Hastalık süresi kısa ve romatoid faktörü pozitif olan hastalarda bile kardiyovasküler mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir (33).

2.1.5. Tanı

RA'in sistemik bir hastalık olduğu unutulmadan tam bir muayene yapılmalı ve ekstraartiküler bulgular araştırılmalıdır. Hastalığın erken dönemlerinde tanı, çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konur. 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (American Rheumatism Association - ARA) tarafından RA sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (34) (Çizelge 2.1). Her ne kadar bu kriterler RA'li hastaları klasifiye etmeye yönelik olmakla birlikte pratikte tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. RA tanısı için tanımlanan 7 kriterden en az 4 tanesinin hastada bulunması gereklidir. 1 - 4. kriterler en az 6 haftadır mevcut olmalıdır. 4 veya 4'ten fazla kriterin varlığında RA tanısı konur.

ARA kriterlerinin önceleri RA'li olguları sınıflamak için geliştirilmiş olmasına rağmen Liao ve ark (35) yaptıkları çalışmada romatoid nodül ve erozyonları tanı kriterlerinden çıkartılıp, anti-CCP'nin eklenmesi ile RA tanısında ARA kriterlerinin duyarlılığının artacağını belirtmişlerdir.

Çizelge 2.1. ARA kriterleri.

Kriter	Tanımlama
1. Sabah tutukluğu	Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. Üç ve daha fazla eklem	Hekim tarafından gözlenen en az üç eklem bölgesinde yumuşak doku şişliği (artrit)
3. El eklemlerinde artrit	El bilekleri, MKF veya PIF eklemlerinden en az birinde şişlik
4. Simetrik artrit	Bilateral aynı eklem bölgelerinin bir biri ardı sıra tutulması
5. Romatoid nodüller	Hekim tarafından gözlenen ekstremitte ekstansör yüzlerinde veya jukstaartiküler bölgelerde subkutan nodüller
6. Serum RF	Herhangi bir metodla gösterilen anormal serum RF düzeyi
7. Radyolojik bulgular	Ön-arka el ve el bilek grafilerinde RA için tipik değişiklikler (Tutulan eklemden veya komşuluğunda erozyon veya dekalsifikasyon)

2010 yılında yayınlanan ‘2010 RA Sınıflandırma Kriterleri’ ARA kriterlerinin erken dönemde duyarlılığının düşük olması nedeniyle önerilmiştir (36,37). Bu sınıflamada önce hasta grubu belirlenmektedir.

1. En az 1 eklemden klinik olarak tanımlanmış sinovit (şişlik) bulunmalıdır.
2. Sinovitin herhangi bir hastalık ile ilgili olmaması durumunda hastalar bu sınıflandırmaya göre değerlendirilmektedir.

2010 RA tanı kriterlerinde A-D kategorilerinde puanlama yapılmaktadır (Çizelge 2.2). Bu sınıflamada 0-10 puan arasında puanlar verilmekte, eğer ≥ 6 puan mevcut ise RA tanısı konulmaktadır.

Çizelge 2.2. 2010 RA tanı kriterleri.

Kriterler	Puan
A.Eklem tutulumu 1 büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz, bel) 2-10 büyük eklem 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu +/-) 4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu +/-) >10 (en az 1 küçük eklem)	 0 1 2 3 5
B Seroloji - Negatif RF ve negatif anti <i>citrullinated protein antikor</i> ACPA) - Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA (referans değerinin ≤ 3 katı) - Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA (referans değerinin >3 katı)	 0 2 3
C Akut Faz Reaktanları - Normal CRP ve normal ESR - Anormal CRP veya anormal ESR	 0 1
D Semptomların Süresi < 6 hafta ≥ 6 hafta	 0 1

2.1.6. Hastalık aktivitesi

RA'lı hastaların fonksiyonel kapasitesi değerlendirilmelidir. RA aktivite değerlendirimi tedavi programlanması açısından önemlidir. Erken evrede de hastalık hafif, orta şiddetli ya da agresif olabilir.

Aktif RA'de hastalar için esas sorun ağrıdır. American College of Rheumatology klinik çalışmalarda 10 cm yatay görsel analog skoru (VAS) kullanımını önermektedir (38). Burada bir uçta 'Ağrı yok' ile diğer uçta 'olabilecek en kötü ağrı' yer almaktadır.

Global hastalık aktivitesi şeklinde ifade edilen bir diğer RA aktivite ölçütünde hastaların veya doktorların çeşitli sorulara VAS üzerinde işaretleyerek verdiği yanıtlar değerlendirilir.

RA'in en önemli klinik bulgusu eklem inflamasyonudur. Bu durum kendini şişlik, hassasiyet, hareket kısıtlılığı ve sonuç olarak deformite şeklinde gösterir. Güvenilir bir skor olarak 28 eklem skoru (10 PIF, 10 MKF, 2 bilek, 2 dirsek, 2 omuz ve 2 diz eklemi) ortaya konmuştur. Eklem hassasiyeti değişimlere daha duyarlı ve ağrı ile korele, şiş eklem sayısı ise eklem hasarını tahmin ettirici bulunmuştur. Birçok çalışmada hastaların kendi değerlendirdikleri eklem sayısı güvenilir ve geçerli bulunmuştur (39).

Hem poliklinik şartlarında, hem de klinik çalışmalarında *Disease Activity Score* (DAS) 28 kullanılmaktadır. DAS 28 aktivitesinde; belirtilen 28 eklemden hassas eklemler, şiş eklemler, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve genel sağlık durumu istatistiksel bir indeks şeklinde kombine edilmiştir (40).

RA'in dolaylı sonuçlarının da hastalarda değerlendirilmesi önemlidir. Psikososyal değişiklikler de hastaları etkiler. Bu değişikliklerin ağrı ve global hastalık aktivitesi gibi subjektif hastalık aktivite ölçümlerine etkisi vardır. RA'in hasta üzerindeki etkisini daha bütünsel değerlendirebilmek için hastalıkla ilişkili çeşitli yaşam kalite enstrümanları geliştirilmiştir.

Health Assessment Questionnaire (HAQ) hastaya ait veriler ışığında doldurulan bir ankettir. Hastalığın erken döneminde aktivitesini, geç dönemde ise yol açtığı işlev kaybını değerlendirmeye yarar. HAQ sadece fiziksel rahatsızlığı ölçer. HAQ dışında farklı yaşam kalitesini ölçen metotlar bulunmasına karşın bunlardan hiçbirisi HAQ'dan üstün bulunmamıştır (41,43).

2.1.7. Prognoz

RA'in seyri kişiler arasında farklılıklar göstermektedir. Özellikle ilk iki yıl içinde ilerlediği ve eklem harabiyetine yol açtığı bilinmektedir. RA'li hastaların çok az bir kısmı tanı sonrası ilk 2 yıl içinde spontan remisyona girer. Yaklaşık %20'si ise tedaviye rağmen kronik progresif hastalığa ilerlemektedir.

Prognostik faktörlerin tanımlanması RA'li hastanın kötü prognoz geliştireceğini ve erken agresif tedaviye ihtiyacı olacağını göstererek hastalığın sınırlandırılmasını sağlayacaktır. Ayrıca daha iyi prognozlu hastaların aşırı tedavileri önlenerek hem toksisite hem de yüksek maliyet engellenmiş olacaktır (44).

Romatoid Artritte Kötü ve İyi Prognoz Göstergeleri

İnflamasyon: RA'de sinoviyal inflamasyon (sinovit) erken eklem hasarının nedenidir. İnflamasyon göstergeleri olan yüksek sedimentasyon (>28 mm/st) ve C-reaktif protein değerleri (CRP) (>20 mg/l) ile eklem hasarı arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Özellikle kalıcı olarak yüksek CRP değerleri kötü prognostik değere sahiptir. İnflamatuar aktivite azalsa bile eklem hasarı gelişebilmektedir. Bu nedenle inflamasyondan çok patolojik sürecin kendisinin destrüktif olaylardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (45).

RF (Romatoid Faktör) ve Anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptides): RA'de ciddi hastalık gelişimini gösteren en önemli antikorlar RF ve anti-CCP'dir. Bu ikisinin kombine veya tek başına varlığı, erken erozyon gelişimi ve hastalık progresyonu için önem taşımaktadır (46).

Anti-CCP, sitrülünli proteinlerin sirküler formuna karşı gelişen antikorlardır. Sitrülünli proteinler hem RA'lilerin hem de normal kişilerin sinovyal sıvısında bulunur. RA'li sinoviyadaki sitrülünli proteinler otoimmün yanıtın majör hedefidir. Bu proteinlere karşı olan anti-CCP antikorları sinoviyal B hücreleri tarafından üretilir.

Anti-CCP RA'de erken tanısal belirteçtir, oldukça spesifik ve sensitiftir (47). Hastalık aktivitesi ile yüksek korelasyon gösterir. Sadece tanıda değil prognozda da değerlidir. Başlangıçtaki anti-CCP seviyeleri, özellikle eroziv hastalığa progresyonu gösterir (48).

Romatoid faktör, Ig G'nin Fc kısmına karşı gelişen antikorlardır. Ig G, Ig M veya Ig A tipinde olabilir. RF(+)’liği kronik enfeksiyon, yaşlılık, lösemi, dermatomyozit, skleroderma, sistemik lupus eritematozus ve RA gibi bir çok durumla ilişkili olabilir. Ancak RA’e özgü semptomlarla birlikteliği durumunda ve >20 IU/ml değerlerinde anlamlı olur. RA’de %80 oranında (+)’liği söz konusudur.

Ig M RF(+) olması, hem ilk bir yıl içinde hem de uzun dönemde eklem hasarının en önemli göstergelerinden biridir. Ig A RF (+)’liğinin de eklem hasarı göstergesi olduğu belirtilmiştir (44, 49).

Anti IL-1 α (Anti- İnterlökin-1): IL-1 α , RA'deki en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Vücutta bu sitokinlere karşı anti-IL-1 α antikorlarının geliştiği gösterilmiştir. Bu antikorlar IL-1 α 'ya bağlanarak IL-1 α 'nın etki etmesini önlerler.

Anti-IL-1 α (+) olan artritli hastalarda daha az eklem harabiyeti geliştiği bilinmektedir (45).

HLA-DR4 ve HLA-DRB1*04: HLA-DR4(+) olan RA'li hastalarda daha fazla erozyon gözlenir. Özellikle ekstraartiküler tutulumlu hastalarda bu ilişki daha açıktır. HLA-DR4(+)'liğinin erozyonla ilişkisi, sinoviti indüklemesi olabilir. Homozigot HLA-DR4B1*04 allelleri ciddi eroziv hastalıkla ilişkilidir fakat tek başına bir gösterge değildir (50).

Kadın Cinsiyeti: Erkeklerde subkutan nodüllerin, akciğer tutulumunun ve diğer ekstraartiküler tutulumların daha sık görülmesine rağmen prognoz kadınlarda daha kötüdür. Kadınlarda RA daha hızlı ilerlemekte, daha ciddi seyretmekte ve erkeklere oranla daha düşük remisyon oranları göstermektedir (51) Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda östrojenin yüksek düzeyleri RA'ı stimüle ederken, düşük düzeyleri inhibe etmektedir. Örneğin hamilelerde özellikle 3.trimesterde RA remisyona girmektedir (44).

Başlangıç yaşı: Yaşlı hastalarda genç hastalara göre hastalık başlangıcında daha şiddetli eklem tutulumu olduğu gösterilmiştir (52). Elli yaş üzerinde RA gelişen hastalarda daha genç hastalara göre prognoz daha kötüdür. Yaşlılarda hastalık daha çok özürllükle seyreder. Bu nedenle morbidite ve mortalite daha fazladır. Fakat 60 yaş üzerindeki hastalarda akut başlangıç ve ödemle kendini gösteren benign RA formu da gelişebilir.

Sinsi Başlangıç: Akut başlangıçlılarda sinsi başlangıç olanlara göre yaştan bağımsız olarak prognoz daha iyidir. Bu durum akut hastalık gelişenlerin daha erken tedavi edilmesine bağlanabilir.

Uzun Süreli Kronik Sinovit: Uzun süredir kronik sinoviti olan RA'lilerde daha çok eklem hasarı gelişir ve fonksiyonel durum bozulur. Fonksiyonel aktivite bozukluğu ve hastalık ciddiyeti yaşam beklentisini gösteren önemli faktörlerdir.

Ekstraartiküler Tutulum: Ekstraartiküler tutulumlar RA'de prognoz ile yakından ilişkilidir. Özellikle 50 yaş ve altında olup ekstraartiküler tutulumu olanlarda mortalite yüksektir.

Eğitim Seviyesi: Düşük eğitim seviyesi, hastanın problem çözme yeteneğini ve stresle baş edebilme kapasitesini bozar. Ayrıca düşük eğitimliler, hastalık takiplerine düzenli gitmez ve ilaçlarını düzenli kullanmazlar. Bu nedenlerle düşük eğitim seviyesi RA’de kötü prognozun göstergesidir (44).

COMP (Kartilaj Oligomerik Matriks Protein): COMP, artiküler kartilajdaki tip 2 kollajen liflerini bağlayarak stabilizasyonu sağlayan bir glikoproteindir. Sinovya, tendon ve menisküs gibi diğer yapılarda da yer alır. COMP’un serum seviyelerindeki değişiklik, kartilaj turnoverındaki değişikliklerin potansiyel belirtecidir. Sinovyal sıvıdaki artmış COMP düzeyi diz travmalarında, osteoartritte ve RA’in erken döneminde görülür (46). RA’de serum düzeyindeki artış, gelecekte özellikle küçük eklem hasarı olacağını gösterir (47). Ayrıca RA’de düşük COMP düzeylerinin biyolojik ajan tedavisine hızlı ve yüksek oranda yanıt vereceğinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (44, 53).

CD4(+), CD28(-) T hücreler: CD4(+), CD28(-) T hücrelerin varlığı nodüler ve ekstraartiküler tutulumlarla ilişkilidir. CD28 kaybı T hücrelerin erken yaşlanmasına neden olur. Bu da RA’in patojenik mekanizmasına katkıda bulunur (51).

Fonksiyonel Kapasite Ölçümleri: Ciddi disfonksiyonu olanlarda morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmektedir. HAQ hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki performanslarını ve kapasitelerini değerlendiren ölçüm sistemidir. Bu nedenle de RA’de mortalitenin en güçlü göstergelerindendir (56).

2.1.8. Tedavi

RA’de tedavinin amacı ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük aktivitelerini sürdürmesini sağlamaktır. Bu amaçlara ulaşmada sadece ilaç tedavisi yeterli değildir. Hasta eğitimi, düzenli kontroller ve multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tedavinin iyi bir şekilde yapılabilmesi için hastalığın aktivitesi ve kalıcı hasarların doğru bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. RA tedavisinde semptomların başlangıcından sonra ilk reçete edilen ilaçlar genellikle non steroid antiinflatuar ilaçlardır. Bu

tedavi erken inflamatuvar artritte inflamatuvar poliartrit'in belirti ve bulgularının maskelenmesini sağlayacak kadar belirgin etkiye sahiptir. Bu da yanlış bir tedavi algısına veya tanıda gecikmeye neden olmaktadır. Hastanın kliniğinde bir belirsizlik varsa bunlar kesilmelidir (24,43).

Günümüzde disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) tedavisi yıllar öncesine göre daha öncelikli olarak, hastalığın komplikasyonları henüz gelişmeden kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar metotreksat, leflunamid, sülfasalazin, hidroksiklorokinden oluşan non biyolojik ajanlar ve 3 TNF inhibitörü (etanersept, infliximab, adalimumab) ile bir IL-1 inhibitöründen (anakinra) oluşan biyolojik DMARD'lardır. Bu ilaçlar uygun şekilde kullanıldıklarında erozyonların ortaya çıkışını önlemekte veya yavaşlatmaktadırlar. Etkileri geç ortaya çıkmakta ancak non steroid ilaçlardan farklı olarak, kesildikten sonra bir süre daha devam etmektedir. Bu ilaçlara hastalık teşhis edildiği anda başlanması önerilmektedir. Tedavi seçiminde hastalığın evresi, prognostik faktörler ve yaş gibi faktörler rol oynamaktadır (57).

Ayrıca bu tür tedaviler tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik karaciğer ve kalp hastalığı gibi çeşitli morbiditeyi arttıran nedenlerle bazı hastalarda kontrendike olabilmektedir. Yan etkisi az olan yeni tedavi seçeneklerine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

RA olgularında eklem ve eklem dışı tutulumlara ait fizik tedavi ve cerrahi yaklaşımları içeren özgül tedaviler de söz konusudur.

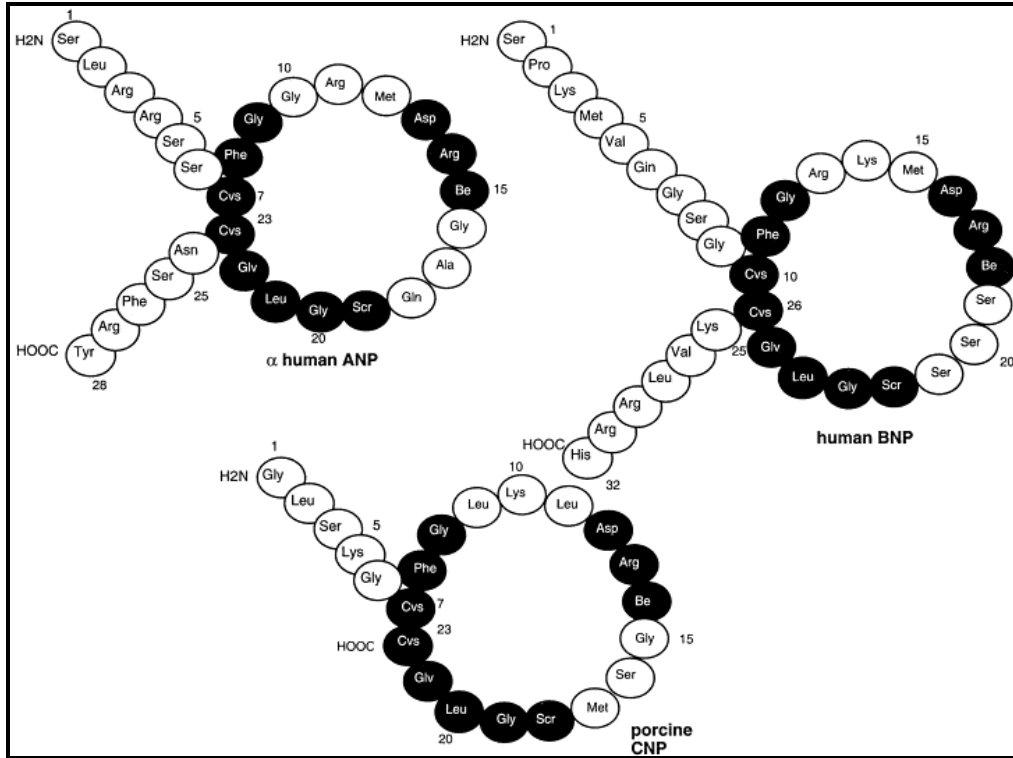
2.2. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptid ailesi (NP), benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır. Aminoasitlerden (aa) oluşan bu peptidler üç değişik prohormonda toplanmaktadır. Bunlar 126 aa'ten oluşan atrial natriüretik peptid (ANP) prohormonu, 108 aa'ten oluşan beyin natriüretik peptid (BNP) prohormonu, ve 126 aa'ten oluşan C tipi natriüretik peptid (CNP) prohormonudur (Şekil 2.1.). Natriüretik peptidlerin her birinin dokulara özgü dağılımı, regülasyonu ve biyolojik aktivitesi bulunmaktadır. Natriüretik peptidler, halka şeklinde aa'lerdir ve dolaşımda bulunan hücre dışı sıvı hacminin, kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan peptid ailesidir. Bu peptidlerin natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon yapma etkileri vardır. Ayrıca renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin etkilerini baskılamada rol

oynamaktadırlar. Bu ailenin kardiyak üyeleri, atriyal veya tip A natriüretik peptid ve tip B natriüretik peptid ya da diğer adı ile beyin natriüretik peptittir (58).

ANP, 126 aa'ten oluşmaktadır. 1-30 aminoasit (aa) arası uzun etkili natriüretik, 31-67 aa arası vazodilatasyon, 79-98 aa arası kaliüretik etkilidir. ANP artmış volüm yükünün yol açtığı sol ve sağ atrial basınçların yükselmesine ikincil olarak atriumlardan salgılanmaktadır (59). Ayrıca İlk kez 1988'de Sudoh tarafından beyin dokusunda izole edildiğinden dolayı "Brain Natriuretic Peptide" olarak adlandırılan BNP daha sonraları domuz ve ratların kalp dokularından da izole edilmiştir. BNP esas olarak ventrikül hücrelerinden daha az oranda da atriyal kardiyak miyositlerden artmış volüm veya basınca ikincil olarak salgılanmaktadır (60). CNP orijinal olarak beyinde bulunmaktadır. İnsan koroner arterlerinde ve periferik dolaşımda arter ve venlerin endotelial hücrelerinde de gösterilmiştir (61).

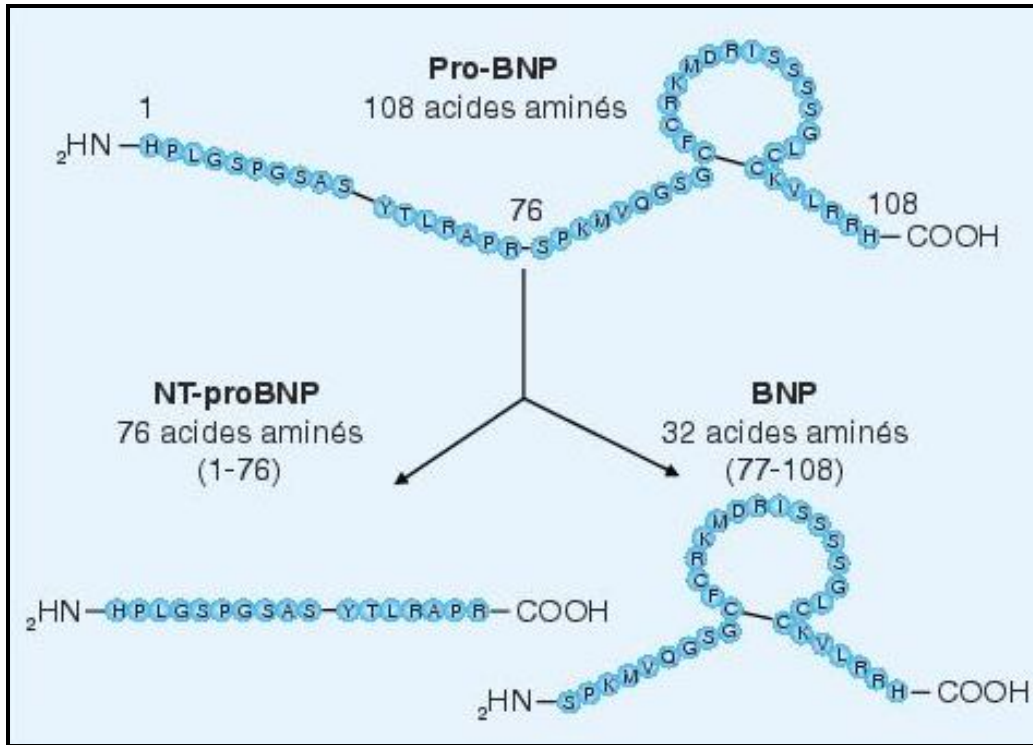
Vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler, medüller toplayıcı kanal hücreleri, akciğerler, böbrekler, adrenal bez, karaciğer ve bağırsaklar gibi birçok organda spesifik natriüretik peptid bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. Natriüretik peptidlerin birçok biyolojik fonksiyonu bulunmaktadır.



Şekil 2.1. Halkasal yapılı natriüretik peptidler (62).

2.2.1. Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

İnsan BNP geni 1. kromozomda lokalize olup, 134 aa'lık preproBNP'yi kodlamaktadır. BNP önce, 134 aa'lık bir pre-prohormon olarak salgılanmakta (preproBNP), sonra 108 aa'lık proBNP'ye bölünmektedir. ProBNP, biyolojik olarak inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP), (1-76. aa'e kadar) ve biyolojik olarak aktif BNP (77. ve 108. aa arası)'den oluşmaktadır. Daha sonra NT-proBNP olarak adlandırılan N-terminal bölümü, prohormondan ayrılmakta ve dolaşımdaki biyolojik aktif form olan BNP kalmaktadır. BNP 32 aa'lık bir polipeptittir (Şekil 2.2). On yedi aa'lık halka yapısı tüm natriüretik peptidlerde ortaktır. Vazodilatasyon, natriürezis, diürezisi sağlamakta ve renin-anjiyotensin sistemini antagonize etmektedir (63).



Şekil 2.2. BNP sentezi (64).

2.2.1.1. BNP sekresyonu

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber, kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. BNP kalpte artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar. ProBNP sekretuar granüller içinde paketlenmez veya az miktarda depolanır. Peptid sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metaboliti olan N terminal- proBNP'ye parçalanır. BNP'nin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 22 dakikadır. İnaktif olan NT-proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tespiti daha kolaydır (65).

2.2.1.2. BNP'nin fizyolojik etkileri

Natriüretik peptidler NPR A ve NPR B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR A'ya bağlanırken CNP NPR B'ye bağlanır. NPR C ise BNP ve ANP için bir yıkım reseptörüdür. Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek, arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak, kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar. Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar. Renin, anjiotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler. BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (65).

2.2.1.3. BNP'nin klinik kullanımı

Kardiyovasküler fizyolojideki rolleri ve önemli özelliklerinden dolayı kardiyak natriüretik peptidler hipertansiyon, kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklarda diagnostik ve prognostik belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, kardiyak tutulumu tanımlamak ve konjestif kalp yetmezliği olan erişkin hastalarda prognozu tahmin etmek için giderek artan oranda kullanılmaktadır. Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, günümüzde rutin olarak ölçülebilmekte ve 10-15 dakikada sonuç elde

edilebilmektedir. Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri erişkin hastalarda çok çeşitli kalp hastalıklarında artmaktadır. Örnek olarak sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon bozuklukları, iskemik kalp hastalıkları, hipertrofik kardiyomyopati ve diğer kalp hastalıkları sayılabilir. Erişkinlerde yetersiz ve kronik ventriküler fonksiyonun bir göstergesidir ve dispnesi olan hastalarda konjestif kalp hastalığı tanısı koymada kullanılmaktadırlar. Natriüretik peptidler içinde BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda plazma BNP seviyesiyle sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti arasında yakın korelasyon olduğu gösterilmiştir. BNP'nin kantitatif ölçümü kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede objektif bir göstergedir. New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf 1'den 4'e arttıkça ortalama plazma BNP konsantrasyonu da progresif olarak artmaktadır.

BNP kalp yetmezliğinde oldukça yüksek spesifite ve sensitivite gösterir. Birçok çalışmada, kronik kalp yetersizliğindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesinde BNP'nin ANP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir.

BNP'nin plazma konsantrasyonu miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomyopati ve valvuler kalp hastalığı olan hastalarda sol ventrikül diastol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu çapı ile doğru orantılı iken ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır. Plazma BNP konsantrasyonu kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun hassas bir göstergesidir.

Plazma BNP düzeyleri, prediyaliz aşamasındaki böbrek yetersizliğinde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artmaktadır. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin down regülasyonuna bağlı atılımı azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezindeki artış sorumludur. Akut miyokard infarktüsünde hem BNP hem de NT-proBNP düzeyleri artar. Akut miyokard infarktüsünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin remodeling süreciyle ilişkilidir ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya Mart 2011 - Ocak 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na başvuran ve RA tanısı almış, gerekli bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 77 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 31 kontrol grubu dahil edildi. Bilinen hipertansiyon, kalp hastalığı, diabeti ve böbrek hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

3.2. Klinik Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen hastalarda detaylı bir anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi gibi demografik veriler, sigara kullanımı, ilaç öyküsü, hastalığın başlangıç süresi, hastalığına yönelik kullanılan ilaçlar belirlendi.

RA hastalık aktivite değerlendirilmesi için DAS28 skoru hesaplandı (40). DAS28 şu değerler göz önüne alınarak hesaplanmıştır: 28 eklemde hassas olan eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve görsel ağrı skalası

DAS28;

3.2 veya daha düşük ise inaktif,

3.3 - 5.1 değerleri arasında ise aktif,

5.1'den daha büyük ise şiddetli aktif olarak kabul edilmiştir.

3.3. Laboratuvar Değerlendirme Yöntemleri

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar ile sağlıklı kontrollerden kan örnekleri alınarak ESH, CRP, RF-IgM, CBC ve NT-proBNP düzeyleri ölçüldü.

3.3.1. Eritrosit sedimentasyon hızı

Tüm katılımcılara ait ESH Westergren metodu ile Alifax cihazında mm/saat olarak ölçüldü.

3.3.2. CRP düzeyleri

Tüm katılımcılara ait CRP düzeyi nefelometrik yöntem ile Roche Cobas 8000 cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

3.3.3. RF Ig M düzeyleri

Tüm katılımcılara ait RF Ig M düzeyleri nefelometrik yöntem ile Siemens BN2 cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

3.3.4. CBC değerleri

Tüm katılımcılara ait CBC düzeyleri flow lazer metodu ile Siemens Advia 2120 cihazında ölçüldü.

3.3.5. NT-proBNP düzeyleri

Tüm katılımcılara ait NT-proBNP düzeyleri nefelometrik yöntem ile Roche Elecsys cihazında pg/ml olarak ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (versiyon 18) programı kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımlarının analizinde test varsayımlarına göre Student-T testi ya da Mann Whitney U testi yapıldı. İki'den çok grup için sürekli dağılımlarının analizinde varsayımlara göre tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkinin belirlenmesinde varsayımlara göre Pearson ya da Spearmann korelasyon testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 69'u kadın, 8'i erkek toplam 77 olgu dahil edildi. Hastalarımızın yaşları 20 ile 68 arasında olup, ortalama yaş 50.94 ± 10.87 olarak tespit edildi. Kontrol grubu 24'ü kadın, 7'si erkek toplam 31 kişiydi. Kontrol grubunun yaşları 26 ile 65 arasında olup, ortalama yaş 49.42 ± 10.22 idi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları, boy, kilo, beden kitle indeksi (BM) gibi demografik verileri Çizelge 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir. Hastalar ile kontrol grubu arasında belirtilen demografik veriler açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 4.1. Çalışmaya katılan sağlıklı kontrollerin demografik verileri.

n=31	Minimum	Maximum	Mean	SD
Yaş	26	65	49.4	10.2
Boy	148	175	162.2	6.6
Kilo	52	95	73.8	12.5
BM	19	36.9	28	4.4

Çizelge 4.2. Çalışmaya katılan RA hastalarının demografik verileri.

n=77	Minimum	Maximum	Mean	SD
Yaş	20	68	50.9	10.8
Boy	145	188	161.1	7.2
Kilo	40	110	71.7	13.2
BM	16	38	27.5	4.9

Hastalarımızın hastalık süreleri 4 ile 480 ay arasında değişmekteydi. Hastalık süreleri; 6 ay, 6-24 ay ve 24 ay'dan daha uzun süre olarak gruplandırıldı (Çizelge 4.3). Hastalarımızın %74'ü (n=57) 24 ay'dan daha uzun, %21'i 6-24 ay, %5'i 6 aydan daha kısa hastalık süresine sahipti.

Çizelge 4.3. Çalışmaya alınan RA hastalarının hastalık süreleri.

Hastalık Süresi	n	Minimum	Maximum	Mean	SD
< 6 ay	5	4	5	4.5	0.7
6-24 ay	16	10	24	16.3	5.1
>24 ay	56	36	480	152.6	101.5

Tüm hasta ve kontrol gruplarında ESH, CRP, Hb, lökosit sayısı ve trombosit sayısı ölçüldü. RF düzeyi ise sadece hasta grubunda çalışıldı. ESH düzeyleri kontrol grubunda 25.2 ± 15.2 mm/saat, hasta grubunda 31.9 ± 22.2 mm/saat olarak bulundu. İki grup arasında ESH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. CRP düzeyleri kontrol grubunda 0.3 ± 0.2 mg/dl, hasta grubunda 1.3 ± 5.1 mg/dl bulundu. Hasta grubunda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Gruplar arasında Hb düzeyi, lökosit ve trombosit sayıları bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Çalışmamızda değerlendirilen hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar verileri Çizelge 4.4 ve 4.5'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Çalışmaya katılan sağlıklı kontrollerin laboratuvar verileri.

n=31	Minimum	Maximum	Mean	SD
ESH	8.0	92.0	25.2	15.2
CRP	0.02	1.1	0.3	0.2
Hb	9.1	15.8	12.9	1.3
Lökosit	3 700	10 780	6 048	1 630
Trombosit	91 000	347 000	260 935	66 516

Çizelge 4.5. Çalışmamıza katılan RA hastalarının laboratuvar verileri.

n=77	Minimum	Maximum	Mean	SD
ESH	2.0	119.0	31.9	22.2
CRP	0.03	45.0	1.3	5.1
Hb	7.9	14.7	12.6	1.34
Lökosit	3 200	12 120	7 112	1 970
Trombosit	24 100	679 000	282 478	104 617
RF	2.38	600	59.9	115.6

NT-proBNP düzeyleri kontrol grubunda 62.13 ± 59.91 pg/ml, hasta grubunda ise 61.01 ± 67.90 pg/ml olarak ölçüldü. Tüm hastalar ile kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Çizelge 4.6’da hasta ve kontrol grubundaki NT-proBNP düzeyleri gösterilmektedir. Hastalık sürelerine göre NT-proBNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastalık süresi < 6 ay ve > 24 ay olanların NT-proBNP düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak hastalık süresi 6-24 arasındaki NT-proBNP değerleri anlamlı düzeyde daha düşük idi ($p < 0.05$).

Çizelge 4.6. Çalışmamıza katılan kontrol ve hastaların NT-proBNP değerleri.

NT-proBNP düzeyleri	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
Kontrol	31	5	309	62.13	59.917
Hasta	77	5	338	61.01	67.901

Çizelge 4.7. Hastalık sürelerine göre NT-proBNP değerleri.

NT-proBNP düzeyleri	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
< 6 ay	5	12	136	79.80	56.597
6-24 ay	16	5	202	36.75	51.393
> 24 ay	56	5	338	66.27	72.015

Hastaların NT-proBNP düzeyleri ile yaş ($p<0.03$), BM ($p<0.03$), CRP ($p<0.04$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. NT-proBNP düzeyleri ile Hb, lökosit, trombosit, RF, ESH, DAS, VAS, HAQ, hassas eklem, şiş eklem, hastalık süreleri arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Çizelge 4.8). Hastalarımızın %32'sinin DAS 28 skoru ≤ 3.2 , %49'unun DAS 28 skoru 3.3-5.1, %19'unun ise DAS 28 skoru >5.1 idi. DAS 28 skorlarına göre NT-proBNP düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında bir farklılık tespit edilmedi (Çizelge 4.9). Çalışmaya katılan kişilerin 18'i (13'ü hasta ve 5'i kontrol grubu) sigara kullanmaktaydı. Hastalarda sigara kullanımı ile VAS, HAQ, ESH ve NT-proBNP arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0.05$) (Çizelge 4.10 ve 4.11)

Çizelge 4.8. Romatoid artritli hastalarda NT-proBNP düzeyleri ile hastaların bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon düzeyleri (* $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir).

n=77	NT-proBNP
Yaş	0.03*
BM	0.03*
CRP	0.04*
Hb	0.57
Lökosit	0.77
Trombosit	0.72
RF	0.48
Sedimentasyon	0.67
DAS	0.47
VAS	0.16
HAQ	0.34
Şiş eklem	0.30
Hassas Eklem	0.97
Hastalık süresi 6-24 ay	0.66
Hastalık süresi >24 ay	0.85

Çizelge 4.9. DAS 28 skoruna göre NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması (*p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir).

NT-proBNP düzeyleri	N	p
DAS 28 ≤3.2	25	>0.05
DAS 28 3.3-5.1	38	>0.05
DAS 28 >5.1	14	>0.05

Çizelge 4.10. Çalışmamıza katılan kontrol ve hastaların sigara kullanım dağılımı.

	Sigara kullananlar	Sigara kullanmayanlar
Kontrol	5	26
Hastalar	13	64

Çizelge 4.11. Hastalarda sigara kullanımı ile VAS, HAQ, ESH ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki korelasyon düzeyleri (*p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir).

	VAS	HAQ	ESH	NT-proBNP
Sigara kullanan	0.78	0.78	0.82	0.96

RA'lı hastalardaki HAQ düzeyleri ile ESH, DAS, VAS ve hassas eklem sayıları arasında pozitif korelasyon tespit edilirken (p<0.05), HAQ ve CRP, RF, hastalık süreleri arasında bir ilişki bulunmadı (p>0.05) (Çizelge 4.12). Hastalardaki ESH düzeyleri ile CRP, RF, trombosit, Hb, DAS, VAS, HAQ ve hassas eklem sayısı arasında güçlü bir korelasyon saptanırken (p<0.05), ESH düzeyleri ile BM ve hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.12. Hastaların HAQ skorları ile bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon düzeyleri (*p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir).

n=77	HAQ
Sedimentasyon	0.01*
CRP	0.91
RF	0.49
BM	0.70
Hastalık Süresi 6-24 ay	0.87
Hastalık Süresi >24 ay	0.66
DAS	0.01*
VAS	0.01*
Hassas Eklem	0.01*

Çizelge 4.13. Hastaların sedim düzeyleri ile bazı demografik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon düzeyleri (*p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir).

n=77	Sedimentasyon
CRP	0.00*
RF	0.04*
Trombosit	0.00*
Hb	0.01*
BM	0.37
Hastalık Süresi 6-24 ay	0.84
Hastalık Süresi >24 ay	0.78
HAQ	0.01*
DAS	0.00*
VAS	0.00*
Hassas Eklem	0.00*

5. TARTIŞMA

RA birçok eklemi aynı anda tutabilen, genetik ve genetik olmayan faktörlerin neden olduğu, kronik seyirli, sistemik iltihabi bir otoimmün hastalıktır. Eklem tutulumu şekil bozukluğu yaparak zaman içinde önemli komplikasyonlar gelişmesine neden olabilir. Vücuttaki diğer organları (akciğer, kalp vb) da etkilediği için bu hastalığı sadece eklem hastalığı olarak görmek mümkün değildir. Klinik seyri, hastadan hastaya büyük değişiklikler gösteren RA bazı hastalarda az sayıda, hafif seyirli ve kısa süreli eklem tutulumlarına neden olurken, bir grup hastada ise kısa sürede sakatlıklar ve mortalite ile sonuçlanabilen önemli organ hasarları geliştirebilmektedir (67).

RA'in eklem dışı organ tutulumlarına bağlı gelişen en önemli komplikasyonlarından birisi de kalp tutulumuna bağlı gelişen klinik belirtilerdir. RA'li hastalarda kalp tutulumuna bağlı perikardit, kardiyomiyopati, miyokardit, kardiyak amiloidoz, koroner vaskülit, aritmi, kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı gibi bozukluklar meydana gelebilir (68). Nicola ve ark RA'li hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında konjestif kalp yetmezliği prevalansının RA'li hastalarda arttığını belirtmektedirler (69). Chung ve ark. RA'li hastalarda koroner ve ekstrakoroner damarlarda ateroskleroz olduğunu göstermişlerdir (70). Bazı çalışmalarda ise karotis arterin intima ve media kalınlığını ölçerek erken aterosklerozu tespit etmeyi ve böylece mortaliteyi azaltmayı hedeflemişlerdir (71).

RA'li hastalardaki kardiyak tutulum hastalığa bağlı en sık ölüm nedenidir. Koroner kalp hastalığına bağlı erken ölümler 2-3 kat daha fazla görülebilmektedir (72). Bunun nedenini geleneksel kardiyovasküler riskler ile tamamıyla açıklamak mümkün değildir. Paccou ve ark RA'li hastalarda vasküler yatakta diffüz kalsifikasyon olduğunu ve kalsifikasyonun nedeninin de tam olarak açıklanamadığını, muhtemelen spesifik mediatörler (proinflamatuvar sitokinler gibi) nedeniyle olduğunu belirtmişlerdir (73). Sattar ve ark. RA'li hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığının diğer kişilere göre 2 kat daha fazla olduğunu belirtmektedirler, bunu da sistemik inflamasyonun direkt olarak miyokardial

mikrovasküler alanlarda endotelyal disfonksiyona neden olmasına bağlamışlardır (74).

Bu çalışmada hastalardaki inflamasyon düzeyini gösterebilmek için tüm hasta ve kontrol gruplarında CRP, ESH düzeyleri ölçüldü. CRP düzeyleri kontrol grubunda 0.3 ± 0.2 mg/dl, hasta grubunda 1.3 ± 5.1 mg/dl olarak ölçüldü. Hasta grubunda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında ESH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Hastalardaki ESH düzeyleri ile CRP, RF, trombosit, Hb, DAS, VAS, HAQ ve hassas eklem sayısı arasında güçlü bir korelasyon saptanırken ($p<0.05$), ESH düzeyleri ile BM ve hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). RA'li hastalardaki ESH ile diğer parametreler arasında bulduğumuz bu korelasyon düzeylerinin literatür ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Uzun süreli aktif hastalığı olan RA'li hastalarda kardiyovasküler olayların daha sık olduğunu belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Fakat Ma NH ve ark yaptıkları çalışmalarında remisyondaki RA'li hastalarında artmış kardiyovasküler bir hastalık tespit edememişlerdir (75). Bu çalışmada da hastalarımızın hastalık süreleri 4 ile 480 ay arasında değişmekteydi. Hastaların %74'ünde 24 ay'dan daha uzun süreli, %21'inde 6-24 ay, %5'inde 6 aydan daha kısa hastalık süresi mevcuttu.

BNP 32 aa'ten oluşan bir polipeptittir ve sağlıklı kişilerde BNP atrial kardiomyositlerden salgılanırken, artmış kardiyovasküler duvar stresi veya iskemiye cevap olarak özellikle sol ventrikül miyokard hücrelerinden salınımı gerçekleşir (76,77). BNP salınımı gerçekleştiği zaman aynı oranlarda inaktif formu olan NT-proBNP salınımı da görülür. Hem BNP hem de NT-proBNP asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu erken dönemde tespit etmek için sensitif belirteçlerdir (78). NT-proBNP'nin yarı ömrü BNP'den daha uzun olduğu için kardiyovasküler hastalıkların teşhis ve prognoz takibinde daha uygun bir markır olabilir. Dolaşımda az miktarlarda bile artmış NT-proBNP düzeyleri kardiyovasküler hastalıkların özellikle de sol ventrikül disfonksiyonunun göstergesidir (79).

Baranti ve ark. kardiyovasküler semptomlar olmamasına rağmen RA'li hastalarda sol ventrikül diastolik ve sistolik fonksiyonların belirgin olarak bozulduğunu belirtmişlerdir (80). RA'li hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında da

NT-proBNP'nin RA'li hastalardaki mortalite komplikasyonu için önemli bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (81).

Rutt ve ark uzun süreli non steroid antiinflatuar ilaç kullanan RA'li hastalarda NT-proBNP ve sensitif CRP'nin kardiyovasküler riskleri belirlemedeki rolünü araştırmışlardır. NT-proBNP seviyesi ile kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi arasında güçlü bir korelasyon bulunduğunu, NT-proBNP seviyesi 100 pg/ml'nin altında olanlarda trombotik atak ve kalp yetmezliği gelişme riskinin %0.94 oranında olduğunu bulmuşlardır. Ancak sensitif CRP düzeyleri ile kardiyovasküler risklerin gelişimi arasında bir ilişki saptanamadığı için araştırmacılar NT-proBNP'nin kardiyovasküler riskleri belirlemede basit ve güçlü bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır (82).

Bu çalışmada NT-ProBNP düzeyleri kontrol grubunda 62.13 ± 59.91 pg/ml, hasta grubunda ise 61.01 ± 67.9 pg/ml olarak ölçüldü. Tüm hastalar ile kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p > 0.05$). Bu çalışmayı planlarken hiçbir kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hasta grubunu çalışmamıza dahil ettiğimiz için (muhtemelen sol ventrikül disfonksiyonu hastalarımızda mevcut değildi) NT-proBNP düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark bulamadığımızı düşünüyoruz.

Solus ve ark 159 RA'li hastada yaptıkları çalışmada uzun süreli hastalığı olan 69 hastanın ortalama 142.8 pg/ml, erken RA'li 90 hastanın ortalama 58.1 pg/ml, kontrol grubunun ise ortalama 18.1 pg/ml NT-proBNP düzeylerinde bulunduğunu ve gruplar arasındaki bu farklılıkların da anlamlı olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca NT-proBNP seviyeleri ile yaş, interlökin-6, CRP, sistolik basınç ve hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (83).

Bu çalışmada hastalık sürelerine göre NT-proBNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastalık süresi < 6 ay ve > 24 ay olanların NT-proBNP düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak hastalık süresi 6-24 arasındaki hastaların NT-proBNP değerleri anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0.05$). Hastaların NT-proBNP düzeyleri ile yaş ($p < 0.03$), BM ($p < 0.03$), CRP ($p < 0.04$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. NT-proBNP düzeyleri ile Hb, lökosit, trombosit, RF arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p > 0.05$).

Özellikle hastalık aktivitesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (84,85). Targonska ve ark yaptıkları çalışmada RA'li hastalarda NT-proBNP düzeylerinin prognostik faktör olup olmadığını araştırmışlardır. İnflamasyon, diabet, hipertansiyon ve bilinen böbrek hastalığı olmayan 90 RA'li hastada yaptıkları bu çalışmada yüksek hastalık aktivitesine (DAS28>5.1) sahip RA'li hastalardaki NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişler. Bütün RA'li hastalardaki NT-proBNP düzeyleri ile yaş, CRP, ESR düzeyleri arasında pozitif korelasyon, hemoglobin, eritrosit sayısı ve albümin seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (86).

Provan SA ve ark 113 RA'li hastadan hastalık aktivite indeksi ≤ 2.8 olan hastaları remisyon olarak değerlendirdiği çalışmalarında, hastalığı aktif olan hastalardaki NT-proBNP seviyesinin, brakiyal sistolik basıncının ve santral sistolik basıncının remisyondaki hastalar ve kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (87).

Çalışmamızda; hastaların NT-proBNP düzeyleri ile VAS, HAQ, hassas eklem, şiş eklem, hastalık süreleri arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hastalarımızın %32'sinin DAS 28 skoru ≤ 3.2 , %49'unun DAS 28 skoru 3.3-5.1, %19'unun ise DAS 28 skoru >5.1 idi. DAS 28 skorlarına göre hastaların NT-proBNP düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında bir farklılık tespit edilemedi. Hastalardaki NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmamasının nedeni farklı şekillerde yorumlanabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ancak %19'unun DAS28'e göre aktif olması (>5.1), başka bir ifade ile büyük çoğunluğunda DAS28 ≤ 5.1 olması bu sonucu doğurmuş olabilir. Ya da RA açısından aktif bir hasta ile kardiyak tutulum açısından aktif bir hastayı aynı kriterler ile değerlendirmek doğru olmayabilir.

6. SONUÇLAR

RA'li hastalardaki kardiyak tutulum hastalığa bağlı en sık ölüm nedenidir. Koroner kalp hastalığına bağlı erken ölümler 2-3 kat daha fazla görülebilmektedir (63). Uzun süreli aktif hastalığı olan RA'li olgularda kardiyovasküler olayların daha sık olduğunu belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Kardiyovasküler semptomlar olmamasına rağmen RA'li hastalarda sol ventrikül diastolik ve sistolik fonksiyonları belirgin olarak bozulmaktadır (71).

Dolaşımda az miktarlarda bile artmış NT-proBNP düzeyleri kardiyovasküler hastalıkların özellikle de sol ventrikül disfonksiyonunun göstergesidir. Birçok araştırmacı NT-proBNP'nin kardiyovasküler riskleri belirlemede basit ve güçlü bir belirteç olduğunu vurgulamıştır (73).

Bu temel literatür bulgularından yola çıkarak aktif RA hastalarının artmış kardiyovasküler tutulum olabileceği ve bu durumun NT-proBNP bakılarak öngörülebileceği varsayılabilir. Bu varsayıma dayanarak RA'de aktivasyon parametreleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunabilir. .Bu çalışmada DAS 28 skoru ve CRP düzeyleri aktivasyon göstergesi olarak kullanıldı.

Çalışmamızın sonucunda

1. DAS skoruna göre değerlendirilen hastalık aktivitesi ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).
2. CRP düzeyleri ile NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmakla beraber çok dikkat çekici değildi ($p=0,04$).
3. Hasta grubunda NT-proBNP düzeyi ile yaş ve BM arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,03$).
4. Hastalık süresi ile NT-proBNP düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Son yıllarda tedavi seçeneklerinin artması ve yeni geliştirilen ilaçların kullanılması nedeniyle hastalık aktivitesi çok kısa sürede baskılanabilir. Dolayısıyla hastalığı uzun süreli aktif olan yeterli sayıda hasta bulmak oldukça zordur. Nitekim bizim hasta grubumuzun da sadece %19'u DAS 28 skoruna göre yüksek hastalık aktivitesine sahipti ($DAS\ 28 > 5,1$). Bir alt grup olarak $DAS\ 28 > 5,1$ olan hastalarda

NT-proBNP ile korelasyon araştırıldı istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0,05$). Literatürler gözden geçirildiğinde kardiyovasküler olayların daha çok uzun süreli aktif hastalığı olan RA'li olgularda olduğu belirtilmektedir. Aktif hastalık bulguları gösteren alt grupta bu açıdan bir standart oluşmamıştır.

Sonuç olarak; hastalık süresi ve aktivasyon derecesi açısından oluşturulacak daha spesifik hasta grupları ile bu çalışmanın yapılması uygun olabilir. Yine bu çalışmanın değişik bir versiyonu, klasik yöntemlerle kardiyovasküler tutulumu kesinleştirilmiş RA'li hastalarda NT-proBNP düzeylerine bakılarak tekrarlanabilir.

7. ÖZET

KALP HASTALIĞI ÖYKÜSÜ OLMAYAN ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ İLE N TERMİNAL PRO BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

RA'de kardiyovasküler komplikasyonlar sık ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında perikardit, miyokardit, kardiyak amiloidoz, koroner vaskülit, aritmi ve kapak hastalığı olduğu gibi konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalıkları da bulunmaktadır. Bu nedenle normal popülasyon ile kıyasladığında mortalite ve morbidite RA'de daha sık görülmektedir.

Kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklarda NT-proBNP düzeyleri artış göstermektedir. Bu çalışmada RA'li hastalarda hastalık aktivitesi ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Kalp hastalığı öyküsü olmayan 77 RA'li hasta ile 31 kontrol grubunda NT-proBNP, ESR, CRP, Hb, PLT, WBC, RF düzeyleri ölçüldü. DAS 28 skoruna göre remisyon, aktif hastalık ve şiddetli hastalık aktivitesi olan hastalardaki NT-proBNP düzeyleri kıyaslandı.

Hastaların NT-proBNP düzeyleri ile yaş ($p=0.03$), BM ($p=0.03$), CRP ($p=0.04$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. NT-proBNP düzeyleri ile Hb, lökosit, trombosit, RF arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$). Hastalık süresi ve aktivitesi ile NT-proBNP arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, NT-proBNP, kardiyak komplikasyonlar.

8. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN DISEASE ACTIVITY AND NT-proBNP LEVEL WAS SEARCHED IN PATIENTS WITH RA WHO HAVE NOT CARDIAC DISEASES

Cardiovascular features in rheumatoid arthritis (RA) are common. Among those are the classical extra-articular features that not only include pericarditis, myocarditis, coronary vasculitis, arrhythmia and valve diseases, but also congestive heart failure and ischaemic heart disease which are found more frequently and are associated with an increased mortality compared with the general population.

Increased concentrations of NT-proBNP are associated with cardiovascular morbidity and mortality. In this study the relationship between disease activity and NT-proBNP level was searched in patients with RA.

In 77 patients with RA without heart failure and 31 control subjects serum concentrations of NT-proBNP, ESR, CRP, Hb, Plt, WBC, RF were measured and assessed. NT-proBNP levels of patients were compared according to DAS 28 score in patients under remission, with active disease, and highly active disease.

There is a positive correlation between NT-proBNP levels and age ($p < 0.03$), BM ($p < 0.03$), and CRP ($p < 0.03$). There is not a significant relation between NT-proBNP levels and Hb, leukocyte, thrombocyte counts, and RF levels ($p > 0.05$). A significant difference was not detected between disease duration, disease activity and NT-proBNP levels ($p > 0.05$).

Key words: Rheumatoid arthritis, NT-proBNP, cardiac complications.

9. KAYNAKLAR

1. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Timmer TC, van der Pouw Kraan TC, Tak PP, et al. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and biomarkers in peripheral blood. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1602-7.
2. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(3): 293-8.
3. Riccio A, Postiglione L, Sabatini P, Linvelli M, Soriente I. Similar serum levels of IL-6 and its soluble receptors in patients with HCV-related arthritis and rheumatoid arthritis: a pilot study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(1): 281-5.
4. Tavares Junior C, Rolim R, Kakehasi AM. Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(6): 635-41.
5. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5): 907-27.
6. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 4-7.
7. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 1(6): 411-8.
8. Kelley Romatoloji. 7.basım Güneş Tıp Kitabevi 2006.
9. Ergin S. Romatoid Artrit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 1.basım. Güneş Tıp Kitabevi 2011; 2199-220.
10. Cutolo M, Seriola B, Accardo S. Androgens in rheumatoid arthritis. *Rheumatology in Europa* 1995; 2: 211-4.
11. Kacar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol* 2005; 24(3): 212-4.
12. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic disease. 2nd ed. Oxford: Oxford University Pres 2001.
13. Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, Olliver WE, Carthy D. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(2):137-9.
14. Walker DJ, Griffiths ID, Madeley D. Autoantibodies and antibodies to microorganisms in rheumatoid arthritis: comparison of histocompatible siblings. *J Rheumatol* 1987;14(3): 426-8.

15. Van Gaalen FA, Van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2113-21.
16. Heliövaara M, Aho K, Reunanen A, Knekt P, Aromaa A. Parity and risk of rheumatoid arthritis in Finnish women. *Br J Rheumatol* 1995; 34(7): 625-8.
17. Aslanidis S, Pyrpassopoulou A, Kontotasios K, Doulas S, Zamboulis C. Parvovirus B19 infections and systemic lupus erythematosus: Activation of an aberrant pathway? *Eur J Intern Med* 2008; 19(5): 314-8.
18. Al-Dahshan MA, Al-Dahshan TA. Hepatitis C virus infection associated arthritis. *J Egypt Soc Parasitol* 2012; 42(1): 33-40.
19. Tukaj S, Lipińska B. Heat shock proteins in rheumatoid arthritis: friend or foe?. *Postepy Hig Med Dosw* 2011; 29(65): 427-36.
20. Huang MN, Yu H, Moudgil KD. The involvement of heat-shock proteins in the pathogenesis of autoimmune arthritis: a critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(2): 164-75.
21. Williams DG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. Klippel JH, Dieppe PA *Rheumatology*. Mosby, London 1998; 9: 1-8.
22. Hillgin P, Allonore Y, Coste J, Renoux M, Kohan A. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of case control study. *Rheumatology* 2000; 39(9): 1020-6.
23. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835-41.
24. Hamuryudan V. Rheumatoid Arthritis. *Romatolojik hastalıklar sempozyum dizisi*. 2003; 34: 19-29.
25. Brasington RD. Clinical features of rheumatoid arthritis. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited Press 2008; 763-71.
26. Turesson C, Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited Press 2008; 773-83.
27. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 190-2.

28. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies. Braunwald's Heart disease. 7th edn. Philadelphia Saunders 2005; 1659-96.
29. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461-74.
30. Wiland P, Wojtala R, Goodcare J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 193-8.
31. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Prognosis in rheumatoid vasculitis: comment-reply. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1937-8.
32. Evrengül H, Dursunoglu D, Cobankara V. *Rheumatol Int* 2004; 24: 198-202.
33. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremes H. Contribution of congestive heart failure and ischaemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 60-7.
34. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
35. Liao KP, Batra KL, Chibnik L, Schur PH, Costenbader KH. Anti-cyclic citrullinated peptide revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1557-61.
36. Funovits J, Aletaha D, Byrek V, Combe B, Dougados M. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1589-95.
37. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62(9): 2569-81.
38. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 727-35.
39. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, Saag KG, O'Dell JR. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 640-7.
40. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(5): 22-9.
41. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(39): 14-8.

42. Bruce B, Fries JF The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *lth Qual Life Outcomes* 2003; 9(1): 20.
43. Bacanlı C. Romatoid Artritte vitamin D reseptör gen polimorfizmleri. Akdeniz Ü Tıp F FTR Uzmanlık Tezi, Antalya 2010.
44. Can AG, Günendi Z. Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatism* 2008; 23: 60-2.
45. Linqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heineqard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in RA. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
46. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 427-30.
47. Mimori T. Clinical significance of Anti-CCP antibodies in RA. *Intern Med* 2005; 44: 1122-6.
48. Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM* 2007; 100: 193-201.
49. Jansen LM, Bruinsma IE, Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 924-7.
50. Miller A, Hunder GG. Prognostic markers of radiographic progression in early RA. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 43-54.
51. Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B. The barrot study group sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 46-52.
52. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos Y, Voulgari PV. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheumatol Int* 2003; 23: 70-4.
53. Wisolwska M, Jablonska B. Serum cartilage oligomeric matrix protein in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 278-84.
54. Wagner E, Ammer K, Kolarz G, Krajnc I, Palkonyai E. Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1041-8.
55. Morozzi G, Fabbioni M, Bellisai F, Cucini S, Simpatico A. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rhematoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1335-8.
56. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with RA. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1530-42.

57. Mota LM, Laurindo IM, Santos Neto LL. General principles for treatment of early rheumatoid arthritis. *Res Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 360-2.
58. Akcan B, Oygur N. Brain Natriuretic Peptide and Applications in Pediatrics. *The Journal of Current Pediatrics* 2010; 8: 67-71.
59. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27(1): 87-90.
60. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 15; 155(2): 726-32.
61. Naruko T, Ueda M, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh H, Nakao K, Becker AE. C-type natriuretic peptide in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1996; 94(12): 3103-8.
62. Silberbach M, Charles T. Roberts Jr. Natriuretic peptide signalling: molecular and cellular pathways to growth regulation. *Cellular Signalling* 2001; 13(4): 221–31.
63. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care* 2004; 8(5): 342-9.
64. Alibay Y, Schmitt C, Beauchet A, Dubourg O, Alexandre JA. Non-radioimmunometric NT-ProBNP and BNP assays: impact of diluent, age, gender, BMI. *Ann Biol Clin* 2005; 63(1): 43-9.
65. Kimyon G. Kalp yetmezliğinin tanısı ve tedavi sonrası takibinde brain natriüretik peptidin önemi ve karvedilol tedavisinin etkinliği. *Uzmanlık Tezi İstanbul* 2006; 5-16.
66. Çakır Z, Sarıtaş A, Aslan Ş. Area of usage and importance of brain natriüretic peptide in the emergency department. *EAJM* 2006; 38: 130-2.
67. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE. Occurence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 62-7.
68. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-73.
69. Nicola PJ, Maradit Keremes H, Roger VL, Jacobsen SJ. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412-20.
70. Chung CP, Oeser A, Raggi P. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10): 3045-53.

71. Targonska B, Drelich A, Majdan M. The relationship between carotid intima-media thickness and the activity of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(5): 249-55.
72. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 70-5.
73. Paccou J, Brazier M, Mentaverri R, Kamel S, Fardellone P, Massy ZA. Vascular calcification in rheumatoid arthritis: Prevalence, pathophysiological aspects and potential targets. *Atherosclerosis* 2012.
74. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(3): 286-92.
75. Ma NH, Teh CL, Rapae A, Lau KB, Fong AY. Subclinical coronary artery disease in Asian rheumatoid arthritis patients who were in remission: a pilot study. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(3): 223-9.
76. Garadah TS, Mahdi N, Kassab S, Shorogi IA, Taleb A. The pro-BNP serum level and echocardiographic tissue doppler abnormalities in patients with beta thalassemia major. *Clin Med Cardiol* 2010; 4: 135-41.
77. Atish D, Bhalla MA, Morrison LK. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004; 104(3): 518-23.
78. Maisel A, Kirshnaswamy P, Nowak R. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3): 161-7.
79. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA. Tumour necrosis factor (alpha) 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.
80. Bharti BB, Kumar S, Kapoor A, Agarwal A, Mishra R. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function in juvenile rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med* 2004; 50(4): 262-5.
81. Provan S, Angel K, Semb AG, Atar D, Kvien TK. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(11): 1946-50.

82. Ruff CT, Morrow DA, Jarolin P, Ren F, Contant CF. Evaluation of NT-proBNP and high sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in patients with arthritis taking longterm nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 1071-8.
83. Solus J, Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T. Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9): 2662-9.
84. Provan SA, Angel K, Odegard S, Mowinckel P, Atar D. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(3): R70.
85. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DP. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2007; 68: 486-92.
86. Targonska B, Majdan M. Amino-terminal natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(1): 61-9.
87. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, Strandén E, Agewall S. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 812-7.