

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

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KARDİAK TUTULUMUN
NONİNVAZİV ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ
(24 SAATLİK HOLTER MONİTORİZASYONU BULGULARI)

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAÇ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Figen CEYLAN ÇEVİK

DİYARBAKIR 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her açıdan yetişmemde büyük emeği geçen saygıdeğer hocam Prof.Dr.A.Jale Saraç'a, yine bu uzun süreçte her türlü bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocam Prof.Dr.Kemal Nas'a, daima desteğiyle yanımda olan ve hayatıma ışık tutan değerli hocam ve eşim Doç.Dr.Remzi Çevik'e, tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Mehmet Yazıcı'ya, deneyimlerinden faydalandığım Prof.Dr.Ali Gür'e, Prof.Dr. Said Alan'a, Prof. Dr. NebahatTaşdemir'e, Yrd.Doç.Dr.Mehmet Karakoç'a ve Yrd. Doç.Dr.Selma Yazıcı'ya teşekkür ederim.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım Nöroloji, Dahiliye ve Ortopedi ve Travmatoloji ana bilim dallarının hocalarına teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım başta Dr. Pelin Oktayoğlu ve Dr. Mehmet Tahtasız olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren aileme ve biricik kızım Ayşenur Rana'ya teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇ KAPAK	I
TEŞEKKÜR SAYFASI	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	III
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TÜRKÇE ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	2
2.1.3. Patoloji ve Patogenez	4
2.1.4. Klinik Bulgular	8
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.6. Radyolojik Bulgular	14
2.1.7. Tanı	15
2.1.8. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	15
2.1.9. Hastalığın Prognozu	17
2.1.10. Romatoid Artrit tedavisi	18
2.1.10.1. Romatoid Artritte ilaç tedavisi	18
2.1.10.2. Kılıç tedavisi	25
2.1.10.3. Cerrahi tedavi	26
2.1.11. Romatoid Artritte Remisyon Kriterleri	26
2.1.12. Romatoid Artritte Kardiyak Tutulum	26
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	39
3.2. Hastalık Aktivasyon Kriterleri	40
3.3. Doppler Ekokardiografik Değerlendirme	40
3.4. Elektrokardiyografik İncelemeler	41

3.5.İstatistiksel Değerlendirme	42
4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7.KAYNAKLAR	64

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Romatoid artritinin immunopatogenezi	7
Şekil 1: Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan muhtemel mekanizmalar	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Romatoid Artrit Tanı Kriterleri	16
Tablo-2 : Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan araçlar	17
Tablo-3: NSAİİ'nin temel kimyasal sınıfları, seçilmiş başlıca NSAİİ'nin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri	20
Tablo 4: Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri	33
Tablo-5: Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler	34
Tablo 6: Birbirleri ile korele olan KHD parametreleri	35
Tablo 7: Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri	35
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 9: Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo-10: RA'li hastaların klinik bulguları	45
Tablo 11: Grupların ekokardiyografik değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo- 12: Grupların noninvaziv elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo-13: RA'li hastalarda klinik bulgular ile QT parametreleri arasındaki korelasyonlar	48
Tablo-14: RA'li hastalarda Laboratuvar bulguları ile QT parametreleri arasındaki korelasyonlar	49
Tablo-15: RA'li hastalarda Klinik parametreler ile KHD arasındaki korelasyonlar	50
Tablo-16: RA'li hastalarda Laboratuvar parametreler ile KHD arasındaki korelasyonlar	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- CCP:** Cyclic citrullinated peptide
- COX:** Siklooksijenaz enzimi
- CRP:** C-reaktif protein
- DMARD:** Disease-modifying antirheumatic drugs (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar)
- EKG:** Elektrokardiografi
- FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
- HAQ:** Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi
- HES:** Hassas eklem sayısı
- HCQ:** Hidroksiklorokin
- HLA:** Human lökosit antijen
- HRV:** Heart rate variability (**KHD:** Kalp hızı değişkenliği)
- KH:** Kalp hızı
- KVH:** Kardiovasküler hastalık
- KY:** Kalp yetmezliği
- IL:** İnterlökin
- MRG:** Magnetik rezonans görüntüleme
- MTX:** Metotrexate
- NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- NYHA:** New York Heart Association
- PG:** Prostoglandin
- RA :** Romatoid artrit
- RANKL:** Reseptör aktivatör nükleer faktör B ligand
- RF:** Romatoid faktör
- SSZ:** Sulfasalazin
- SVES:** Supra ventriküler ekstrasistol
- TNF:** Tümör nekrozis faktör
- VES:** Ventriküler ekstrasistol

ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda Kardiak Tutulumun Noninvaziv Elektrofizyolojik Parametrelerle Değerlendirilmesi (24 Saatlik Holter Monitorizasyonu Bulguları)

Giriş ve Amaç: Romatoid artrit (RA)'te hem hastalığa ve hem de kullanılan ilaçlara bağlı olarak kalp tutulumu olabilmekte ve çoğunlukla sessiz seyretmektedir. Bu çalışmanın amacı, RA'li hastalarda kalbin elektrofizyolojik parametrelerini 24 saatlik Holter elektrokardiografi izlemiyle değerlendirerek kardiak etkilenimin varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Hastanesinin Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalı Romatizmal Hastalıklar polikliniğine başvuran 49 RA'li hasta ve 28 sağlıklı birey üzerinde yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen bireyler klinik ve laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildi ve 24 saatlik Holter elektrokardiografik monitorizasyonları yapıldı.

Bulgular: Minimal, maksimal ve ortama kalp hızları RA grubunda anlamlı derecede daha yüksek iken, ortalama RR, maksimum QT intervali, SDNN, SDANN ve HRV indeksi parametreleri ise RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$). ESH ile düzeltilmiş QT dispersiyonu arasında anlamlı negatif ilişki ($p<0.05$). Diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle QT ve KHD bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuçlar: RA'li hastalarda QT dispersiyonu ve KHD gibi parametrelerin, bu hastalarda geleneksel risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi ve ani kardiyak ölüm riskinin öngörülmesinde ılımlı bir rolü olabileceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Holter elektrokardiografi, QT dispersiyonu, Kalp hızı değişkenliği

SUMMARY

Assessment of Cardiac Involvement by Non-Invasive Electrophysiological Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis (24-Hour Holter Monitoring Findings)

Background and Aim: Cardiac involvement occurred due to the disease itself and secondary to the used drugs, and commonly develops silent in rheumatoid arthritis (RA). The aim of present study was to investigate cardiac electrophysiological parameters by 24-hour electrocardiographic Holter monitoring to assess cardiac involvement.

Materials and Method: This study was carried out on 49 patients with RA and 28 healthy subjects who applied to out-patient clinic of Rheumatic Disease of Department of Physical Medicine and Rehabilitation of Dicle University Hospital. Clinical and laboratory parameters of the subjects were assessed and 24-hour electrocardiographic Holter monitoring was performed.

Results: Minimum, maximum and mean heart rate were significantly higher, while Mean RR, maximum QT interval, SDNN, SDANN and HRV index parameters were significantly lower in patients with RA compared to healthy controls ($p < 0.05$). There were significant negative association between erythrocyte sedimentation rate and corrected QT dispersion ($p < 0.05$). There were no any other association between other clinical and laboratory parameters and QT and heart rate variability (HRV) findings.

Conclusion: There is modest role of QT dispersion and HRV parameters in assessment of cardiovascular risk and prediction of sudden cardiac death risk in addition to the traditional risk factors in patients with RA.

Key words: Rheumatoid arthritis, Holter electrocardiography, QT dispersion, Heart rate variability

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) primer olarak sinovial eklemleri etkileyen, bununla birlikte eklem dışı doku ve organları da tutabilen, etiyojisi henüz tam olarak belirlenememiş, patogeneğinde immünolojik reaksiyonların rol oynadığı; kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Hastalık sinovyal eklemleri simetrik olarak etkileyerek kıkırdak ve kemik hasarına yol açar (1).

RA eklemlerde ve organlarda yaptığı hasarlar sonucu yol açtığı fonksiyon kaybı, sosyal ve psikolojik problemler nedeniyle ülkemizde de önemli hastalıklar grubuna girmektedir.

Bir immün sistem hastalığı olan romatoid artritte gerek hastalığın kendisi, gerekse tedavide kullanılan ajanların yan etkisine bağılı olarak hemen hemen her organda hasar oluşabilmektedir. Eklem dışı bulgular sessiz olabilmekte, bunun yanında morbidite ve mortalitenin esas nedeni olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Sık görülen eklem dışı başlıca bulgular; romatoid nodüller, hematolojik, kardiyak, nörolojik tutulum, akciğer ve göz bulguları, vaskülit, Felty Sendromu ve amiloidozdur (2).

Romatoid artritte kalp tutulumu nispeten sıktır. Perikardit, miyokardit, endokardiyal inflamasyon, iletim defektleri, koroner arterit, granülamatöz aortit veya kapak hastalığı oluşturabildiğı başlıca kardiyak bulgulardır(3). Kalp tutulumunun değerlendirilmesinde elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ilk başvuru, ucuz ve yaygın kullanılan yöntemlerdir. 24 saatlik holter elektrokardiyografi, kalbin bir günlük elektriksel aktivitesinin kayıt altına alan ve gün boyunca kalpte ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirme imkanı sağlayan bir yöntemdir.

Biz bu çalışmamızda, RA’te kardiyak tutulumu kardiyak elektrofizyolojik parametrelerle değerlendirmek amacıyla 24 saatlik holter elektrokardiyografi monitorizasyon bulguları açısından değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT (RA)

Romatoid artrit çok sayıda sinovial eklemi etkileyen, etiyolojisi henüz tam olarak belirlenememiş, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalık sinovial eklemleri simetrik olarak etkileyerek kıkırdak ve kemik hasarına yol açmasının yanında eklem dışı sistemleri de etkileyebilmektedir. Oluşan kemik ve eklem hasarı ve ekstraartiküler tutulum nedeniyle ortaya çıkan işgücü kayıpları, hem etkilenen birey hem de toplum için önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm dünya popülasyonunda ortalama prevalansı %0,5–1, insidansı ise yılda 10000’de 2–5’tir. RA’lı olgularda yaşam beklentisi 3–10 yıl kadar azalmıştır (5). Türkiye’de RA prevalansını araştıran çalışmalar az olmakla birlikte nispeten daha düşük sonuçlar bulunmuştur. 1968 yılında İstanbul’da yapılan bir çalışmada RA prevalansı %0.22 bulunmuştur (6). Diğer çalışmalarında RA prevalansı İzmir bölgesinde %0.49 (7), Antalya bölgesinde ise %0.38 olarak tespit edilmiştir (8).

2.1.2. Risk Faktörleri

RA etiyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Genetik Faktörler: RA sıklığının etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermesi, aynı ailenin bireyleri arasında ve ikizlerde toplumdaki diğer bireylere göre daha sık görülmesi hastalığın genetikle olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Monozigot ikizlerden biri hastalığa yakalandığında, diğerinde de görülme oranı yüzde 30 ile 50 arasındadır. Çift yumurta ikizlerinde ise bu oran yüzde 5 civarındadır (9). Ayrıca, hastalık için yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden bireylerin hastalık geliştirme riskini gittikleri bölgelere taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu bulgular, hastalıkta genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (9,10).

İnsan Lökosit Antijen (HLA, human leukocyte antigen) bölgesi oldukça heterojen bir bölgedir ve birçok otoimmün hastalık ile bu bölgedeki değişiklikler arasında ilişki vardır. Romatoid artrite genetik yatkınlığın %30-50'sinden insan lökosit antijen (HLA) bölgesi sorumludur. HLA-DR4 haplotipi burada rol alan major haplotiptir. HLA-DR4 RA'lı hastaların %70'inde bulunurken kontrollerde bu oran %30 dur. RA'e yatkınlık ve şiddet DR lokuslarının beta zincirlerinin değişken bölgelerindeki 70'den 74'e kadar olan aminoasitlerle ilişkilidir(11).

HLA-DR2, HLA-DR5, HLA-DR7 gibi belirli HLA-DR allalleri romatoid artrit gelişimine karşı koruyucu olabilmektedir. HLA-DQ allelleri ise RA ya yatkınlığı arttırmaktadır (12). Kortikotropin salgılatıcı hormon, östrojen sentetaz, interferon-gama, protein tirozin fosfataz ve TNF gibi bazı sitokinler ve peptidil arginin transaminaz gibi bazı enzimleri kodlayan genlerdeki değişiklikler ile RA gelişimi arasında ilişkiler bulunmuştur (13).

Cinsiyet ve Hormonal Faktörler: Çoğu çalışmada kadın erkek oranı 2-3'e 1'dir. Asya Hintlilerinde oran 9:1, beyaz ırkta 2:1'dir (14). Hastalığın kadınlarda fazla görülmesi, özellikle gebelik süresince remisyona girmesi ve postpartum dönemde aktive olması, oral kontraseptiflerin yaygın olarak kullanıldığı yıllarda sıklığının azalması gibi gözlemler cinsiyetin ve hormonal faktörlerin etkisini göstermektedir (15). Kortizol ve melatonin hormonlarının ritmik sekresyonlarındaki bozulmanın hastalığın etyolojisinde ve şiddetinde etkili olabileceğine gösteren bazı kanıtlar vardır (16).

Enfeksiyon Ajanları : RA'nın genetik olarak yatkın bir kişide enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği düşünülmüştür. Mikobakteriler, streptokoklar, mikoplazmalar, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, Epstein- Barr virüs (EBV), Parvovirüs B 19 en çok üzerinde durulan mikroorganizmalardır (17). EBV'nin B lenfositlerin poliklonal bir uyarıcısı olması, RA'lı olguların boğaz sürüntülerinde yüksek derecede EBV cisimciklerinin bulunması ve RA'lı olguların serumlarında EBV antijenlerine karşı yüksek oranda antikor olması EBV'nin RA etyolojisinde rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (18-20). Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu, mikrobiyal

yapıların, sinovyal dokularda birikerek kronik inflamasyon oluşturmaları, mikroorganizmanın yada mikroorganizmaya yanıtın eklem bütünlüğünü bozarak immün yanıt oluşturmaları olasılıklar arasındadır. Bir diğer olasılık mikroorganizmanın moleküler benzerliğinden dolayı eklem içinde çapraz reaksiyon veren belirteçlerin eksprese edilmesiyle oluşan mekanizmadır (12).

Diğer Faktörler: Sigara ve kahve tüketimi ile romatoid faktör (RF) gelişimi arasında ilişki bulunmuş, sigara tüketiminin hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (16). Zeytinyağı, balık yağı ve sebze tüketiminin RA gelişiminde koruyucu olduğu rapor edilmiştir. Balık yağı ve zeytinyağında bol miktarda bulunan omega 3 yağ asitlerinin yangı önleyici ve antioksidan etkileri vardır (21). C vitamininin RA'ye karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (22). RA'lı hastaların çok azında glukoz –6- fosfat izomeraza karşı oluşan antikorlar artrit tablosuna yol açmıştır, ancak bu durum RA için spesifik değildir (23). Granit işçilerinde, balık endüstrisinde çalışanlarda, silikaya maruz kalanlarda RA riskinin arttığı görülmüştür (24).

2.1.3. Patoloji ve Patogenez

RA'daki patolojik değişikliklerin temelini sinovial doku enflamasyonu oluşturur. RA patofizyolojisinin merkezinde, belirgin anjiyogenezis, sellüler hiperplazi, inflamatuvar lökositlerin sinovyal dokuya göçü, hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, sitokinlerin ekspresyonunda değişikliklerle karakterize bir inflame sinovyum vardır. Hastalığın ilk haftasında sinovyum değişikliğe uğrar ve doku ödemi ve fibrin depozitleri sonucunda klinik olarak eklem şişliği ve ağrı ortaya çıkar. Kısa süre içinde sinovial hücrelerde hiperplazi gelişmeye başlar. Geç dönemde sinovial hipertrofi, pannus dokusu oluşumu ve kemik hasarı gelişir (25,26).

Hastalığı başlatan olaylar bilinmemektedir. Antijen bağımlı T lenfosit aktivasyonu muhtemelen ilk patolojik olaydır. Antijen spesifik ve çoğunluğu CD4 pozitif olan T lenfositleri, tip A sinoviosit, makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler gibi DR pozitif hücreler tarafından kendilerine sunulan ve bugün için bilinmeyen antijenler ile aktive olmaktadır. Hastalığın patogenezinde nötrofiller, fibroblastlar, sinovial hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi immün sistemin birçok hücresi rol

almaktadır. Kompleman proteinleri, sitokinler ve metalloproteinazlar hastalığın farklı evrelerinde rol alırlar ve kemik hasarının gelişmesine katkı sağlarlar (27).

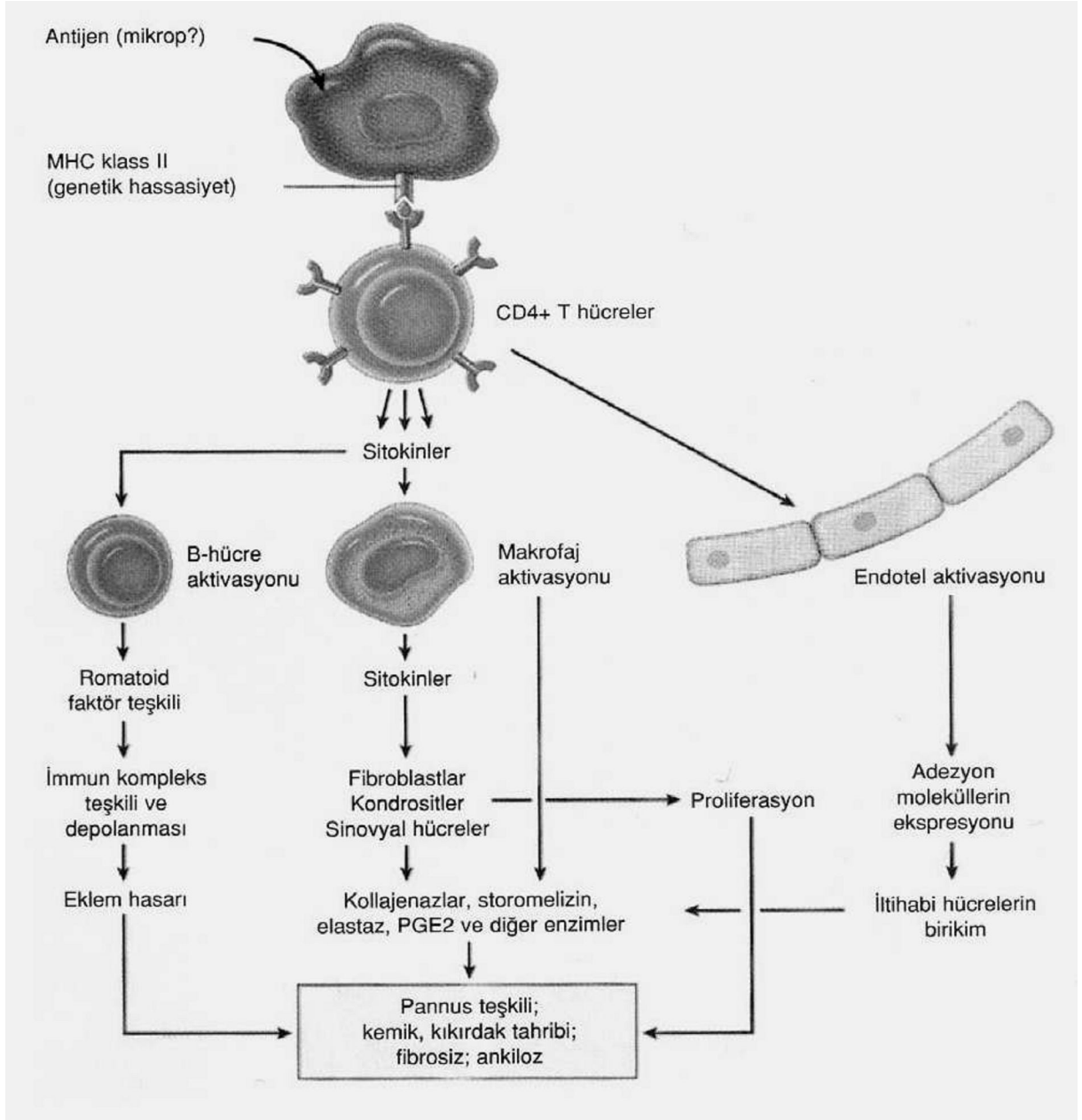
Sinovyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikleri; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu karakteristiktir. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositleri olmakla birlikte romatoid sinovit aynı zamanda değişken sayıda B hücrelerinin ve antikor oluşturan plazma hücrelerinin ve artmış aktive mast hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. B lenfositlerinin fonksiyonu antijen sunumu yanında, tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi yangı başlatıcı sitokinlerin sekresyonu, immün komplekslerin yerel olarak oluşmasına yol açan hem poliklonal immünglobulin hem de RF ve citrullinated peptit (anti-CCP) otoantikoru üretimi ve T lenfositlerin aktivasyonunu sağlayarak yangısal sürece katkı sağlamaktır (28, 29). RA patogenezinde RF'nin rolü de vardır. Hastalık aktivitesi ve ciddiyetinin RF seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Mast hücreleri de TNF- α ve interlökin (IL)-1 β aracılığıyla aktive olurlar ve hücre granüllerin içeriğinin serbest kalması ile lokal enflamasyona katkıda bulunurlar(31).

Sitokinler, immün cevapta rol alan hücrelerin intersellüler iletişimine yardım eden çözünebilir proteinler olup hücre bölünmesini, farklılaşmasını ve kemotaksisini etkiler ve birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olayda rol alırlar. TNF- α , IL-1, IL-8, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, IL-4, IL-17, IFN- γ , granülosit-makrofaj kloni stimulan faktör (GM-CSF), makrofaj kloni stimulan faktör (M-CSF,) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) romatoid sinoviumda tespit edilen en önemli sitokin ve büyüme faktörleridir. Makrofaj ve fibroblast benzeri sinovial hücreler tarafından üretilen bu sitokinler sinovial inflamasyonun genişlemesine katkıda bulunurlar. Sinovial makrofajlardan üretilen ve hastalığın patogenezinde rol oynayan en önemli proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF- α 'dir. Bu sitokinler fibroblast proliferasyonuna, IL-6, GM-CSF, IL-8 gibi diğer sitokinlerin salınmasına ve eklem hasarı ile sonuçlanan enzimlerin sentezinin uyarılmasına neden olur. Üretilen bu sitokinler makrofajların daha

da aktive olmasına ve daha fazla sitokin salınımına neden olur. Makrofaj ve sinovial fibroblastlar arasındaki bu sitokin trafiği sinovial enflamasyonun kalıcı olması ile sonuçlanır. TNF- α , bu sitokinler arasında iletişimi sağlayan ana sitokindir, hem sinovial doku da hem de sinovial sıvıda bol miktarda bulunur. Sinovial dokuda bulunan sitokinler, sinovial dokuda transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu uyarır ve hücre içi uyarıcı yolları aktive ederler (26,32).

Matriks Metalloproteinazlar (MMP), normal ve patolojik dokuların yenilenmesinde rol alan çinkoya bağımlı hücre dışı proteolitik enzimlerdir. RA'daki geri dönüşümsüz kırık ve kemik hasarında önemli rol oynarlar. RA'da proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki denge eklem yıkımına neden olan proteinazlar lehine bozulmuştur. MMP'lerin kırık ve kemiğin matriks yapısını yıkma özellikleri vardır. MMP'ler (kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin) kırık yıkımında rol alan önemli yıkıcı enzimlerdir. Kollajenaz (MMP-1), tip II kollajenin üçlü heliks yapısını bozar. Stromelizin proteoglikanları yıkar ve latent kollajenazları aktive eder. Jelatinazlar, kollajenazlar tarafından ayrılmış olan kollajen yapısını yıkarlar. Hastalığın tedavisinde kullanılan metotreksat ve leflunomid MMP'lerin seviyesini azaltmaktadır. Bu etkinin doku hasarının engellenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (33). MMP'lere ek olarak, kondrositlerden IL-1, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin(PG) E2 yapımı uyarılır. IL-1 aynı anda başlıca tip II kollajen olmak üzere diğer kollajen yapıları ve büyük proteoglikan moleküllerinin de yapımını azaltır. IL-6 varlığının IL-1'in proteoglikan sentezini azaltması için gerekli olduğu gösterilmiştir ve bu da IL-6'nın kırık yıkımında bir ko-faktör olarak rol oynadığına işaret etmektedir. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken IL-8 veya T hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, enflamatuar cevabın oluşmasında etkili olurlar. Romatoid artritte enflamasyon, enflamatuar sitokinler aracılığıyla osteoklastik kemik yıkımını da artırır. Enflamasyon, osteoklastların periferik kandan gelmelerini, maturasyon hızlarını ve aktivite seviyelerini artırır. Osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerden Reseptör Aktivator Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), IL-1, ve TNF- α romatoid sinoviyumda bulunmuştur. IL-1 osteoklastların aktivasyonunu ve TNF- α erken

osteoklast öncüllerinin farklılaşmasında ve uyarılmasında da rol alır. RANKL osteoklastik farklılaşmada önemli role sahiptir. IL-1 ve TNF- α , RANKL üretimini artırır. Romatoid sinovyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri RANKL sentezlerler ve bu şekilde osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini artırırlar (34-36)(Resim 1).



Resim 1: Romatoid artritin immunopatogenezi (37).

2.1.4. Klinik Bulgular

RA kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülür. En sık 35-50 yaşlarda başlar. Hastalık olguların % 60-70'inde yavaş ve sinsi olarak başlayarak sinovit belirgin hale gelene kadar halsizlik, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük ve hafif kas iskelet sistemi belirtileri olur. Bu dönem aylarca devam edebilir ve tanıyı güçleştirir (12). Sabah tutukluğu, ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu olabilir ve sebebi uyku esnasında inflame dokular arasında ödemin artışıdır. Kas ve eklemlerin birlikte çalışmasıyla ödem ve inflamasyon ürünleri lenfatik ve venöz drenajla absorbe olarak dolaşıma döner ve sabah tutukluğu ortadan kalkar.

Eklemler Bulguları

Hastalık tüm sinovial eklemleri etkileyebilmekle birlikte en çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), el bilekleri ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemler gelir (%70–90). Dizler, dirsekler ve metatarsofalangeal eklemler de %60'ların üzerinde bir oranla olaya katılır. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle servikal C1 ve C2 %40–50 oranında tutulur. Hastalıkta en sık görülen semptomlar periferik eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah tutukluğudur. Erken dönemde MKF ve PİF eklemlerinde genellikle simetrik olan füziform şişlikler olur. Distal interfalangial (DİF) eklemler çok nadir tutulur. El bileğinde şiddetli fleksör tenosinovitte median sinir sıkışabilir (Karpal tünel sendromu). Geç dönemde PİF eklemlerdeki hiperfleksiyon ve DİF eklemlerdeki hiperekstensiyon nedeniyle oluşan düğme iliği (Boutonniere) deformiteleri ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PİF eklemlerin ekstensiyonu ile birlikte DIF eklemlerin fleksiyonu nedeniyle oluşan kuğu boynu deformiteleri görülebilir. Bu dönemde, ligaman yapılarının zayıflaması ve stabilizasyon fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak MKF eklemlerde ulnar deviasyon gelişir ve MKF eklemlerde subluksasyonlar görülebilir (19,38-40).

Diz ve dirseklerde bilateral sinovit ve efüzyon nedeniyle ağrı ve hareket kısıtlılığı sık gelişir. RA'lı hastaların % 20-30'unda ortaya çıkan romatoid nodüller daha çok ekstansör yüzeylerde ve en çok olekranon ve proksimal ulnada bulunur. Kalça

eklemlerinin tutulumu nadir değildir, yürüme güçlüğü ve rotasyonda ağrıya neden olur. Kalça eklemleri tedavide kullanılan steroidlere bağlı olarak gelişen osteonekroz nedeniyle de etkilenebilir(38,41).

Temporomandibuler ve krikoaritenoid eklem tutulumları olabilir. Temporomandibuler eklem tutulumu nedeniyle eklemde hassasiyet ve hareketle ağrı mevcuttur. Krikoaritenoid eklem tutulumu nedeniyle ise konuşma ve yutkunma sırasında dolgunluk, nadiren solunum güçlüğü gelişebilir. RA'da atlantoaksiyel eklem en çok etkilenen vertebral eklemdir. Hareketle artan boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısına neden olur. Erozyon oluşumu ne ligaman yetersizlikleri sonucu gelişen subluksasyonlar odontoid çıkıntının medulla spinalise bası yapmasına neden olabilir (38).

Eklem Dışı Bulgular

Eklem dışı bulgular RA'lı hastaların yaklaşık %40'ında görülür ve genel olarak eklem dışı tutulumların sayısı ve şiddeti, hastalığın süre ve ciddiyetine göre değişir. Eklem dışı bulgular seropozitif olan hastalarda daha sıktır. Bu hastalarda mortalite belirgin olarak artmıştır.

Deri ve deri altı doku: RA'da en sık görülen ve en iyi bilinen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir. RA'lı hastaların % 20-30'unda ortaya çıkan romatoid nodüller daha çok dirsek ekstansör yüzü, el sırtı, saçlı derinin oksipital bölgesi ve aşil tendonu gibi basınca daha fazla maruz kalan bölgelerde görülen cilt altı nodülleridir. Genellikle RF pozitif hastalarda görülür. Akciğer, kalp, larenks, sklera ve santral sinir sistemi gibi bir çok iç organda da gelişebilir (42). Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür ve hatta kaybolabilirler (39). Ancak, metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile bilinmeyen bir nedenle nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir (43). RA'da deri atrofisi, palmar eritem, raynaud fenomeni, özellikle juvenil RA'da raş görülebilir (41).

Tendon, tendon kılıfları ve bursalar: RA'da tendon ve tendon çevresi sinovial kılıf ve bursalarda iltihabi hücre infiltrasyonu, tendonda kalınlaşma, fibrinoid

değişiklik, ve fibrozis olabilir. Eklem ve çevresi yapılarında ağrılı veya ağrısız şişlikler, krepitasyon, nodül oluşumu, tetik parmak ve tendon kopmaları oluşabilir. El bileğinde parmak fleksör tendon kılıflarının tutulması karpal tunel sendromuna yol açabilir. Popliteal bölgede semimembranöz bursanın iltihabı sonucu Baker kisti ortaya çıkabilir. Baker kistinin yırtılması sonucu psödotromboflebit tablosu oluşabilir (44).

Akciğer tutulumu: RA'da krikaritenoid artrit, plevral hastalık, intertisyel fibrozis, nodüler akciğer (AC) hastalığı, bronşiolitis, pulmoner hipertansiyonla birlikte arteritis ve küçük hava yolları hastalığı gibi AC patolojileri gelişebilmektedir. AC patolojisi hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Plevral tutulum en çok görülen tutulumdur, plörezi, genellikle asemptomatiktir, otopsi serilerinde hastaların %50 sinde görülür. Parankim tutulumu nodüller ya da interstitiel fibrosiz şeklindedir. İnterstitiel fibrosiz geç dönemde gelişen, sigara içen ve RF pozitif bireylerde daha fazla görülen bir bulgudur. Bazen metotreksatın yan etkisi olarak da gelişebilir. Akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekillerine örnek olarak, hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan Sendromu ve romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir ve ağır prognozlu izole pulmoner arterit sayılabilir. RA'da kullanılan metotreksat, leflunomid, parenteral altın ve D-penisilamin gibi ilaçlar da AC'de çeşitli patolojilere yol açabilmektedir(3,26,39,45).

Böbrek tutulumu: Böbrek tutulumu nadirdir; bazen hafif seyirli membranöz glomerulonefrit ve amiloidoz gelişimi şeklindedir. Asıl böbrek bozuklukları, hastalığın kendisinden daha çok tedavide kullanılan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, D-penisilamin ve siklosporin-A gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir (3,45).

Hematolojik tutulum: RA'da anemi, lökopeni ve trombositopeni/trombositoz görülebilir. RA'da anemi değişik sebeplere bağlı olarak birden fazla nedene bağlı olabilir. Genellikle normokrom, normositer bir anemi görülür. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir. Ayrıca proinflamatuvar

sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'da anemi gelişmesi üzerinden önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Lökopeni, hastalığa sıkça eşlik eden sekonder Sjögren Sendromu (sSS)'nin bir bulgusu olabileceği gibi Felty sendromunun bir belirtisi de olabilir. Hastalıkta genellikle akut faz yanıtı olarak trombositoz görülür. Kullanılan ilaçların kemik iliğini suprese ettiği durumlarda ve Felty sendromu varlığında trombositopeni görülür(3,46,47).

Göz tutulumu: Romatoid artrit hastaların yüzde 1'inden azında gözü tutar. *Keratoconjunctivitis sicca*, en sık görülen göz bulgusu olup tedavisi semptomatiktir. Episklerit, keratit, üveit (daha çok juvenil RA'da) görülebilecek diğer göz bulgularıdır. Globun perforasyonu ile sonuçlanan *scleromalacia perforans*, üst oblik kasın stenoza tenosinoviti sonucu diplopiye yol açan Brown sendromu nadir görülür (48). RA tedavisinde kullanılan steroidler katarakt ve glokoma, antimalaryal ilaçlar keratopati ve retinopatiye neden olabilir (45).

Nörolojik tutulum: Romatoid artritte en sık rastlanan nörolojik bulgu sinovial hipertrofiye bağlı gelişen tuzak nöropatileri olup bunlardan da en sık görüleni karpal tünel sendromudur. Bunun yanında periferik nöropati, servikal vertebra tutulumu ve vaskülitte bağlı olarak nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Servikal vertebra tutulumu en sık C1-C2 seviyesinde subluksasyon sonucu nörolojik belirtilere yol açar. Serebral vaskülit, dura ve koroid pleksusta yerleşik romatoid nodüller ve amiloidoza bağlı olarak inme, intraserebral kanama, ensefalopati ve menenjit gibi santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir (3,45,49).

Romatoid vaskülit: Ağır ve destrukatif eklem lezyonları olan, romatoid nodülleri bulunan, yüksek titrede RF'si pozitif olan RA'lı erkek hastalarda daha sık görülen bir tablodur (50). Küçük ve orta çaplı arterleri etkileyen, tırnak yataklarında kanamalar, parmak uçları ve bacaklarda ülserler, ciltte palpabl purpura, gastrointestinal sistem ve akciğerde kanamalara neden olan prognozu kötü olan bir komplikasyondur (38). Periferik nöropati, purpura-peteşi ve diğer ekstraartiküler bulguların varlığı romatoid vaskülitin klinik habercileri olarak bildirilmiştir. Küçük damar vaskülitidir. Romatoid vaskülit dolaşan immünkomplekslerin birikimine bağlı vasküler hasar sonucu

ortaya çıkar. Bu hastalarda serum kompleman düzeyleri düşüktür (3,45).

Felty Sendromu: Felty Sendromu %95’inde RF pozitif olan RA, splenomegali ve granülositopeni triadı olarak tanımlanır (51). Uzun süreli ve agresif seyirli hastalarda daha sık görülür. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır. HLA DR4 pozitifliği sıktır. Hodgkin dışı lenfoma görülme sıklığı artmıştır (52).

Amiloidoz: Batı ülkelerinde sekonder amiloidozisin en sık sebeplerinden biri RA’dır. RA’lılarda sıklığı %3-5’tir. Romatoid artritinin geç dönemlerinde ortaya çıkan sekonder amiloidoz böbrek, barsak, karaciğer, dalak ve kalp gibi tüm organları etkileyebilir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ve anti-TNF tedavi rejimleri ile amiloidoz görülme sıklığı azalmıştır (53).

Karaciğer: Romatoid artritinin aktif dönemlerinde transaminaz ve alkalen fosfataz yüksek bulunabilir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı olarak karaciğer enzimleri yükselebilir. Nodüler rejeneratif hiperplazi ve portal fibroz gibi karaciğer patolojileri de görülebilir (45).

Böbrek: Böbrekler RA’da direkt olarak nadiren tutulur; daha çok sekonder bir etkilendirilme mevcuttur. Bazen hafif seyirli membranöz glomerulonefrit görülebilir. Asıl böbrek bozuklukları; sistemik amiloidoz ve tedavide kullanılan altın, D-penisilamin, NSAİİ ve siklosporin-A gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir (3).

Romatoid artritte kalp tutulumu ayrı başlık altında ayrıntılı anlatılacaktır.

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artritte spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Ancak bazı laboratuvar testleri tanı koyma, hastalık aktivitesinin izlenmesi, prognoz ve uygulanacak tedavide yol göstericidir. Hastaların %70-80’inin serumunda saptanabilen RF tanı kriterleri içine alınan tek laboratuvar testidir. RF, immunglobulin G’nin Fc kısmına karşı oluşan çoğunlukla IgM yapısında daha az sıklıkla da IgG ve IgA yapısında olan bir otoantikordur. RF, hastalığa özgü olmayıp sağlıklı kişilerin %5’inde bulunur ve bu oran yaş ile artar. Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, subakut bakteriyel

endokardit, tüberküloz, sifiliz, lepra, sarkoidoz, süregen karaciğer hastalığı, interstisyel pulmoner fibrozis, enfeksiyöz mononükleoz ve sıtma gibi hastalıklarda da RF pozitifliği olabilir. RF, tanının kullanılması yanı sıra hastalığın prognozunun belirlenmesinde de yardımcıdır. RF pozitif olan hastalarda prognoz daha kötüdür, eklem dışı tutulumlar ve eklem hasarı daha fazladır. IgA yapısında RF pozitif olanlarda daha fazla kemik erozyonları gelişmektedir (47,54). Son yıllarda RA'lı hastaların çoğunda mevcut olan sitrüllin içeren proteinlere karşı antikolar (anti-CCP) saptanmıştır. Bu antikoların RA için duyarlılığı RF'ye benzer, özgünlüğü daha yüksektir. Anti-CCP antikoları, RA kliniği gelişmeden önce pozitifleştikleri için erken teşhiste, RA için özgün oldukları için ayırıcı tanıda, kötü prognozu gösterdikleri için de agresif tedavi gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde yardımcıdırlar (55). Anti-CCP'nin yüksek titrede pozitif olduğu kişilerde de hastalığın daha ağır seyrettiği ancak eklem dışı belirtiler ile daha zayıf ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). Başka bir çalışmada da Anti-CCP progresif eklem hasarı riski ile anlamlı ilişkili bulunmuş ancak anti-CCP ile eklem dışı bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (57). RA'da başka otoantikolarda tespit edilebilmektedir. Bunlar arasında antiperinükleer faktör (APF), antikeratin antikoları (AKA) ve antifillagrin antikoları sayılabilir. Romatoid artritli hastaların yaklaşık %60'ında Sjögren Sendromu ve vaskülit varlığı ile ilişki gösteren antinükleer antikor pozitifliği tespit edilebilir. Antinükleer antikor pozitifliği olanlarda RA daha ağır seyreder (58).

Sistemik bir inflamasyon durumunda salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile karaciğerden sentezlenen proteinlere "akut faz proteinleri" denir. Klinik olarak RA düşünülen bir olguda akut faz proteinlerinin yüksek olması hastalığın tanısını kuvvetlendirir, RA tanısı ile takip edilmekte olan bir hastada akut faz proteinlerinin yüksek bulunması hastalık aktivitesini yansıtır. Aktif hastalıkta karaciğer kökenli alkalin fosfataz yüksekliği, düşük albumin, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) yükselme, akut faz proteinlerinden özellikle C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde yükselme gözlenir (39).

Hastalığın aktivitesi ile ilişkili sıklıkla normokrom normositer anemi ve

trombositoz görülür (59). Hastalık aktivitesi veya steroid kullanımına bağlı lökositoz, Felty Sendromunda lökopeni görülür. Eozinofili ise genellikle şiddetli sistemik tutulumu gösterir (12). Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) vaskülitin eklendiği klinik durumların tanı ve tedavisinin takibi için yararlıdır (60).

RA'daki sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit karakteristrik özelliklerini göstermekle birlikte hastalığa özgül bir değeri yoktur. Sıvı genellikle bulanıktır. Polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu 5000- 50000/ mm³ arasında beyaz küre mevcuttur (12).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

Direkt grafiler hastalık tanısında ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde dekalsifikasyon ile birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. İlerleyen inflamasyon ile eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve erozif değişiklikler, subluksasyon ve eklemde ankiloz izlenebilir. Erozyonun ilk görüldüğü yerler, 2. ve 3. metakarp başlarının radial yüzü ile 3. PİF eklemi radial ve ulnar yüzüdür (61). Hastanın takibi açısından düzenli direkt grafi ile değerlendirme yapmak gereklidir

Direkt grafiler erken erozyonların izlenmesinde yetersizdir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) diğer radyolojik yöntemlere göre daha üstün kontrast rezolüsyon sağlama özelliğine sahiptir. Sinovitin değerlendirmesinde gadoliniumdietilen triaminepentasidik asit (Gd-DTPA) maddesi kullanılarak kontrastı daha belirgin hale getirmektedir. Gd- DTPA ile MRG bulgularının mikroskopik sinovit bulguları ile korele olduğu saptanmıştır. Ortalama 4 aydır RA tanısı alan hastalarda direkt grafilere yüzde 15 oranında erozyon saptanırken, MRG ile bu oranın yüzde 45 olduğu bildirilmiştir. MRG tedavinin takibinde de değerlidir (62,63).

Yapılan klinik çalışmalarda ultrasonografinin erozyonların tespit edilmesinde direkt grafiye göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (64). Sintigrafi de tanı ve tedavide

kullanılabilmektedir.

2.1.7. Tanı

RA'da tanı koydurucu tek bir değerlendirme parametresi yoktur. RA tanısı anemnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren kriterlere ve ayırıcı tanıya göre konulmaktadır. RF tanı kriterleri içine alınmış tek laboratuvar testidir. Spesifik laboratuvar testi olmaması nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı konulması güçtür ve kesin tanının konulması gecikebilir. Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) 1987 yılında RA'nın tanımlanması için yeniden gözden geçirilmiş kriterleri tanımladı (65).

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) RA sınıflandırma kriterleri Tablo-1'de sunulmuştur.

2.1.8. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

RA'da hastalığın şiddetinin ve başlanacak tedavinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için hastalık aktivitesinin ölçülmesi gerekmektedir. Hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde, klinik olarak hassas ve şiş eklem sayısı; laboratuvar olarak ESR ve/veya CRP gibi akut faz proteinlerinin serum seviyesindeki değişiklikler kullanılır.

RA hastalık aktivitesini ölçmek için birçok araç geliştirilmiştir, bunların her birinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Günümüzde en sık kullanılan Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve Avrupa Romatizma Savaş Derneği (EULAR) tarafından önerilen aktivite değerlendirme kriterleridir.

EULAR tarafından 44 eklem değerlendirildiği bir hastalık aktivite skoru (DAS= Disease Activity Score) geliştirilmiştir (66). Bu skorlamada 0-10 arasında bir sonuç elde edilir, sonucun <1.6 olması remisyon olarak kabul edilir. Kullanım kolaylığı sağlamak için değerlendirilen eklem sayısı 28'e düşürülerek DAS28 ölçütü geliştirilmiştir. DAS28 skorlamasında 28 eklemdaki şişlik ve hassasiyet, ESR değeri ve hastanın genel sağlık değerlendirmesi veya ağrı değerlendirmesi dikkate alınır. DAS28'in <2.6 olması remisyon, 2.6-3.2 hafif, 3.2-5.1 orta, >5.1 olması yüksek aktivitede hastalık olarak kabul edilir. Günlük klinik pratikte daha kullanışlı hale

Tablo-1: Romatoid Artritte Tanı Kriterleri*

	Kriterler	Tanımlamalar
1	Sabah sertliği	Maksimal iyileşmeden önce, eklem ve eklem çevresinde en az bir saat süreli sabah sertliği
2	En az 3 eklem grubunda artrit	En az üç eklem grubunda eş zamanlı, hekim tarafından gözlenen yumuşak dokuya ve sıvıya bağlı şişlik, ondört muhtemel eklem grubu (sağ ve sol) : PIF, MKF, el-bileği, diz, dirsek, ayak-bileği, MTF eklemler
3	El ekleminde artrit	El bileği, MKF ve PIF'den en az bir eklem grubunda şişlik
4	Simetrik artrit	Her iki vücut yarısındaki aynı eklem gruplarının eş zamanlı tutulması PIF, MKF ve MTF eklemlerde mutlak simetri olmaksızın bilateral tutulma kabul edilebilir.
5	Romatoid nodüller	Hekim tarafından kemiksel çıkıntılar veya ektansör yüzler üzerinde veya periartiküler bölgelerde gözlenen subkutan nodüller.
6	Serumda romatoid faktör (RF)	Normal kişilerin %5'inden azında pozitiflik gösteren bir yöntemle, serum RF'ün anormal miktarlarda olması
7	Radyografik değişiklikler	El ve bileği PA grafilerinde tipik değişiklikler. Tutulan eklem çevresinde erozyonlar veya eşit olmayan dekalsifikasyon içermelidir.

*Romatoid artrit tanısı için, yedi kriterden en az dördünün pozitif olması ve birden dörde kadar olan kriterlerin en az altı hafta görülmesi gerekir.

getirmek için DAS28 skoru modifiye edilerek basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI= Simplified Disease Activity Index) (67) ve klinik hastalık aktivite indeksi(CDAI= Clinical Disease Activity Index) (68) geliştirilmiştir. Romatoid artritte hastalık aktvitesinin değerlendirilmesinde kullanılan araçlar Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2 :Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan araçlar
(26)

		Hastalık aktivite eşikleri		
Araç	Puan aralığı	Düşük	Orta	Yüksek
28 Eklemlilik Hastalık Aktivite Skoru (DAS28)	0-9,4	$\leq 3,2$	$>3,2$ ve $\leq 5,1$	$> 5,1$
Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)	0,1-86,0	≤ 11	>11 ve ≤ 26	>26
Klinik Hastalık Aktivitesi İndeksi (CDAI)	0-76,0	≤ 10	>10 ve ≤ 22	>22
Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi İndeksi (RDAI)	0-10	$<2,2$	$\geq 2,2$ ve $\leq 4,9$	$>4,9$
PAS veya PASII	0-10	$<1,9$	$\geq 1,9$ ve $\leq 5,3$	$>5,3$
Rutin Değerlendirme Hasta İndeksi Verisi (RAPID)	0-30	<6	≥ 6 ve ≤ 12	>12

Hastaların eklemlerinde olan ağrıyı değerlendirmek için görsel ağrı skalası (VAS) kullanılır. On santimetrelilik çizelgede ‘‘0’’ hiç ağrının olmaması, ‘‘10’’ dayanılmaz şiddetli ağrıya karşılık gelir. Hastanın ve doktorun genel hastalık değerlendirmesinde de aynı çizelgeden yararlanılır. ‘‘0’’ hastalık aktif değil, ‘‘10’’ hastalık çok aktif olarak kabul edilir.

Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) en sık kullanılan metoddur (69). 8 farklı kategorideki 20 soru ile hastanın giyinme ve kişisel bakım, yatma-kalkma, yürüme ve merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet, yükseğe ve yere ulaşma, elle kavrama ve günlük aktivitelerini yaparken çektiği zorluklara göre ‘‘0’’ ile ‘‘3’’ arasında puan vererek değerlendirme yapılır.

2.1.9. Hastalığın Prognozu

RA’lı hastalarda prognozunun önceden belirlenmesi hastalığın heterojen yapısı

nedeniyle güçtür. Hastaların yaklaşık %30'unda ilk 1 yıl içinde, %70 'inde ise ilk 3 yıl içinde kemik erozyonları gelişmektedir. Tedaviye erken dönemde başlamanın yanında prognozun belirlenmesi ile hastalığın tedavisine kullanılacak temel etkili ilaçlara karar verilmesi ve gerektiğinde kombine tedavi verilmesi ile kemik hasarı ve sakatlık gelişiminin önlenmesi mümkündür (70,71).

Yüksek oranda poliartiküler tutulum, radyografik erozyon, RF ve/veya anti siklik sitrüllin peptid (anti-CCP) antikorların yüksek titrede pozitif olması, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve/veya CRP seviyesi varlığı, genç kadın cinsiyet, genotip (HLA-DR1B ortak epitop), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ – Health Assessment Questionnaire) skoruna göre daha kötü fiziksel işlevsellik ve sigara kullanımı RA'li hastada kötü prognoz göstergeleri olarak kabul edilmektedir. RF' ün IgM yapısında olması radyolojik hasar için oldukça yüksek risk getirmektedir. Ayrıca, RF pozitif hastalarda eklem dışı bulgular daha fazla görülmektedir (26,72).

2.1.10. ROMATOİD ARTRİTİN TEDAVİSİ

2.1.10.1. ROMATOİD ARTRİTTE İLAÇ TEDAVİSİ

RA'da tedavinin amacı; ağrı ve inflamasyonu baskılamak, hastalık progresyonunu ve deformite oluşumunu önlemek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. İlk iki yıl içinde eklem harabiyeti geliştiğinden ikinci basamak ilaçlara erken dönemde başlanması destrüktif tablonun önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR(NSAİİ)

En sık kullanılan ve hem aneljezik, hem de antiinflamatuvar yararlar sağlayan ilaç grubudur. Siklooksijenaz (COX) aktivitesini engelleyerek ağrı kesici, antiinflamatuvar ve ateş düşürücü etki gösterirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda COX-2'yi spesifik olarak inhibe eden koksiblerin kardiyovasküler olayların riskinde artış ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (73). En sık gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkar. Yaşlı, steroid kullanan, peptik ülser öyküsü olanlar risk altındadır. Bunlarda tedaviye proton pompa inhibitörlerinin veya misoprostolün eklenmesi uygun

olacaktır. NSAİİ'nin temel kimyasal sınıfları, başlıca NSAİİ, seçilmiş farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle birlikte Tablo-3'te sunulmuştur.

GLUKOKORTİKOİDLER

RA tedavisinde steroidlerin yeri ve rolü sürekli tartışılrsa da kısa süreli ve düşük dozda uygulanmasının hastalığın belirti ve bulgularında kesin bir azaltma yapacağı ve hastanın fonksiyonlarını düzeltebileceğini söylemek mümkündür (73). Bunun yanında hastalığı modifiye eden ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça önemlidir. Kortikosteroidler, mineral metabolizması ve kemik hücre fonksiyonlarına direkt etki ederek formasyonu azaltıp kemik kaybını artırırlar. Kortikosteroide bağlı osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde Ca-D vitamini ve bifosfonatlar kullanılır.

Glukokortikoidlerin pulse tedavi şeklinde verilmesi, inflamatuvar sürecin hızlı kontrolünü sağlar. 100mg-1gr dozlarda metilprednizolon ard arda üç gün uygulanır. Bu tarz uygulama, bazen 3-4 aya varan uzun süreli bir klinik yanıt sağlayabilir. Hipotalamik-pitüiter aks üzerine supressif etki yapmaz ve kemik metabolizmasını etkilemez. Sistemik medikal tedavi yangıyı azaltmaya yetmediği zaman eklem içi kortikosteroidler sıklıkla geçici semptomatik rahatlama sağlamaktadır (13). Oral kortikosteroid kullanan RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin kullanmayanlara göre %25 daha fazla olduğu bildirilmiştir (74).

HASTALIK MODİFİYE EDİCİ ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR (DMARD)

Hastalığın seyrini değiştiren veya yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar olarak da adlandırılan bu ilaçların başlıcaları metotreksat, altın bileşikler, D-penisilamin, antimalaryaller, sülfasalazin ve leflunomid gibi ilaçlardır. Bu ilaçların etkisi genellikle haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar. Klinik iyileşmenin yanında hastalık aktivitesinin serolojik kanıtlarında bir iyileşme ve kemik erozyonlarının ortaya çıkmasını yavaşlatmada da etkin olabileceklerini gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır. Günümüzde

Tablo-3: NSAİİ'nin temel kimyasal sınıfları, seçilmiş başlıca NSAİİ'nin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri (75)

Kimyasal sınıf Başlıca ilaçlar	Pik plazma konsantrasyon süresi (sa)	Yarılma ömrü (sa)	Doz rejimi	COX izoenzim sensitivitesi
Salisilatlar Aspirin Diflunisal	0.5-1 2-3	0.3 12	4-6 sa'te bir 8-12 sa'te bir	COX-1>COX-2 NA
Para-Aminofenol Aseteminofen	0.5-1	2	4 sa'te bir	COX-2>COX-1
Asetik Asit İndometazin Sulindak Etodolak	1.5 8(aktif met.) 1	2.5 13(aktif met.) 7	12 sa'te bir 12 sa'te bir 6-8 sa'te bir	COX-1>COX-2 NA COX-2>COX-1
Antranilik Asit Mefenamik Asit	2-4	3-4	6 sa'te bir	NA
Sulfonanlar Nimesulid	1-3	2-5	12 sa'te bir	COX-2>>COX-1
Heteroaril asetik Asit Diklofenak Ketolorak	2-3 0.5-1	1-2 5	8-12 sa'te bir 4-6 sa'te bir	COX-2>>COX-1 NA
Arilpropionik Asit İbuprofen Naproksen Ketoprofen	1-2 2 1-2	2 14 2	6-8 sa'te bir 12 sa'te bir 6-8 sa'te bir	COX-1>COX-2 COX-1>COX-2 NA
Enolik Asit Proksikam Meloksikam	3-5 5-10	45-50 15-20	Günde 1 kez Günde 1 kez	COX-1>COX-2 COX-2>COX-1
Alkanonlar Nebumeton	4-5	24	12-24 sa'te bir	COX-1= COX-2
COXİB Celecoxib Etirocoxib Lumiracoxib	2-3 2-3 2	11 15-22 3-6	12-24 sa'te bir Günde 1 kez 12-24 sa'te bir	COX-2>>COX-1 COX-2>>>COX-1 1 COX-2>>>COX-1 1

RA tedavisinde en fazla reçete edilen ‘‘gold standart’’ DMARD metotreksat (MTX)’tir. Bunun nedeni nispeten hastalığın progresyonunu hızlı ve etkin bir şekilde yavaşlatması, toksisitesinin diğer ilaçlara göre daha az olması ve hastaların tedavi uyumunun yüksek düzeyde olmasıdır (13). Metotreksatın RA’lı hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi de azalttığı bildirilmiştir (76).

Çoğu olguda MTX, kombinasyon tedavisinin temel yapıtaşı olarak görev yapmaktadır. Üçlü tedavi olarak verilen MTX, Sulfasalazin(SSZ) ve hidroksiklorokin, tek başına MTX’e göre daha etkilidir (1). Son yıllarda kullanılmaya başlanan TNF-alfa inhibitörlerinin, RA tedavisi için bugüne kadar elde olan en etkili tedaviler olduğu konusunda görüş birliği vardır. Biyolojik ajanların MTX gibi küçük moleküllü ajanlar ile kombinasyonunun şiddetli ve uzun süreli hastalığı olanlarda çok etkili olduğu ve hastalığın radyoğrafik ilerlemesini yavaşlattığı kanıtlanmıştır (77-8).

Antimalaryal ilaçlar (Klorokin, Hidroksiklorokin-HCQ) : Kötü prognostik özellikleri olmayan, düşük hastalık aktivitesi olan ve hastalık süresi ≤ 24 ay olan hastalar için ACR, HCQ monoterapisi önermiştir (72). Yan etkileri azdır. Yapılan çalışmalarda RA’da etkili olduğu kanıtlanmasına rağmen radyoğrafik ilerlemeyi durdurma yeteneği kuşkuludur. İlerleyici hastalığı olanlarda monoterapi olarak yetersizdir. Klorokin 250 mg/gün, HCQ ise 400 mg/gün dozunda kullanılır. 3-6 ay içinde etkisini gösterir. Yarılanma ömürleri 2-3 aydır ve vücuttan tamamen atılmaları 1-3 yıl sürebilir. Oral alınır, KC, dalak ve gözde birikirler. En önemli yan etkisi irreversibl toksik retinopati olup 6 ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, myopati, nöropati gibi yan etkileri vardır. Klorokin, HCQ’dan daha etkili görünmekle birlikte daha toksiktir.

Sulfasalazin: Salisilik asit ve sülfapiridinden sentezlenmiştir. Salisilata bağlı anti-inflamatuar etkisine ilave olarak immünmodülatör etkisi mevcuttur. Sıklıkla diğer DMARD’larla kombine kullanılır. Oral yolla 0,5 gr /gün ile başlanıp haftada bir 0,5 gr arttırılarak 2-3 gr/gün’e kadar çıkarılır. Etkisi 3-6 ayda ortaya çıkmakta, genellikle ılımlı ve ileri dönem RA hastalarında tercih edilir. Radyofik ilerlemeye etkisi HCQ’dan daha üstündür (79).

En çok görülen yan etkileri; dispepsi, bulantı-kusma, deri döküntüleri, karaciğer enzim yükselmeleri, nötropeni, hemoliz, methemoglobülinemi ve aplazidir. İlk üç ayda her ay, daha sonra 3 ayda bir hemogram ve karaciğer enzimleri bakılmalıdır. İlaç 6 aylık tedavi süresinde etkisiz ise kesilmelidir.

Metotreksat: Bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanarak folik asitin bu enzimle iletişimini keser. Sonuçta DNA sentezini bozar. İyi klinik etkinliği, düşük toksisite profili, kullanım kolaylığı, düşük fiyat ve öngörülebilir yararı nedeniyle en sık kullanılan DMARD'dır. Dozu 7,5-25 mg/hafta'dır. Klinik etkinliği 3-6 hafta sonra başlar. MTX klinik etkinliğine ek olarak tutulan eklemlerde yeni erozyonların ortaya çıkmasını geciktirir. MTX kombine kullanıldığında etkinliği artarken yan etkilerde artma görülmez.

En sık yan etkileri; halsizlik, bulantı, kusma, oral ülserler, kemik iliği supresyonu, hepatosellüler hasardır. Daha az rastlanan komplikasyonlar arasında interstisyel pnömoni ve fibrozis, nefrit ve nörokognitif bozukluk sayılabilir. Fırsatçı enfeksiyonlar nadiren görülür. Çoğu GİS yan etki folik asit kullanımı ile engellenbilir. MTX kullanan hasta hamilelik düşünüyorsa hamilelikten 3 ay önceden ilacı bırakmalıdır. Bu durum erkekler için de aynıdır. Emziren kadınlarda da kontrendikedir.

Leflunomid: Leflunomid, dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin nükleotidlerinin (üridin ve sitidin) de novo sentezini baskılar. Lenfositlerde bu enzim çok düşük olduğundan lenfositlerin çoğalmaları engellenir. Leflunomid semptom ve bulguların azaltılmasında ve radyografik ilerlemenin yavaşlatılmasında MTX'a benzer etkilere sahiptir(80). Bununla birlikte leflunomidi MTX'e kısmi yanıt veren veya intoleransı olan bireylerde düşünmek uygundur. Etkisi hızlı (6-8 haftada) başlar. MTX ile kombine kullanılabilir. Dozu 2-3 gün 100mg yükleme dozundan sonra 10-20 mg/gün idame dozudur. Hamilelikte kontrendikedir. Yan etkileri en sık diare, alopesi, deri döküntüleri ve KC enzimlerinde yükselmedir.

ALTIN TUZLARI, D- PENİSİLLAMİN

Günümüzde pek kullanılmamaktadır.

AZATIÖPİRİN, SİKLOSPÖRİN VE SİKLOFOSFAMİD

Azatiöpirin, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünsupresif ilaçlar RA tedavisinde etkindir, ancak çeşitli toksik yan etkileri vardır. Bazen romatoid vaskülit gibi eklem dışı hastalıklarda sitotoksik immünsupresif tedavi gereksiniminde kullanılabilirler. Azatioprinin toksisitesi nispeten düşük olduğundan kombinasyon tedavisinde de kullanılabilir.

BİYOLOJİK AJANLAR

Tümör Nekrozis Faktör Antagonistleri: TNF- α , RA'nın patogeneğinde major rol oynayan bir sitokin olduğu düşünülmektedir. Bu proinflatuar sitokin, romatoid artritte sinovit ve eklem harabiyetine yol açan çok sayıda işlevi tetiklemektedir. TNF, diğer proinflatuar sitokinlerin, metalloproteinazların ve adezyon moleküllerinin üretimini uyarır; hücre proliferasyonu ve apoptozu düzenler (81).

Geçtiğimiz yıllarda 3 TNF- α inhibitörü ilaç geliştirilmiş ve RA tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Bu ilaçlar; etanersept, ifliksimab ve adalimumab'tır. Her üç ilaç TNF'yi hücre zarındaki reseptörüne ulaşmadan bağlayıp inflamasyonu inhibe eder. İfliksimab ve adalimumab aynı zamanda hücre yüzeyindeki TNF'yi de bağlarlar.

Etanersept : Rekombinant teknoloji ile üretilmiş, bir insan IgG'sinin Fc parçasına eklenmiş, iki insan çözünür TNF reseptörü içeren füzyon proteindir. RA'da kullanılmak üzere onaylanan ilk TNF-Alfa inhibitörüdür. Hücre dışı TNF-Alfa yı bağlar. Haftada 2 gün 25 mg veya haftada bir 50 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Tedavinin başlangıcından sonra iki hafta içinde etkinlik belirtileri gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesiyle birlikte etkinliği kaybolur. MTX ile birlikte kullanımı ile radyolojik ilerlemeyi ciddi bir şekilde azaltmaktadır.

İfliksimab: İnsan ve fare kaynaklı TNF- α 'ya karşı kimerik monoklonal antikordur. 3 mg/kg intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Doz rejimi 0,2 ve 6. haftalarda, sonralarda ise 8 haftada bir infüzyonlar şeklindedir. Yarar sağlamazsa dozu yükseltilir veya doz aralığı kısaltılır. Beraberinde MTX verilmesiyle hem radyolojik ilerlemeyi

durudurur, hem de molekülün fare kısmına karşı oluşan antikor oluşumunu önemli oranda azaltır (82-3). Günümüzde MTX ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

Adalimumab: Tamamen insan kaynaklı TNF- α 'ya karşı IgG monoklonal antikorudur. İki haftada bir 40 mg subkutan enjeksiyon şeklinde verilir. Yetersiz yanıtta haftada bir verilir. MTX ile kombine kullanılmasıyla radyolojik ilerlemeyi yavaşlatıcı etkisi önemli oranda artmaktadır.

Bir TNF- α inhibitörü tedavisine başlamadan önce iyi bir fizik muayene yapılmalı ve başta tüberküloz (TB) olmak üzere enfeksiyon varlığı ve gelişimi riski dikkatlice değerlendirilmelidir. Purifiye protein derive (PPD) testi yapılmalı, 5 TU intradermal antijen verilmesi ve > 5mm endürasyon varlığı pozitif kabul edilerek profilaktik izoniazid tedavisi verilmelidir.

Anti TNF- α ilaçların genelde iyi tolere edildiği kabul edilmektedir. Nadiren multipl skleroz, optik nörit ve demiyelinizasyon yapabilir. Genellikle reversibldir. Demiyelinizan hastalık öyküsü olan veya nörolojik bulguları olan hastalarda kullanılmamalıdır. Enjeksiyon yeri reaksiyonları arasında yer alan ağrı, kaşıntı, eritem veya şişme subkutan uygulanan ajanlarda ortaya çıkabilen yan etkilerdir. Bunlar genellikle ilk iki ay içinde ortaya çıkar ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. TNF- α inhibitörlerinin kalp yetmezliği üzerine olumsuz etkileri vardır. NYHA (New York Heart Association) sınıf III-IV konjestif kalp yetmezliği (KY) olanlarda kullanılmamalıdır (84).

Anakinra: TNF gibi IL-1 de proinflamatuvar bir sitokindir ve kıkırdak, kemik ve efektör hücreler üzerinde çeşitli etkileri vardır. Bu etkiler RA'da sinovial inflamasyon, akut faz yanıtı ve osteoklast aracılı kemik destrüksiyonuna katkıda bulunur. Anakinra, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir ve RA'da hastalığın aktivite ve bulgularını etkin bir şekilde azaltmaktadır (81). Monoterapi veya metotreksat ile kombine kullanılabilir. Major yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. RA'da kullanımı günlük subkutan uygulama gerektirmesi nedeniyle sınırlıdır.

Rituximab: Elde edilen son veriler, T hücreleri yanında B lenfositlerinin de RA patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Rituximab, B lenfositlerinin

yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanarak B hücrelerinin tükenmesine yol açan monoklonal bir antikordur. Anti-TNF'ye refrakter RA tedavisinde FDA onayı almıştır. Metotreksat ve kortikostreoidlerle kombine kullanılmaktadır (85).

Abatasept: Sitokinlerin yanından T hücre kostimülasyonunun da RA'da inflamasyon ve eklem hasarına yol açan immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (86). Abatasept, Rekombinant bir CTLA4 Ig füzyon proteini olup selektif olarak CD80 ve CD 86'ya bağlanarak bu moleküllerin T hücreleri üzerindeki C28'in bu moleküllere bağlanmasını bloke eder Bu şekilde T hcre aktivasyonu ve sonrasında ortaya çıkan mekanizmalar baskılanır. Tek başına veya MTX ile birlikte verildiğinde anti-TNF ile yeterli yanıt alınamayan hastalar dahil olmak üzere aktif RA'lı hastaların klinik semptom ve bulgularında düzelme ve radyolojik ilerlemede yavaşlama sağlamaktadır. 10mg/kg dozunda 0, 15. gün ve daha sonra ayda bir ve genellikle 30 dakikayı aşan intravenöz enjeksiyon tarzında uygulanır. MTX veya diğer sentetik DMARD'larla birlikte kullanılır. Anti-TNF veya IL-1 inhibitörleriyle birlikte verilmemelidir. Şimdiye kadar bildirilmiş yan etkileri arasında nadir enjeksiyon yeri reaksiyonları ve düşük bir enfeksiyon oranıdır. Anti-TNF tedavisine yetersiz yanıt alınan hastalarda kullanılırlar (81,85).

Tocizilumab: İnterlökin-6 pluripotent bir sitokin olup RA patogeneğinde çok önemli aktiviteler olan T ve B lenfositlerini; makrofaj ve osteoklastları uyarır. Tocizilumab humanize bir ant-interlökin-6 reseptör antikoru olup RA tedavisinde yeni onay almış biyolojik ajanlardandır. Bir veya daha fazla anti TNF tedavisine cevap vermeyen orta ve ciddi aktiviteye sahip RA hastalarında kullanılması önerilmektedir. 4-8mg/kg dozunda 4 haftada bir monoterapi veya metotrexate ile kombine olarak kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı ve radyografik progresyonda anlamlı iyileşme sağlamıştır. Klinik yan etkileri arasında, baş ağrısı, deri erüpsiyonları, stomatit, ateş, anafilaktik reaksiyonlar, nötropeni, karaciğer enzimlerinde yükselme ve lipid profilinde değişikliklerdir(87).

2.1.10.2. KAPLICA TEDAVİSİ

RA'nın akut döneminde kaplica tedavisi kontrendikedir. Hastalığın subakut

döneminde ve hastalığın remisyona girdiği dönemde kaplıca kürü verilebilir. RA'li hastalarda kaplıca kürü olarak; tuzlu termal, akroterma, karbondioksit ve kükürtlü radyoaktif sular kullanılabilir. Kaplıca tedavisi ile birlikte su içi egzersizler rehabilitasyon tedavisinin bir parçası olarak uygulanabilir.

2.1.10.3. CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahinin amacı, ağrıyı azaltmak ve fonksiyonları eski haline getirmektir. Özellikle deformiteleri gelişmiş hastalarda ortopedik cerrahların tedavide önemli rolleri mevcuttur. Eklem füzyonu ve sinoviyektomi halen ortopedistlerin tedavi seçenekleri arasında yer almakla birlikte, eklem artroplastileri de yaygın kabul görmeye başlamıştır. Uzun süreli çalışmalar, sinovektominin, ağrı ve eklem hasarı kısa bir süre için yavaşlatmasına rağmen sonucu değiştirmediğini ve kıkırdak hasarına engel olamadığını göstermiştir(88).

2.1.11. Romatoid Artritte Remisyon Kriterleri

Amerikan Romatizma Birliği 1981'de RA'da klinik remisyon için öncül kriterler geliştirdi (89). Bu kriterlere göre, kesin RA tanısı almış bir hastada birbirini takip eden en az iki ay boyunca aşağıdaki kriterlerden en az 5'inin bulunması durumunda hasta remisyona girmiş demektir. Bu kriterler:

1. Sabah sertliğinin 15 dakikadan az olması.
2. Yorgunluk olmaması.
3. Eklem ağrısından yakınılmaması
4. Eklemde hassasiyet ya da hareketle ağrının olmaması.
5. Eklemde veya tendom kılıflarında, yumuşak doku şişliğinin olmaması.
6. Eritrosit sedimentasyon hızının, kadınlarda 30 mm /saat ve erkeklerde 20mm/saat'in altında olması .

2.1.12. ROMATOİD ARTRİTTE KARDİAK TUTULUM

Romatoid artritte kardiyovasküler sistem tutulumu sık olmakla birlikte ciddi klinik bulgular nadirdir. Kardiyak tutulum muhtemelen hastaların azalmış olan fiziksel

aktivitelerinden dolayı çoğunlukla klinik olarak sessiz seyretmektedir (90). Yapılan birçok çalışmada RA'da ölüm oranının artmış olduğu ve ölümlerin %35-50'sinden KVVH'nın sorumlu olduğu bildirilmiştir (91-95). RA'lı hastalarda KVVH riskinin 2,4 kat arttığı gözlenmiştir (96). RA'te kardiyak tutulum, vaskülit, nodül gelişimi, serozit, amiloidoz, valvulit ve fibrozis ve granüloamatöz proliferasyona bağlı olarak çeşitli şekillerde görülebilir. Ekokardiyografik gelişmeler, perikardit tanısını ve endokardiyal enflamasyonu daha kolay ve daha spesifik olarak göstermektedir. Myokardiyal biopsi vasküler kateterle yapılmaktadır ve myokarditin tanı ve klasifikasyonunda gelişmeler sağlanmıştır.

Perikardit: RA'in en sık görülen kardiyak bulgusudur. Genellikle yakınmaya neden olmaz (97). RA'lı hastaların rastgele EKG değerlendirmelerinde ve otopsi çalışmalarında, hastaların %11-50'inde perikardiyal bulgu saptanmıştır (98). Seropozitif, romatoid nodülü olan hastalarda daha sık görüldüğü, hastalık süresi ve aktivitesi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (99). Bilinen perikarditli hastalarda, göğüs ağrısı esas şikayet olmakla birlikte, periferik ödem ve ortopne de görülebilir. Göğüs grafileri genellikle kardiyomegali ve/veya plevral efüzyonları gösterir. Tanı en sık ve hastaların % 30'un da perikardial efüzyonun gösterildiği ekokardiyografi ile kesinleştirilir. Klinik seyri iyidir Genellikle RA'lı hastalar, kontrol altına alınca perikardit düzelir. Semptomatik hastalar, genellikle NSAİİ ve düşük doz steroid tedavisine yanıt verir. Konstriktif perikardit, uzun süren bir hastalık döneminden sonra ortaya çıkar. Bunlar genellikle ağır seropozitif olup ekstratiküller bulguların daha sık görüldüğü hastalardır. Başlıca bulguları ödem, dispne, göğüs ağrısı, pulsus paradoksus ve perikardial frotmandır. Tanı genellikle ekokardiyografi ile konur. Kardiyak kompresyon tanısı konulunca tedavi hemen her zaman operasyondur. Konstriktif perikardit sıklıkla fetaldir. Bundan dolayı erken cerrahi girişim gerekmektedir..

Myokardit : RA'te myokardiyal tutulum azdır ve genellikle yakınmasız, sistolik fonksiyona nazaran diyastolik fonksiyonu daha fazla bozan bir miyokardit şeklindedir. . RA'lı hastalarda miyokardiyal fibroze sekonder diyastolik disfonksiyon sıklığı %26 olarak bildirilmiştir (100). Vaskülitli olanlarda myokardit ve konjestif kalp yetmezliği

gözlenmiştir. Granülo-matoz gelişim, subkutan nodülleri anımsatmaktadır ve bu hastalık için spesifik olduğu düşünülmektedir. Myokardın, mononükleer hücreler tarafından diffüz infiltrasyonu, bütün myokardı tutmasına rağmen klinik bulgu vermeyebilir. Ayrıca ileti sistemini etkileyen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir (39). Atriyoventriküler nod ve ileti demetlerini besleyen damarların vaskülit ve miyokardiyal tutulumu; aritmi ve ileti defektlerine sebep olabilir (101). Bütün düzeylerde ileti blokları oluşabilir. Oluştuktan sonra genellikle antiinflatuar ve immünsupresif tedaviye cevap vermez (102). Komplet kalp bloğu RA'da nadir görülen bir komplikasyondur. Genellikle eroziv nodüler hastalığı olanlarda görülür (103). Sekonder amiloidoz romatoid hastalıkta nadir olmasına rağmen kardiyomiyopatiye ve ileti anomalilerine sebep olabilir (102).

Endokardit: Romatoid artrit endokardiyal tutulumuna da rastlanabilir. Endokardda daha çok subendokardiyal bölgede bağ dokusundaki nekrotik ve diğer lezyonlar nedeniyle bazen valvüler nodül vejetasyonlar görülebilir. Kapak tutulumu, ekokardiyografik inceleme ile hastaların %30 kadarında bildirilmiştir fakat genellikle hemodinamik bir bozukluğa yol açmaz (45). Kapak tutulumları sıklık sırasına göre mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapakta olmaktadır. Tutulum genellikle mitral ve aort yetmezliği şeklindedir; darlık nadir görülür (97,104). Endokardiyal tutulum diffüz olabilir, fakat nadiren klinik anlamı vardır. İnfektif endokardit beklenenin aksine, romatoid kapakçık hastalıklarında az görülen bir komplikasyondur (105).

Koroner arter hastalığı: RA'lı hastalar, koroner arter hastalığına bağlı anlamlı olarak daha fazla ölüm ve sakatlık riskine sahiptirler. Bunun nedenleri açık olmamakla beraber kronik inflamasyon, tedavide kullanılan bazı ilaçlar ve sedanter yaşam tarzı RA'lı hastalarda koroner arter hastalığı için risk faktörleridir (39). Ayrıca, koroner arterler romatoid vaskülitte bağlı olarak tutulabilir. Şiddetli RA ve aktif vaskülitli hastalarda, myokard enfarktüsü geliştiğinde, muhtemelen bu olayın nedeni büyük oranda koroner arterittir (106). Tutulum daha çok miyokard içindeki küçük arterlere sınırlı kaldığından koroner arterit nadiren ölüm ya da sakat kalmaya neden olmaktadır (97). Koroner arteritlerde, diğer vaskülit türlerinde olduğu gibi, siklofosfamid ve steroid

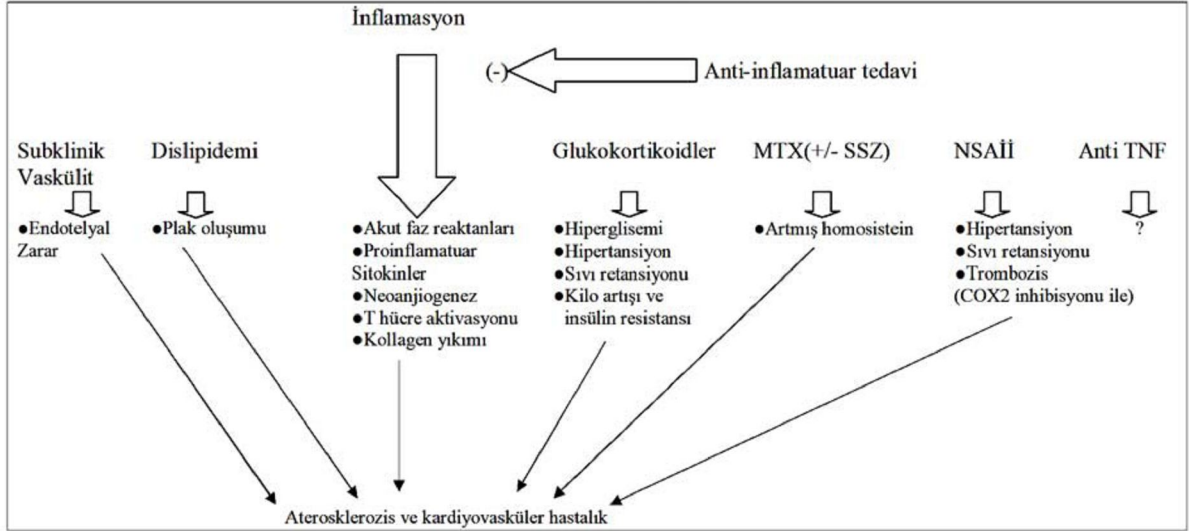
ile erken agresif tedavi, belirgin düzelme sağlayabilir. Bunun için koroner arterit konusunda oldukça şüpheli olmak gerekmektedir.

Kalp kapaklarının tutulumu: Hastaların % 30'unda, ekokardiografik inceleme sonucu çeşitli derecede kapak tutulumu vardır. Fakat hastalık, genellikle post-perikardiyal efüzyon, aort kökü anormallikleri ve kapaklarda kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar (107). Bunun yanında bazı hastalarda valvuler kapak yetmezliği gelişir. Özellikle mitral kapak tutulumu sık görülür. Yetmezlik, stenoza göre daha sık görülmektedir (108). Mitral kapakçığına ek olarak, diğer kapakçıklar da tutulabilir. Aort kapakçığı en sık tutulan ikinci kapaktır. Semptom oluşturabilecek kadar ileri derecede pulmoner ve triküspit kapak tutulumu çok az hastadan rapor edilmiştir. RA'te kapak lezyonları, kapak lifletlerini ve kapak ringlerini içermektedir ve bunlar patolojik olarak romatoid nodüllerle benzerlik gösterebilir. (109).

TNF- α RA'da hem sinoviyal inflamasyonda hem de endotel disfonksiyonunda kilit mediyatördür. Koroner arterlerindeki plak kompozisyonu ve sinovit patogenezi benzerlik göstermektedir. CRP ve sedimentasyon hızı RA'da aktivite göstergesi olarak kullanılmaktadır. CRP yüksekliğinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olması, ateroskleroz ve kronik inflamasyonun arasındaki ilişkiyi destekleyen bir kanıt olmuştur. Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ölçümünün gelişebilecek koroner kalp hastalığını göstermede öngördürücü değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı için 1 $\mu\text{g/ml}$ 'nin altındaki düzeyler düşük riski, 1-3 $\mu\text{g/ml}$ arasındaki düzeyler orta riski, 3 $\mu\text{g/ml}$ üzerindeki düzeyler yüksek riski göstermektedir (92). Romatoid artritte kullanılan NSAİİ ve kortikosteroid (KS)'ler hipertansiyon oluşumu veya kötüleşmesine neden olabilir. NSAİİ'ların ve özgün siklooksijenaz-2 engelleyicilerinin oluşturduğu antitrombotik etki KVH gelişiminde rol oynayabilir. KS'ler insülin direncini artırarak KVH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Uzun dönem steroid kullanımı olan hastalarda ateroskleroz gelişiminin hızlandığı gözlenmiştir (110). Öte yandan KS'lerin RA'de inflamasyon baskılayıcı etkisi göz önünde bulundurulduğunda KVH gelişimini de baskılayıcı etkisi olabileceği ve diğer olumsuz

etkilerini dengeleyebileceği düşünülebilir. MTX'ın RA'lı hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir ancak folik asid takviyesi yapılmayan MTX tedavisi homosistein düzeyinde yükselmeye neden olarak KVH riskini arttırmaktadır (26, 76).

Şekil 1'de RA gelişiminde rol oynayan muhtemel mekanizmalar görülmektedir.



Şekil 1. Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan muhtemel mekanizmalar (111)

UZUN SÜRELİ ELEKTROKARDİYOĞRAFİK KAYIT (HOLTER EKG)

Normal günlük aktiviteler sırasında hastalarda uzun EKG kaydı; aritminin sıklığının belirlenmesi, aritmi ile hastanın semptomları arasındaki ilişkinin saptanması ve kendiliğinden ortaya çıkan aritmide antiaritmik tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından en faydalı noninvaziv yöntemdir.(112) Örneğin, hastanın tipik semptomatik atağı sırasında normal sinüs ritminin kaydedilmesi, neden olarak kardiyak aritmeyi etkin şekilde dışlar. Bazı kayıt cihazları QRS, ST, T hatlarındaki değişiklikleri de belgeleyebilmektedir.

GEZİCİ EKG (HOLTER) KAYDI: Sürekli EKG bant kaydedicileri geleneksel Holter takibini temsil etmektedirler ve tipik olarak (analog band veya dijital kartlara) 24

saat iki veya üç kanal EKG kaydederler (113). Uzun süreli kayıtların yorumsal doğrulukları kullanılan sistemlere göre değişse de kayıt aracını tarayan cihazların çoğu klinik ihtiyaçları karşılamak için yeterince doğrudurlar. Sistemlerin hepsi potansiyel olarak hekimin gereksiminden daha fazla bilgi kaydedebilirler veya yok edebilirler. Önemli ektopik aktivite ataklarını, VT ve asistolik aralıkları kaydeden bu sistem, anormalliklerin yarısını saptasa bile hekim muhtemel ihtiyaç duyulan klinik bilginin tümünü edinir. Belirtiler ile EKG anormallikleri arasında zamansal bağlantıyı kurabilme bu tekniğin güçlü yanlarından biridir.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (KHD)

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi, alışılmış ve beklenen bir özelliktir. Hem temel kalp hızı hem de kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonus değişiklikleridir. Parasempatik (vagal) uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır (114). Kalbin otonomik kontrolü sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. Birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Bu da ölümcül ritm bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır (115). KHD parasempatik ve sempatik sistemin kalp üzerine olan etkilerini araştıran ve bu sayede kardiyovasküler olay veya ölüm riskini ortaya koymaya çalışan, yeni kullanıma giren bir otonomik testtir. KHD' nin klinikte başlıca kullanım alanları şunlardır;

1. Akut miyokard infarktüsü sonrası ani ölüm riskinin belirlenmesinde
2. Kardiyomiyopati ve kalp yetersizliğinde aritmik olayların belirlenmesinde
3. Spontan ventriküler ve atriyal aritmilerde KHD parametrelerinin değerlendirilmesi
4. Diyabetes mellitusu olan hastalarda otonomik nöropati tanısında

KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı frekans bağımlı, geometrik ve non lineer metodlar kullanılarak yapılabilmektedir. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen

ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatrial uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG’de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları KHD analizinde kullanılmaktadır. R-R aralıklarını belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. Bununla birlikte R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (116). Holterdeki veri işleme programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN)mR aralıkları, bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır. KHD ölçümü, zaman bağımlı metod ve frekans bağımlı metod olmak üzere iki ana yöntemle yapılır. Kalp hızı değişikliğini değerlendirmede en sık olarak;

1. Uzun dönemli zaman esaslı kalp hızı değişkenliği analizi
2. Kısa dönem frekans esaslı kalp hızı değişkenliği analizi yöntemleri kullanılır.

1- Zaman Esaslı Ölçümler: RR değişkenliğinin zaman esaslı ölçümü ile RR intervallerinin hem kısa dönem hem de uzun dönem değişiklikleri hakkında bilgi sağlanabilir. Devamlı EKG kayıtlarında her bir QRS kompleksindeki R dalgası saptanıp normal veya anormal olarak sınıflandırılır. NN interval serisi zaman esaslı ölçüm ile hesaplanıp direk olarak gösterilebilir. Kalp hızı değişkenliğinin uzun dönem değerlendirilmesinde 24 saat holter EKG kayıtlarından yararlanılır.

ESC/NASPE sağlıklı bir değerlendirme için en az 18 saatlik bir kayıt üzerinde çalışılmasını tavsiye etmektedir. İnceleme sırasında QRS kompleksleri ayıklanarak artefaktlar, ektopik atımlar ve normal atımlar seçilir. Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar Tablo-4’te özetlenmiştir (116).

NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom sinir sistemindeki değişikliği yansıtırlar. NN

aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi)

Tablo 4: Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevirim uzunluğu
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının farkı
SDNN indeksi	ms	Beş dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
RMSSD	ms	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
Triangular indeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN: Normal- Normal, ms: milisaniye

diürnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. Bu ölçümlere solunum, tilt, valsava manevrasına ikincil kalp hızındaki değişimler değerlendirilebilir.

2-Frekans Esaslı ölçümler: Frekans bağımlı parametreler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden incelenebilmektedir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Temel ilkesi basit ancak teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki

periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (117). “Power spectral Density ” analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0-0,5 Hertz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri Tablo-5’te özetlenmiştir (116).

Tablo-5: Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler

Değişken	Frekans Bandı	Frekans (Hertz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük FB	0.02-0.05	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta FB	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır Baroreseptör aktivite ile ilgilidir	Kısa (1-5dk)
VLF	Çok düşük FB	0.033-0.04	Bilinmiyor	Kısa (15 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük FB	<0.0033	Bilinmiyor	Uzun(>24 saat)

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, MF: Orta frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans, FB: Frekans bandı

Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF’nin artması parasempatik etkiyi göstermektedir (116). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu Tablo-6’da gösterilmiştir (118).

KHD ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından, çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji

Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji derneği tarafından 1996 yılında KHD klavuzu yayınlanmıştır. Bu klavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bunlar genel KHD'yi yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten RMSSD ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dır.

Bunların normal değerleri Tablo-7'de gösterilmiştir (116).

Ancak diğer zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN indeks ve pNN50 , sık kullanılmakla beraber bu parametreler için önerilen tam bir standardizasyon yoktur (114-117).

Tablo 6: Birbirleri ile korele olan KHD parametreleri

SDNN	Total güç
SDANN	ULF
SDNN indeksi	VLF
pNN50, RMSSD	HF
SDNN	SDANN, Triangular indeks
RMSSD	pNN50

Tablo 7: Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri

Zamansal ölçümler	Normal değerler
SDNN (ms)	141±39
SDANN (ms)	127± 35
RMSSD (ms)	27± 12
Triangular indeks	37± 15

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Değişik KHD ölçümleri, otonom tonus ve kardiyak innervasyon üzerine birbirini tamamlayan bilgiler sağladığı gibi, çeşitli hastalık durumlarında ani ölüm,

kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verir (114). KHD'de azalma sempatik tonus artışı ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmide artış ile ilişkilidir (118). Azalmış KHD'nin klinik önemi 2 hasta grubunda ispat edilmiştir: 1) Akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede 2) Diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak (119). "Multicentre Post-Infarction program" (MPIP) çalışmasında, akut miyokard infarktüsünden sonra hayatta kalan 800'ü aşkın hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir. İzlem sırasında, SDNN<50 ms olan hastalarda AKÖ riski, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kattan yüksek bulunmuştur (120). Quintana ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da miyokard infarktüsü geçiren bireylerde azalmış KHD'nin mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (121). Kardiyak otonom disfonksiyon, diyabetes mellitusun erken ve sık olarak görülen bir komplikasyonudur ve diabetes mellituslu hastaların bir kısmına ilk tanı konduğu anda otonomik disfonksiyon mevcuttur (122-3). Kardiyak otonomik nöropatinin tanısında, standart otonomik testler dışında KHD gibi girişimsel olmayan testler de sıklıkla kullanılmaktadır. KHD, diyabetik otonom nöropati tanısında da değerli bulunmuştur (124-5). Diyabetik otonom nöropatide KHD'nin zaman ölçümlerinde azalma olmaktadır. KHD'nin azalması, diyabetik otonom nöropatinin en erken belirtisidir ve subklinik dönemde tanı konmasına yardımcı olur (126). Esansiyel hipertansiyonda KHD baskılanmıştır. Özellikle düşük frekans bandında artış görülür. Ancak bunun sonlanımı öngörmedeki değeri gösterilememiştir (127)

QT DISPERSİYONU (QTd)

Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır. QT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır. Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında değişir. QT mesafesi kalp hızıyla değişkenlik gösterdiği için Bazzeret formülü ile düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş QT mesafesi (QTc) QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir. Düzeltilmiş QT mesafesinin üst sınırı

0.46 sn (460 ms) dir(128).

QT dispersiyonu ise 12 derivasyonlu EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa QT aralığının farkı olarak tanımlanmaktadır ($QTd=QT_{max} -QT_{min}$)(129). QTd (maksimum QT aralığından minimum QT aralığının çıkarılması), homojen olmayan ileti gösteren miyokardın, homojen ileti gösteren miyokarttan ayrımının belirlenmesi için öne sürülen ventrikülün toparlanma zamanlarının uzaysal dispersiyonunun göstergesi olarak ortaya atılan bir parametredir. QT intervalinin derivasyonlar arasındaki farkı, bölgesel repolarizasyon farklılığını gösterir. Zaman aralığı genişlemiş QTdispersiyonu; miyokartta repolarizasyonun kalbin değişik bölgelerinde geciktiği ve sinerjisinin bozulduğu anlamını taşımaktadır. Miyokardın uyarılabilirliğinde fizyolojik desenkronizasyon vardır (129). QT aralığı her derivasyonda o lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilebilir. QTc (düzeltilmiş-corrected QT) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60 dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir. QTc, EKG üzerinden hesaplanmış bir değerdir ve en sık Bazett formülü ($QTc=QT \times \sqrt{RR}$) ile hesaplanabilir (130). QTd’ nin önemi Rotterdam çalışmasında kardiyak ölüm sıklığı QTd en uzun olan grupta QTd en kısa olan gruba kıyasla iki kat yüksek bulunmuştur. Total mortalite bakımından benzer biçimde iki grup arasında %40 fark bildirilmiştir (131). QT dispersiyonunun üst sınırının 65 msn olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, başka bir çalışmada ise 40 msn üzerindeki QT dispersiyonu değerlerinin, elektrofizyolojik çalışma sırasında sürekli ventriküler taşikardiyi tetikleyebildiğini öngörmeye % 88 duyarlılık ve %57 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (132). Klinikte, QTd’daki uzama nonuniform ventriküler repolarizasyonu işaret eder; bu da malign ventriküler aritmi oluşumunda bir neden olabilir. QTc uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Başka bir çalışma ise miyokard enfarktüsü sonrası birinci ayda belirlenen artmış QT dispersiyonunun mortalite ile ilişkili olduğu ve QTd değerindeki artışın ani ölüm ve progresif kalp yetmezliğine bağlı ölümleri önceden tahmin etmek açısından faydalı olabileceği ortaya

konulmuştur (133). QT dispersiyonu; miyokard infarktüsünde, özellikle ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes türü aritmilerde, dilate kardiyomiyopatide, sol ventrikül hipertrofisinde, uzun QT sendromunda, perkutan transluminal koroner anjioplasti sonrasında arttığı gösterilmiştir (134). İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış herediter uzun QT sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda QTc 440 milisaniye (ms)'nin üstündedir. Bu değerler temel olarak alınırse ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 milisaniyenin (ms) altındaki QTc değerleri kesinlikle normal, 420- 440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir (135). QT dispersiyonunun kolay elde edilebilir non-invaziv ve ucuz bir parametredir. Yararı konusunda ise birçok kardiyolojik çalışma yapılmış ve QT dispersiyonunun prognostik önemi ortaya konmuştur (26).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon klinik ve polikliniğine başvuran, bilinen bir kalp hastalığı olmayan ve 1987 ACR kriterlerine göre kesin RA tanısı konan 49 hasta benzer yaşta 28 tane sağlıklı kişi üzerinde yapıldı.

Tüm hasta ve kontrol gruplarına, detaylı bir hikaye ve tam bir klinik muayene yapıldı. Kardiyak semptomlar açısından göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, ayak ve bacaklarda şişme, efor kapasitesinde azalma sorgulandı. Hasta ve kontrol grubunun arteriyal kan basıncı ve radyal nabızları alındı. Telekardiografi ve EKG'leri çekildi. Olgularımızın tümünde CRP, latex, tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı, trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol tetkikleri yapıldı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

RA'lı hastalar rutin poliklinik kontrollerinde görülenler arasından; kontrol gurubu ise hasta ile birlikte gelen ve bilinen bir hastalığı olmayan hasta yakınlarından veya sağlıklı hastane çalışanları arasından seçildi. Tüm olgulardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onay alındı.

Akut romatizmal ateş hikayesi, hipertansiyon, kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalıkları, periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, ritim bozuklukları, elektrolit bozuklukları, antiaritmik ve psikotrop ilaç kullanımı, diabetes mellitus, santral sinir sistemi hastalıkları (subaraknoid kanama, menenjit), kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroit hastalığı, malignensi, gebelik, solunum yetmezliği ve diğer romatizmal hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınanlarda çarpıntı, hipotansiyon, senkop, göğüs ağrısı ve dispne gibi kardiyovasküler sistem ile ilgili semptomlar yoktu.

RA'lı hastalarda, hassas ve şiş eklemlerin sayısı, sabah sertliği, sabah sertliğinin süresi, eklem deformiteleri, romatoid nodüller, serum romatoid faktör düzeyleri,

hastalık süresi, kullandığı ilaçlar kaydedildi..

3.2. HASTALIK AKTİVASYON KRİTERLERİ:

Romatoid artritli hastaların hastalık aktivitelerinin tespiti için 28 eklemi değerlendiren hastalık aktivite skorlaması DAS 28 skoru kullanıldı. Bu indeks için hastaların iki taraflı omuz, dirsek, el bileği, MKF, PIF, 1. karpometakarpal, başparmak interfalangeal ve diz eklemlerinden hassas (hassas eklem sayısı: HES) ve şiş (şiş eklem sayısı: ŞES) olanlar belirlenerek total sayı kayıt edildi. Hastaların aynı dönemde bakılmış ESH kayıt edilerek aşağıdaki formül ile DAS28 skoru her hasta için bilgisayarda hesaplandı:

$$DAS28 = 0,56X\sqrt{(HES)} + 0,28X\sqrt{(ŞES)} + 0,70\ln(ESH) + 0,014X(GAS)$$

DAS 28 skoruna göre; 2.6 ‘nın altı remisyon, 2.6 – 3.2 arası düşük, 3.2 -5.1 arası orta ve 5.1’in üstü ağır hastalık aktivitesi olarak kabul edilir.

3.3. DOPPLER EKOKARDİOGRAFİK (EKO) DEĞERLENDİRME

Hastaların tümünde, sol lateral pozisyonda, standart 2 boyutlu ve M-mod kayıt yapabilen SONOS 7500 model cihaz ile 2.5-3.25 MHz transuder kullanılarak, Amerika Kardiyoloji Birliğinin tavsiyelerine göre ekokardiyografik değerlendirme yapıldı (136).

Perikardiyal yapı ve kapak incelemeleri için, parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal 4 ve 2 boşluk pencereleri kapsayan iki boyutlu ve M-mod ekokardiyografik çalışma yapıldı. Doppler ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül lateral duvar erken ve geç diastolik dalga oranı (E/A), interventriküler septum diastolik ve sistolik çap (İVSDd ve İVSSd), sol ventrikül diastolik ve sistolik çap (LVDD ve LVSD), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve sol ventrikül myokard performans indeksi (LVMPI) parametreleri değerlendirildi.

3.4.ELEKTROKARDİYOĞRAFİK İNCELEMELER:

QT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi

yansıtır. Eriskinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında değisir (128). Tüm QT lmleri hastaların klinik ve EKO bulguları hakkında bilgisi olmayan iki çalışmacı tarafından hesaplandı. Önceden tarif edilen standart kriterlere göre QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ki en uzun aralık maksimum QT intervali, en kısa aralık ise minimum QT intervali ve bunların farkı da QT dispersiyonu olarak alındı (137). QT parametreleri üzerine egzersiz gibi normal istirahat sınırlarının üzerindeki kalp hızı artışlarının etkisi ile ilgili tam bir fikir birliği olmadığından hesaplanan her QT intervali Bazzet formülü ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi ve bunlar sırasıyla QTcmaks, QTcmin ve QTcD olarak adlandırıldı (131). Dzeltilmis QT mesafesinin üst sınırı 0.46sn (460 msn)dir (128). Bu parametreler 12-derivasyonlu EKG'nin her bir derivasyonu için ayrı ayrı hesaplandı. T dalgasının net olarak seçilemediği derivasyonlar değerlendirme dışı bırakıldı. QT lmnn sağlıklı kabul edilebilmesi için T dalgasının net olarak seçilebildiği en az 8 derivasyon olması şart koşuldu. U veya P dalgası karıştığında, T dalgasının inen ayağının U veya P dalgasını çaprazladığı nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi.

Kalp Hızı değişkenliği analizi: Bu alışmada KHD parametrelerini analiz etmek için zaman bağımlı ölçümler kullanıldı. Holter kayıtlarının zaman bağımlı analizi 24 saat boyunca kaydedilen tüm RR intervallerindeki değişimlerin istatistiksel analizleri ile elde edilir (116). Zaman bağımlı ölçüm 24 saat boyunca kalp hızında ne kadar değişkenlik olduğunu belirtir. Bu çalışmada zaman bağımlı KHD parametrelerinden ortalama kalp hızı (HR), 24 saat içindeki tüm normal sinus RR intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinus RR intervallerinin ortalamasının standart deviasyonu (SDANN) ve normal sinus RR intervallerinde ardışık değişimlerin ortalama karekökü ($RMS-SD$) ve aralarında 50 msn'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi (PNN50) parametreleri kullanıldı (138-40). Hasta dışlanımında Holter EKG kriterleri; artefakt varlığı, 200'den fazla atriyal veya ventriküler prematüre atım bulunması, 2 saniyeden uzun duraklama olması ve herhangi bir düzeydeki atriyoventriküler blok olması (sadece uyku esnasında olsa bile) kullanıldı. Ayrıca ikinci derece Mobitz tip I atriyoventriküler blok bulunan

hastalar KHD analizi esnasında R-R intervalinde değışikliğe neden olacağı için çalışma dışı bırakıldı. Ancak sporadik olarak gözlenen atriyal ektopik atımlar dışlanma kriteri olarak değeriendirilmedi (138-41).

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değeriendirmeler SPSS 15.0 analiz programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Değişkenlerin standart dağılımları, sıklık ve yüzdeleri hesaplandı. Gruplar arasında eşit dağılıma sahip olan değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, değişken dağılım oranına sahip olanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çeşitli klinik parametre ve kardiyak yapı/fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiler parametrik ve nonparametrik korelasyon (Pearson veya Spearmen) ve multivaryans analizleri ile incelendi. P değeri 0.05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 8’ de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile RA grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı gibi demografik parametrelerde anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Romatoid Artrit (n=49)	Kontrol (n=28)	P
Yaş (yıl)	44.69±15.44	43.60±7,70	>0.05
<u>Cinsiyet dağılımı (Kadın, %)</u>	<u>81.63</u>	<u>39.28</u>	>0.05
BMI	27.60±5.98	26.33±4.10	>0.05
Sigara kullanımı (%)	22.44	21.42	>0.05
Alkol Kullanımı (%)	4	7	>0.05
Eğitim düzeyi (%)			
Okur-yazar değil	57.14	21.42	<0.05
İlköğretim	32.65	42.85	
Lise	8.16	17.85	
Üniversite	2	17.85	
<u>Medeni hal (%)</u>			
<u>Evli</u>	<u>83.67</u>	<u>85.71</u>	>0.05
Bekar	10.20	3.57	
Dul /boşanmış	6.12	10.71	

Her iki grubun laboratuvar bulguları Tablo-9’da sunulmuştur. RA grubunda RF, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve trombosit değerleri anlamlı derecede daha yüksek iken hemoglobin düzeyi ise daha düşüktü ($p<0.05$). Kan lipid profili, lökosit, hematokrit, alkalen fosfataz değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 9. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Romatoid Artrit (n=49)	Kontrol (n=28)	P
<u>Romatoid Faktör (U/L)</u>	159.40±366.15	20.1±0.52	<0.05
<u>Eritrosit Sedimentasyon hızı (mm/sa)</u>	34.38±24.04	8.25±6.34	<0.01
<u>C-reaktif protein (CRP, mg/dl)</u>	34.69±38.34	3.69±3.28	<0.01
<u>WBC (103/micL)</u>	10.69±13.17	7.51±1.98	>0.05
Hemoglobin (mg/dl)	12.51±1.43	13.32±1.24	<0.05
<u>Hematokrit (%)</u>	36.62±4.11	37.85±7.03	>0.05
<u>Platelet sayısı (103/micL)</u>	290.83±113.52	222.85±45.64	<0.01
Trigliserit (mg/dl)	127.95±93.15	168.1±99.69	>0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	186.06±43.82	186.03±35.59	>0.05
HDL- Kolesterol (mg/dl)	50.46±17.18	47.75±10.40	>0.05
LDL- Kolesterol mg/dl)	110.18±34.44	105.76±26.91	>0.05
<u>Alkalen fofataz U/l</u>	78±26.81	71.1±19.73	>0.05

RA'lı hastaların klinik bulguları Tablo-10'da sunulmuştur. Hastaların ortalama ilk şikayet başlama süresi 6.76; tanı süresi ise 4.51 yıl idi. Sabah sertliği süresi ortalaması yaklaşık 120 dk; VAS ağrı skoru, hastanın ve doktorun global değerlendirmesi ve yorgunluk skoru (VAS olarak) ortalama 50'nin üzerindeydi. Hastalık aktivite skoru DAS28 ortalaması ise 4.88 idi. (Tablo-10).

Tablo-10. RA'lı hastaların klinik bulguları

	Ortalama±SD	Minimu-Maximum
İlk şikayetlerin başlama süresi (yıl)	6,76±6,13	(0,33-32,00)
Tani süresi (yıl)	4,51±4,49	(0,02-18,00)
Sabah sertliğinin süresi (dk)	121,61±77,76	(10,00-240,00)
VAS ağrı skoru (0-100)	60,51±29,67	(0,00-100,00)
Hastanın global değerlendirmesi (0-100)	57,85±28,74	(0,00-100,00)
Doktorun global değerlendirmesi (0-100)	53,47±27,25	(0,00-90,00)
Yorgunluk derecesi (0-100)	57,53±30,18	(0,00-100,00)
Hassas eklem sayısı	9,26±8,57	(0,00-28,00)
Şiş eklem sayısı	4,38±6,29	(0,00-26,00)
DAS28	4,88±1,82	(1,00-8,03)

Her iki grubun ekokardiografik parametreleri Tablo-11'de gösterilmiştir. Her

iki grup arasında E/A oranı, interventriküler septumun diastolik ve sistolik kalınlığı, sol ventrikülün diastolik ve sistolik çapları; sol ventrikül EF ve performans indeksi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Her iki grubun elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-12’de sunulmuştur. Minimal, maksimal ve ortalama kalp hızları RA grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Buna karşılık Ortalama RR, maksimum QT intervali, SDNN, SDANN ve HRV indeksi parametrelerinde ise RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$). Düzeltilmiş QT parametreleri her iki grupta benzerdi ($p>0.05$).

Tablo 11. Grupların ekokardiyografik değerlerinin karşılaştırılması

	Romatoid Artrit (n=49)	Kontrol (n=28)	P
E/A Oranı	1,1592±0,66	1,3361±0,66	>0.05
İVSDd	0,9878±0,19067	1,0378±0,12850	>0.05
İVSSd	1,2744±0,18917	1,2522±0,10293	>0.05
LVDD	4,51±0,38	4,47±0,309	>0.05
<u>LVSD</u>	3,34±0,37	3,37±0,37	>0.05
LVEF%	62,40±12,31	63,77±2.15	>0.05
<u>MPI</u>	0,45±0,10	0,45±0,05	>0.05

RA’li hastalarda klinik bulgular ile QT parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo-13’te sunulmuştur. Klinik bulgular ile QT ve düzeltilmiş QT parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo- 12. Grupların noninvaziv elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

	Romatoid Artrit (n=49)	Kontrol (n=28)	P
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	162,48±13,12	156,25±11,73	<0.05
Minimal kalp hızı (vuru/dk)	53,26±7,42	46,71±6,01	<0.01
Ortalama kalp hızı (vuru/dk)	84,55±8,16	77,92±7,94	<0.01
Maksimal RR	288,67±2072,25	3610,50±2358,78	>0.05
Minimal RR	-2472,16±3026,72	-1485,35±2705,72	>0.05
Ortalama RR	0,85±,04	0,88±,04	<0.01
Ventriküler ekstrasistol sıklığı	25,87±98,47	26,07±76,69	>0.05
Supraventriküler ekstrasistol sıklığı	54,50±208,45	24,60±103,28	>0.05
Minimum QT intervali (msn)	324,69±31,02	334,03±30,98	>0.05
Maksimum QT intervali(msn)	383,16±27,18	397,035±26,43	<0.05
QT dispersiyonu (msn)	58,47±36,76	63,00±29,65	>0.05
Düzeltilmiş minimum QT intervali (msn)	383,46±36,57	377,93±45,58	>0.05
Düzeltilmiş Maksimum QT intervali (msn)	452,77±34,91	448,37±35,68	>0.05
Düzeltilmiş QT dispersiyonu (msn)	69,30±43,38	70,44±31,29	>0.05
SDNN (msn)	121,84±33,56	147,13±65,82	<0.05
SDSD (msn)	33,78±25,57	44,72±78,73	>0.05
SDANN (vuru/msn)	113,07±33,78	139,93±58,48	<0.05
RMS-SD (msn)	39,05±29,58	54,36±84,92	>0.05
pNN50 (%)	7,68±9,71	9,62±9,08	>0.05
Triangular index (HRV indexi)	31,83±9,11	36,60±10,09	<0.05
SDNN indexi	39,57±15,73	52,90±44,77	<u>0.05</u>

RA'li hastaların laboratuvar bulguları ile QT parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo-14'te sunulmuştur. Laboratuvar bulgularından ESH ile düzeltilmiş QT dispersiyonu arasında anlamlı negatif ilişki saptandı ($p<0.05$). Diğer QT parametreleri ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-13. RA'li hastalarda klinik bulgular ile QT parametreleri arasındaki korelasyonlar (Pearson ve Spearman)

		QTmin	QTmaks	QTdisp	QTcmaks	QTcmin	QTcdisp
Yaş	r	0,145	0,047	-0,095	-0,083	0,035	-0,112
Hastalık süresi	r	-0,129	-0,051	0,071	-0,048	-0,129	0,071
Sabah sertliği suresi	r	0,310	0,067	-0,188	-0,006	0,259	-0,202
VAS ağrı	r	0,017	-0,052	-0,052	-0,232	-0,136	-0,073
Hassas eklem sayısı	r	0,131	0,076	-0,054	0,066	0,134	-0,060
Şiş eklem sayısı	r	0,012	0,045	0,023	-0,018	-0,038	0,017
DAS28	r	0,116	0,048	-0,062	-0,048	0,043	-0,075

RA'li hastaların klinik parametreleri ile KHD arasındaki korelasyonlar Tablo-15'te gösterilmiştir. Yaş ile SVES arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), diğer klinik verilerle KHD arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

RA'li hasta grubunun laboratuvar bulguları ile KHD arasındaki korelasyonlar Tablo-16'da sunulmuştur. Laboratuvar parametreleri ile KHD arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-14. RA'li hastalarda Laboratuvar bulguları ile QT parametreleri arasındaki korelasyonlar (Pearson ve Spearman)

		QTmin	QTmaks	QTdisp	QTcmin	QTcmaks	QTcdisp
ESH	r	0,084	0,009	-0,289	0,131	-0,257	-0,317*
CRP	r	0,216	0,041	-0,138	0,111	-0,061	-0,144
RF	r	-0,011	0,012	0,018	0,073	0,116	0,032
Total kolesterol	r	-0,006	-0,138	-0,096	0,039	-0,065	-0,085
HDL	r	-0,065	-0,122	-0,036	-0,046	-0,095	-0,038
LDL	r	0,098	0,025	-0,064	0,140	0,073	-0,059
WBC	r	0,050	0,024	-0,025	0,028	-0,006	-0,029
PLT	r	0,277	0,081	-0,174	0,266	0,063	-0,173

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon

Tablo-15. RA'li hastalarda Klinik parametreler ile KHD arasındaki korelasyonlar (Pearson ve Spearman)

		VES	SVES	Min KH	Maks KH	Ort.KH	RRmin	RR maks	RR mean	pNN50	RMS	SDNN	SDSD	HRV indeks	SDNN indeks	SDANN
Yaş	r	0,183	0,362**	-0,026	-0,119	-0,200	-0,158	-0,183	0,184	-0,023	-0,003	-0,069	-0,010	-0,210	-0,083	-0,086
Hastalık süresi	r	-0,222	-0,113	-,0010	-0,235	0,027	0,129	0,231	0,005	-0,064	-0,131	-0,097	-0,005	-0,148	-0,219	-0,049
sabah sertliği suresi	r	0,018	-0,163	-0,219	0,326	-0,110	0,007	0,216	0,092	0,234	0,274	0,281	0,263	0,284	0,294	0,250
VAS ağrı	r	0,116	0,026	-0,129	-0,223	-0,212	-0,097	0,058	0,255	-0,035	-0,098	0,018	-0,242	0,039	-0,174	0,058
Hassas eklem sayısı	r	-0,018	-0,110	-0,051	-0,039	-0,057	-0,027	0,181	0,039	0,019	-0,035	-0,120	-0,097	-0,043	-0,142	-0,101
Şiş eklem sayısı	r	0,013	-0,042	-0,144	-0,085	-0,143	0,083	0,123	0,169	0,124	-,0004	-,0017	-0,075	0,018	-0,102	0,007
DAS28	r	0,025	-0,042	-0,078	-0,122	-0,124	-0,001	0,230	0,119	-0,087	-0,153	-0,078	-0,147	0,014	-0,214	-0,026

Min: minimum, Maks: maksimum, Ort: ortalama, VES: Ventriküler ekstrasistol, SVES: Supraventriküler ekstrasistol

** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon

Tablo-16: RA’li hastalarda Laboratuvar parametreler ile KHD arasındaki korelasyonlar (Pearson ve Spearman)

		VES	SVES	Min KH	Maks KH	Ort. KH	RRmin	RRmax	RR mean	pNN50	RMS	SDNN	SDSD	HRV index	SDNN index	SDANN
ESH	r	0,074	0,089	-0,176	0,143	-0,176	0,008	0,049	-0,195	-0,190	-0,182	-0,019	-0,114	-0,053	-0,190	0,032
CRP	r	-0,177	0,002	-0,107	-0,060	-0,092	-0,024	-0,142	0,131	-0,084	-0,029	0,130	-0,077	0,117	-0,028	0,164
RF	r	-0,092	-0,047	0,152	0,136	0,204	0,056	0,229	-0,175	0,010	-0,055	0,028	-0,089	0,184	0,047	0,041
Total kolesterol	r	0,273	0,204	0,022	-0,161	0,095	-0,159	-0,052	-0,069	-0,170	-0,167	-0,163	-0,173	-0,204	-0,225	-0,195
HDL	r	-0,066	-0,040	0,071	0,060	-0,059	-0,249	-0,196	0,013	0,080	0,134	-0,111	0,025	-0,070	0,130	-0,170
LDL	r	0,376**	0,284	-0,046	-0,078	0,093	0,055	0,094	-0,069	-0,169	-0,193	-0,225	-0,247	-0,226	-0,219	-0,188
WBC	r	-0,039	-0,031	-0,019	0,171	-0,084	0,132	-0,073	0,021	-0,050	-0,015	0,151	-0,009	0,194	-0,020	0,162
PLT	r	0,130	0,109	0,018	0,191	0,052	0,136	0,094	-0,038	-0,294	-0,267	-0,136	-0,090	0,003	-0,184	-0,098

5.TARTIŞMA

Romatoid artritli (RA) hastalarda ölüm oranı normal populasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksektir. Hastalıkta başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler olup ani ölüm sıklığında da artış bulunmuştur (142-4). RA’de kalp tutulumu perikardit, koroner arterit, ateroskleroz ve/veya vaskülitin rol aldığı koroner arter hastalığı, miyokardit, kapak disfonksiyonu ve iletim anormallikleri şeklinde ortaya çıkabilmektedir (99,104,145-6). RA vaskülit, nodül formasyonu, amiloidoz, serozit, valvülit ve fibrozis mekanizmalarıyla kardiyak hastalığa yol açmaktadır. Vaskülit ve nodül oluşumu endokard tutulumu yanı sıra miyokardiyal inflamasyon ve miyokardiyal fibrozisten de sorumludur (147-8). Ayrıca RA’lı hastaların %10’unda değişen derecelerde kalp blokları (en sık birinci derece kalp bloğu) görülmekte olup iletim sistemi anormallikleri genellikle romatoid nodüllere (nodül içine olan kanamalar), amiloidozis, aort veya mitral kapaktaki inflamasyonun iletim sistemine kadar uzanmasına ve amiloidozise bağlıdır (103-4). Hastalıkta ortaya çıkan KVS tutulumunun tanısı çoğu kez anatomopatolojik çalışmalarla konulabilmekte; klinik inceleme için kullanılan metodların kardiyak tutulumu göstermede çoğunlukla başarısız kalması, karakteristik dinleme bulgusu ve tipik semptomun olmayışı, elektrokardiyogram üzerindeki değişikliklerin nonspesifik oluşu tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Ayrıca RA’te kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artış bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır (149-51). Dolayısıyla risk değerlendirilmesinde ve KVS tutulumunun erken tanısında yeni metotlara gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada kalbin ileti sisteminde ve sempatovagal aktivitesindeki olası etkilenmenin erken tanısı ve düzeyinin

değerlendirilmesi amacıyla yakın zamanda kullanılmaya başlanmış olan QT intervali ve KHD parametreleri araştırıldı (149-51).

QT dispersiyonundaki artışın reentry mekanizması ile ventriküler aritmilere neden olduğu ve iskemik kalp hastalığı olanlarda artmış QT intervalinin ani ölümlerle olan ilişkisi bilinmektedir (152-3). Fakat RA'lı hastalarda QT parametreleri ile ilgili az sayıda çalışma mevcut olup bunlarda da sonuçlar çelişkili olup QT dispersiyonundaki artışın gerek ventriküler aritmi gerek kardiyak mortalite riskinde artışla ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır (154-59).

Bizim çalışmamıza yöntem olarak benzer şekilde Goldeli ve ark. RA'lı hastalarda, QTd'nin normal bireyler göre arttığını ve bu artışın ventriküler aritmi riskini artırabileceğini, 24 saat ambulator EKG kayıtlarında saptanan prematur ventriküler repolarizasyon kompleksleri ile QTD parametreleri arasındaki anlamlı ilişkinin varlığını ortaya koymak suretiyle ileri sürmüşlerdir (155). Benzer şekilde ülkemizde yapılmış iki çalışmadan Alpaslan ve ark.nın 64 hastayı içeren çalışmasında sağlıklı yetiskinlerle kıyaslandığında RA'lilerde QT mesafesi ve düzeltilmiş QT dispersiyonunun artmış olduğu bildirilmiştir (156). Diğer çalışmada ise Pırıldar ve ark. da hem QT dispersiyonunun hem de düzeltilmiş QTD'nin normal bireylere göre artmış olduğunu ve bu parametrelerdeki en fazla artışın Sjörger sendromunun eşlik ettiği RA'lı hastalarda olduğunu saptamışlardır (154). Yine başka bir çalışmada Alkaabi ve ark. kontrol grubuna kıyasla RA'lı hastalarda QT dispersiyonunun arttığını ve ekstraartiküler tutulumu olanlarda bu artışın daha bariz olduğunu bildirmişlerdir (157). Bu sonuçların

aksine geniş bir hasta populasyonundaki bir çalışmada Wislowska ve ark. 24 saatlik Holter kayıtlarını da aldıkları 100 RA'li hastalarda QT mesafesinin kontrol grubuna göre bir farklılık göstermediği belirtilmiştir (158). Aynı grubun başka bir çalışmasında da benzer şekilde 35 noduler ve 35 noduler olmayan RA hastasında kontrol grubuna göre 24 saatlik Holter kayıtlarında AV blok, dal blokları gibi iletim sistemi bozukluğuna işaret eden bulgularda anlamlı sayıda artış saptanmadığı ve QT mesafesinin de benzer olduğu bildirilmiştir (159). Fakat bu iki çalışmada da QT dispersiyonu ile ilgili parametrelerin çalışılmamış olması önemli bir eksiklik olarak belirtilmelidir. Bu iki çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da QTmin, QTdispersiyonu ve bunların düzeltilmiş olanlarından oluşan tüm QT parametreleri sağlıklı bireylere benzer bulundu. Yalnızca RA grubunda QTmaks anlamlı düzeyde düşük olmasına karşın düzeltilmiş QTmaks değerleri ise kontrol grubuna benzer bulundu. Ayrıca çalışmamızda gerek hastalığın aktivitesini gösteren inflamasyon belirteçleri ile gerek klinik aktivite parametreleri (DAS28 skoru, şiş eklem sayısı vb) ile QT parametreleri arasındaki ilişki de incelendi. Sadece düzeltilmiş QTdisp ile ESH arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanabildi. Bu sonuç hastalık süresi ile QT parametreleri arasında anlamlı ilişkinin saptanmadığı önceki çalışma sonuçları ile benzerdir (156-7). Yine çalışmamızda önceki çalışmalarla paralel şekilde hasta grubumuzda 24 saatlik Holter kayıtlarında saptanan ventriküler ve supraventriküler aritmi miktarı kontrollerden anlamlı olmayan düzeyde hafifçe yüksek olmasına karşın bunların varlığı ile QT parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (156-7). Bu bağlamda hastalığın süresinin, ileti sistemindeki etkilenmeye yol açması olası kardiyak tutulumun riskini

yansıtamayacağı söylenebilir. Diğer taraftan konu ile ilgili çalışmaların bir kısmında RA'ın kardiyovasküler sistemdeki olumsuz etkilerinde önemli role sahip olan inflamasyonun ve dolayısıyla bunun göstergeleri olan ESH, WBC, hsCRP veya CRP gibi parametreler net olarak belirtilmemiştir (154,158-9). Ayrıca QT parametreleri üzerine etkili olabilen kardiyak sistolik veya diyastolik fonksiyonlar hakkında da net bilgiler verilmemektedir. Oysaki çalışmamızda inflamasyon belirteçleri verilmiş, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon parametreleri açısından kontrol grubu ile fark olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim hasta grubunun daha genç ve hastalık süresinin daha az oluşu hastalığın iletim sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin daha düşük düzeyde ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Pırıldar ve ark.nın çalışmasında hastalık süresi ortalama 9.8 yıl olup hasta grubu da daha yaşlı kişilerden oluşmaktaydı. Oysaki sonuçlarımızın benzer olduğu Wislowska ve ark.nın nonnoduler RA hasta grubundaki çalışmasında hasta popülasyonunun yaş ortalaması bizimkinden fazla (ortalama 54 yıl) olmasına karşın hastalık süresi (ortalama 5 yıl) bizimkine oldukça benzerdi. Çalışma sonuçları arasındaki farklılıkların büyük bir kısmı seçilen hasta popülasyonları arasındaki farklılıklar, özellikle kalbin iletim sistemi ve QT parametreleri üzerine etkili olabilen antiromatizmal ilaçların kullanılması, QT ölçüm standartları arasındaki farklılıklar, hastalarda subklinik olası kalp hastalığının mevcudiyeti, farklı dışlama kriterlerinin kullanılması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak RA'lı hastalarda QT dispersiyonunun arttığını ve bunun sonucu olarak, kardiyovasküler ölüm riskini belirlemede yol gösterici olabileceğini

söyleyebilmek için daha geniş sayıda hastayı içeren prospektif uzun dönemli çalışmalardan elde edilecek daha açık kanıtlara ihtiyaç vardır.

Kalp hızının normal sınırlar içindeki değişkenliği sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Kalp hızındaki yüksek değişkenlik sağlıklı bireylerde otonomik kontrol mekanizmasının iyi işlediğinin önemli bir göstergesidir. Aksine KHD’de azalma birçok hastalıkta kötü sonuçların güçlü bir öngördürücüsüdür (160-62). Nitekim önceki çalışmalarda KHD’de deki azalma ya da sempatovagal dengenin kaybı (sempatik aktivitede artma veya parasempatik aktivitede azalma) miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin bağımsız ve güçlü bir prediktörü; aynı zamanda kalp yetmezlikli ve diyabetik nöropatili hasta gruplarında da prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (163-6). Aksine vagal sistemin baskın oluşu koruyucu ve antifibrilator etkiye sahip bulundu (163). Dolayısıyla geleneksel testlerle karşılaştırıldığında KHD kardiyovasküler fonksiyonun sempatovagal modülasyonunu daha kantitatif ve kalitatif değerlendirmeye izin veren ve dolayısıyla otonomik disfonksiyonu erken saptamada pratik, kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir metoddur (167-8).

Yakın zamanda Riise ve ark.nın RA’da ölüm nedenlerini araştıran uzun dönemli takip çalışmasında kontrollere göre RA’lı hastalarda daha fazla ani ölüm olduğu ve bunlardaki ölümlerin %11.3’ünün ani ölüm şeklinde olduğu saptanmıştır (169). Dolayısıyla bu hastalarda ani ölümün öngörülmesine KHD’nin değerlendirilmesi yoluyla katkıda bulunulabileceği düşünülmüştür. Bunu destekler şekilde Maule ve ark.

da RA hastalarında otonom sinir sistemi fonksiyonlarında bozukluk saptamış ve bu otonom disfonksiyonun patogeneğinde otonom sinir sistemi yapılarına karşı gelişen otoantikörlerin bir rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (170). Daha önce SLE, sistemik skleroz gibi sistemik otoimmün hastalıklarda KHD’de anlamlı bir azalma olduğu birkaç çalışmada bildirilmiştir (171-2). Benzer şekilde RA’nın santral ve periferik sinir sistemini tuttuğu iyi bilinmesine ve otonom sinir sisteminde dengesizliğe yol açabilmesine karşın bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar içeren sadece birkaç çalışma vardır (170, 173-5). Lauthernoo ve ark. standart kardiyovasküler refleks testleri aracılığıyla kalp hızı cevabında azalma olduğunu göstermişlerdir. Fakat bu çalışmada RA hastalarında azalmış kalp hızı cevabı ile hastalık süresi, şişkin eklem sayısı, ESH ve RF arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır (173). Buna benzer şekilde Evrengül ve ark. da 42 RA’li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sempatik aktivitede artış olduğunu bunun RA’de ventriküler taşiaritmi gelişiminde dolayısıyla da hastalıkta ortaya çıkan ani ölümden rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Fakat bu çalışmada da hastalığın süresi, evresi, klinik aktivite ölçütleri ve ESH gibi inflamasyon belirteçleri ile KHD parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (174). Daha yakın zamanda Anichkov ve ark. tarafından yapılan çalışmada KHD parametrelerinden SDNN’nin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada SDNN’nin inflamasyon belirteçlerinden lökosit sayısı ile de bağımsız ilişkisi olduğu saptanmıştır(175). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaların sonuçları ile genel olarak uyumlu olacak şekilde RA’li hastalarda 24 saatlik Holter kayıtlarında minimal kalp hızı,

maksimal kalp hızı ve ortalama kalp hızı kontrol grubuna kıyasla oldukça anlamlı düzeyde yüksek ve ortalama RR intervalide anlamlı düzeyde düşük bulundu. Zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSDD, pNN50, Triangular indeks ise kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Fakat bu parametrelerden sadece SDNN, SDANN ve Triangular indeksteki farklar istatistiksel anlamlılığa sahipti. Yapılan korelasyon analizinde herhangi bir KHD parametresi ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, evresi ve aktivitesi (DAS skoru, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı), inflamasyon belirteçleri (CRP, WBC, RF, ESH), ventriküler ya da supraventriküler ekstrasistol sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yalnızca pNN50, SDANN ve RMSDD ile ventriküler ekstrasistol sayısı arasında ve SDANN, SDANN indeksi, pNN50 ve Triangular indeks ile sigara içimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Fakat multivaryans analizde bu parametreler arasında bağımsız bir ilişki gösterilemedi.

Azalmış KHD genellikle sempatik sistem aktivitesinde göreceli artış ve sinüs düğümünün vagal aktivitesinde azalmaya işaret etmekte bu da otonomik disfonksiyon ve inflamasyon arasındaki ilişki ile açıklanabilmektedir (176). Otonom sinir sistemi inflamatuvar refleksle sitokin üretimini düzenlemektedir (177). Bazı çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında otonomik ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin varlığı rapor edilmiştir. Sajadieh ve ark. sağlıklı bir kohort popülasyonunda SDNN'deki azalma ve subklinik inflamasyon belirteçleri (CRP ve lökosit sayısı) arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını bildirmiştir (178). Başka bir çalışmada ise koroner arter hastalığı olan

kadınlarda KHD parametreleri ile IL-6 düzeyleri arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (179). Diğer taraftan Janszky ve ark. RA' li hastalarda hastalık aktivitesi ile periferik dolaşımdaki CD-4 ve CD-8 taşıyan lenfositler üzerindeki B-2 adrenerjik reseptörlerin sayısı ile anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (180). Hastalık süresi ve aktivitesi ile KHD arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren Anichkov ve ark.nın çalışmasını destekler şekilde Dekkers ve ark.da aktif hastalık döneminde olan erken RA'li hastalarda sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir (181). Bu çalışmada yazarlar RA hastaları ve kontrollerin günlük aktiviteleri benzer olmasına karşın KHD ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişkinin yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda fiziksel kondisyon eksikliği ile kısmen açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Dekkers ve ark. sabah sertliği ile sempatik sistem aktivitesinde artış arasında bir ilişki saptamış olup bunu RA'de inflamatuvar strese bağlı sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışa bağlamışlardır (181).

Diğer taraftan KHD'nin hastalık süresi ile pozitif ama hastalık aktivitesi ile negatif ilişkisi sempatik sinir sisteminin RA'daki dual rolü ile açıklanabilir. Hastalığın erken döneminde sempatik sinir sistemi proinflamatuvar rol oynamakta oysaki geç dönemde ise antiinflamatuvar etkisi ortaya çıkmaktadır (182).

Önceki çalışmalarda KHD'nin yaş, cinsiyet ve 24 saatlik kalp hızı ortalaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (183-4). Bununla birlikte bazı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da KHD parametreleri ile yaş ve cinsiyet arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı. Bu kısmen bizim ve diğer çalışmalarda popülasyonun küçük ve kadın

ağırlıklı oluşu ile açıklanabilir. Stein ve ark. genç (26-42 yıl) ve yaşlı (64-76 yıl) populasyonlarda uzun dönem KHD parametrelerini karşılaştırmış ve arada fark olmadığını bildirmişlerdir (185). Bizim hasta grubunun yaş ortalaması 44 (19-76 yıl) olup benzer şekilde hastalar gruplandırıldığında da KHD parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak bizim çalışmamızda Sandu ve ark. (186) ile Anickhov ve ark.(175)'nin çalışma sonuçlarına benzer şekilde RA'li hastalarda KHD parametreleri ile yaş arasında bağımsız bir ilişki bulunamamasına karşın sağlıklı bireylerde anlamlı olmayan hafif bir negatif eğilim saptandı.

Yüksek dereceli inflamasyonun RA'li hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin tahmin edilmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (151). Elde edilen kanıtlar ciddi inflamasyonun endotelial fonksiyon üzerine olumsuz etkisi olduğunu ve küçük aterosklerotik plakları rüptüre daha eğilimli hale getirebileceğini göstermiştir (92,187-8). Mevcut bazı çalışmalar ve bizim bulgularımız potansiyel bir diğer mekanizmanın ciddi inflamasyonun kardiyovasküler istenmeyen olay ve ani ölüm için zaten bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinen KHD'de yol açtığı bozulmanın olabileceğini düşündürmektedir.

RA'de kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artış bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile tam olarak açıklanamaması (149,151), risk değerlendirilmesinde yeni metotlara gereksinim doğurmaktadır. Önceki bazı yayınlarda hem geleneksel hem de yeni risk faktörleri kullanılarak, RA'de kardiyovasküler riski azaltmak amacıyla algoritmeler hazırlanmış olup (150,189), bu bağlamda KHD'nin

kardiyovasküler risk değerlendirmesinde ek bir katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Bu kanyı destekler şekilde Lombardi ve ark. ani ölüm riskine sahip bireylerin sempatik aktivasyon ve subklinik inflamasyon parametrelerinin kombine kullanılarak tanınabileceğini ileri sürmüşlerdir (190). Benzer şekilde Shehab ve ark. yaptıkları çalışmada kalp yetmezlikli hastalarda aynı kişide gözlenen otonomik disfonksiyon ve inflamasyondaki artış ile ani ölümün öngörülebileceği sonucuna varmışlardır (191). Dolayısıyla KHD, RA hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kombinasyona ilave edilmesi gereken yeni bir parametre olabilir. Bu sonuçları destekler şekilde bizim çalışmamızda da KHD parametrelerinden pNN50, SDANN ve RMSDD ile ventriküler ekstrasistol sayısı arasında bağımsız olmasa da anlamlı bir korelasyon saptandı.

Çalışmamızın Sınırlılıkları: İlk olarak RA’de hem QT hem de KHD üzerine etkili olduğu bilinen iskemik kalp hastalığını dışlamak için altın standart halen koroner anjiyografi yapılmasıdır. Biz bunun yerine yakınması olan hastalar efor testi ile değerlendirdik. Bizim ve diğer çalışmaların ortak ve önemli bir kısıtlılığı da miyokardı etkileyen tüm patolojilerin hem QT hem de KHD’yi etkileyebilmesine karşın kardiyak tutulum patolojik olarak dışlanamamıştır. Ayrıca bu konudaki çalışmaların bizimkinde olduğu gibi kesitsel oluşu nedeniyle sebep-sonuç ilişkisine yönelik bir kanyı varılamamaktadır. Son olarak gerek bizim gerek bu konudaki diğer çalışmaların hasta sayısının nispeten az oluşu da bir eksiklik olarak ifade edilebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamız normal sağlıklı bireylere göre RA hastalarında KHD artmış göstermesi yönüyle önceki çalışmaların bulgularını desteklemektedir. Bu bulgulara dayanarak ortalama kalp hızı, QT dispersiyonu ve KHD gibi noninvaziv yollarla elde edilen parametrelerin RA'lı hastalarda geleneksel risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi ve ani kardiyak ölüm riskinin öngörülmesinde ılımlı bir rolü olabileceği söylenebilir. Fakat daha kesin kanaat ifade edilebilmesi için farklı hasta gruplarını da içeren, daha geniş sayısına sahip, prospektif ve uzun dönemli çalışmalardan elde edilebilecek daha açık kanıtlara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Firestin GS. .Romatoid Artrit in Etiyoloji ve patogenezi. In; Harris ED (Ed) Kelley Romatoloji. (Çev.Ed: Arasıl T.). Ankara Güneş Kitabevi. 2006. s: 996-1042.
2. Çalgüneri M. Romatoid artrit. Yasavul Ü (Editör). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı'nda. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2004. s.1477-95.
3. Harris ED: Romatoid Artrit in klinik özellikleri. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB(Eds), Kelley Romatoloji 7. baskı (Çeviri. Ed: Arasıl T), Ankara, Güneş kitabevi, 2006, s: 1043-1078.
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002;46: 328-46.
5. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005;4:130-6.
6. Yenil O, Lâv I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sıgırmacılar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. Z Rheumaforsch. 1968;27:215-223
7. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. Clin Rheumatol. 2006;25(4):560-561
8. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arıkan V. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol. 2005;24(3):212-214
9. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2002;4 (Suppl 3):265-272.
10. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. J Rheumatol. 1986;13(5):899-902
11. Boki KA, Drosis AA, Tzioufas GA, et al: Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. Ann Reum Dis. 52: 517, 1993.
12. Lipsky PE. Romatoid Artrit. In; Faui AS.(Ed) HARRİSON Romatoloji. (Çev.Ed: Soy M.). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri.2007. ss: 85-104
13. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. Biomed Pharmacother. 2006;60:656-62.
14. Edmonds JP: Rheumatoid arthritis in Clinical Rheumatology. Edited by Howe HS.

Singapore, National Arthritis Foundation, 1997, pp. 54-111.

15. Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(5):717-727
16. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Serio B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev.* 2005;4:497-502
17. O'dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Goldman L, Ausiello D (Eds.). *Cecil textbook of medicine.* 22nd ed. Philadelphia: Saunders Co; 2004. p.1644-54.
18. Çukurova N. Romatoid Artritli Hastalarda Kalp Tutulumunu Belirlemede Plazma Beyin Natriüretik Peptit Düzeylerinin Önemi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
19. Gümüşdiş G. Bağ dokusu hastalıkları: Romatoid artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil (Editörler). *Klinik Romatoloji'de.* İstanbul: Deniz Matbaası; 1999. s.269-78.
20. Balandraud N, Roudier J, Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2004;3:362-7.
21. Aho K, Heliövaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med* 2004;36:242-51.
22. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:169-74.
23. Corr M, Firestein GS: Innate immunity as a hired gun: But is it rheumatoid arthritis? *J Exp Med* 195:F33, 2002.
24. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.757-63.
25. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–911
26. Şenel S. Romatoid Artritli Hastalarda Anti-TNF Tedavinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Doku Doppler ve QT Dispersiyonu Yöntemleri ile Değerlendirilmesi (tez). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
27. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(Suppl 3):S39-44
28. Panayi GS. B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(Suppl. 2):ii3-ii7.

29. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5 (Suppl 4):S1-6.
30. Allen C, Elson CJ, Scott DG, Bacon PA, Bucknall RC. IgG antiglobulins in rheumatoid arthritis and other arthritides: Relationship with clinical features and other parameters. *Ann Rheum Dis* 1981;40(2):127-31.
31. Woolley DE, Tetlow LC. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 2000;2:65-74.
32. Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:372-378
33. 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 alpha2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):128-30.
34. Ozsoy M.H, Altinel L, Basarır K, Cavuoğlu A, Dincel V. Romatoid Artrit Eklemler Hastalığının Patogenezi. *TOTBID Dergisi* 2006; 3: 101-110.
35. Eren M. Romatoid Artrit Hastalarında Hastalık Aktivitesinin ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Anti-CCP antikorlarının Yeri (tez). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
36. Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol*. 2007;17(5):403-8
37. Mitchell R, İmmün Bozukluklar. In: Kumar, Cotran, Robbins. Robbins Basic Pathology 7th edition. Ceviri: Cevikbas U. Robbins Temel Patoloji, 7. baskı, Cilt 2. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., 2003: 136-139.
38. Hatemi G, Yazıcı H. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Sci* 2006;2: 12-17
39. Hamuryudan V. Romatoid artrit. İlçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi 2003; s:2702-13.
40. Gordon DA, Hastings DE. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.765-80.
41. Gray S. Romatoid Artrit. In Edward D. Harris JR, Ralph C, Clement B (ed)s. Kelley's

Textbook of Rheumatology. Ceviri: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara: Gunes Kitabevi, 2006: 996-1078.

42. Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. Semin Cutan Med Surg. 2007;26(2):100-117
43. Williams FM, Cohen PR, Arnett FC. Accelerated cutaneous nodulosis during methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 1998; 39:359-62.
44. Dislen N. Romatoid Artrit. Akoğlu T, Aral O, Calguneri M. Klinik Romatoloji'de. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996: 87-97.
45. Matteson EL, Turesson C. 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 4th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2008:773-783.
46. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin immunol 1999;92:153-160.
47. Bozkurt M. Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilitte Nörosensorial İşitme Kaybı (tez). Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
48. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Pathophysiology 2005;12(3):153-65.
49. Reiter M F, Boden S D: İnflammatory disorders of the cervical spine. Spine Dec 15 23: 2755-2766, 1998.
50. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case control study. Ann Rheum Dis 1996;55:190-2.
51. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatology 2004;18(5):631-45.
52. Pinals RS. Felty's syndrome. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (Eds.). Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1101-4.
53. Birrell FN, Isaacs JD. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, Merelend LW (Eds.). Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.1195-1205.

54. Keser G. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Sci* 2006;2(25):31-34.
55. 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 Suppl 39):S69-76.
56. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:59-64.
57. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgun Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochemistry* 2006;39:961-5.
58. Chatham WW, Blackburn WD. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, Mereland LW (Eds.). *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.1207-26.
59. Ehrenfeld M, Penchas S, Eliakim M. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. Recurrent arterial thromboembolism and death. *Ann Rheum Dis* 1977;36:579-81.
60. Wolheim FA: Rheumatoid arthritis in *Oxford Textbook of Rheumatology* edited by Isenberg DA pp: 1004-1019, 1998.
61. Resnick D, Niwayama G, Rheumatoid arthritis and the seronegative spondyloarthropathies: Radiographic pathologic concepts. In Resnick, Niwayama G(Eds). *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 2 edition W.B. Saunders Company. Philadelphia. 894-952, 1988.
62. Vreugdenhil G, Baltus CAM, Van eijk HG, Swaak AJG: Anemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 29: 105-110, 1990.
63. Lackner K J, Shclosser U, Lang B, Scmitz G: Auto antibodies against calpastatin in rheumatoid arthritis: epitope mapping and analysis of patient sera. *Br J Rheumatol*, 37: 1164-1171, 1998.
64. Borg AA: Antibodies to cytokines in inflammatory arthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 27: 186-195, 1997.
65. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-319

66. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):916-20.
67. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
68. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):975-9.
69. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45
70. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):347-56.
71. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):55-62.
72. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 15;59(6):762-84.
73. Genovese MC, Harris ED: Romatoid Artritin Tedavisi. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB(Eds). *Kelley Romatoloji 7. baskı (Çeviri. Ed: Arasıl T), Ankara, Güneş kitabevi, 2006; s: 1079-1100.*
74. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90:859-65.
75. Patrono C: Non steroidal antiinflammatory drugs. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH Eds. *Rheumatology* , 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008, p. 403-10
76. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-77.
77. Lipsky PE, van der heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the

treatment of rheumatoid arthritis: Antitumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group N Engl J Med 343(22): 1594-1602, 2000.

78. Weinblatt ME, Kremer JM; Bankhurst AD, 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 340: 253-259, 1999.
79. Van der Heijde DM, vanRiel PL, Nuvér-Zwart IH, et al: Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989;1(8646): 1036-1038.
80. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43: 495-505
81. Turkiewicz AM, Moreland LW. Romatoid Artrit. In: Bartlett SJ ed. Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi, 3. baskı, çev. ed. Dinç A, Romatoloji Eğ. ve Araş. Derneği, 2007: 157-167.
82. Infliximab (package insert). Malvern, Penn, Centocor, 2002.
83. Maini RN, Breedweld FC, Kladén JR, Smolen JS; Davis D, Macfarlane JD, et. Al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41:1552-63.
84. Puttini PS, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF- α , rheumatoid arthritis, and heartfailure: a rheumatological dilemma. Autoimmun Rev 2005;4:153-61.
85. Choy EHS, Kingsley GH, Panayi GS: Immunotherapies: T and B cell, In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH Eds. Rheumatology , 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008, p. 481-86.
86. Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell regulation in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16: 212-7
87. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Marcus Koeller, Michael H Weisman, Paul Emery. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007; 370: 1861–74.
88. Mevorach D, Paget AS. Romatoid artrit, In: Paget AS, Gibofsky A, Beary JF Eds. Romatoloji ve Klinik Ortopedi El Kitabı, Türkçe Çeviri Ed. Yazıcı Y, Erkan D, İnce E. 4. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, sf. 192-229
89. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for remission in rheumatoid

- arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-1315.
90. Wynne J. Miscellaneous conditions of the heart: Tumor, trauma, and systemic disease. In: Goldman L, Ausiello D (Eds.). *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders Co; 2004. p.482-5.
 91. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
 92. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63
 93. Isomäki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatology* 1975;4:205-8.
 94. Mutru O, Koota K, Isomäki H. Causes of death in autopsied RA patients. *Scand J Rheumatol* 1976;5:239-40.
 95. 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;33:221-7.
 96. Prior P, Symmons DPM, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1984;23:92-9.
 97. Coblyn JS, O’Gara PT. The heart in rheumatic disease. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.305-13.
 98. Bonfiglio T, Atwaer. EC. Heart disease in patients with seropositive RA. *Arch. Intern. Med.* 124: 714-719, 1996.
 99. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974;33:20-4.
 100. Maione S, Valentini G, Giunta A, Tirri R, Giacummo A, Lippolis C, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. *Cardiology* 1993;83:234-9.
 101. Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989;76:71-7.
 102. Mandell BF, Hoffman GS. Rheumatic Diseases and the Cardiovascular System. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds.). *Braunwald’s Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

103. Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983;42:389-97.
104. Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis: a clinical and pathological study of sixtytwo cases. *Ann Intern Med* 1963;58:102-23.
105. Kelley CA, Bourke JP, Malcolm A, et al: Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis. A. Longitudinal study. *Q J. Med.* 75: 461-470, 1990.
106. Haris ED, Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelly W, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB.(Eds). *Textbook of Rhematology* fifth edition. WB Saunders Company. London, 899-923, 1997.
107. Morris PB, Imber MJ, Heinsimer JA. Rheumatoid arthritis and coroner arteritis. *Am. J. Cardiology.* 57: 689-695, 1986.
108. Corrao S, Salli L, Arnonne S, et al. Cardiac involvement in 16: 253-256, 1995.
109. Tahtasız M. Romatoid Artritli Hastalarda Doku Ve Renkli Doppler Ekokardiografi Bulguları (tez), Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
110. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867-874.
111. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Practice Res Clin Rheum* 2003;17:729-52.
112. Gregerators G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices-summary article: A report of American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 Pacemaker Guidelines) *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 :1703.
113. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et all: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877
114. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opinion Cardiology* 1998; 13: 36-44
115. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. *G Ital Cardici* 1999; 29: 65-69.
116. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability: standards of measurement,

- physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043-1065
117. Kayikgioglu M, Payzm S. Kalp Hizi Degiskenligi. *Turk Kardiyol Dern AN* 2001;29:238-245
 118. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88-101
 119. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
 120. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-262
 121. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography *Coron Artery Dis* 1997; 8: 327-334
 122. Valensi P, Panes J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patient: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications- the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 815-20
 123. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: A follow-up study. *Diabetes Care* 1985; 8: 129-133
 124. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998; 42:141-148
 125. Bravenboer B, Hendriksen P-H, Oey LP, Gispen W-H, van Huffelen Erkelens DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993; 16: 1249-1253
 126. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339 -383
 127. Barbosa Filho J, Barbosa PR, Cordovil I. Autonomic modulation of the heart in systemic arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 189-195.
 128. Marriot's practical electrocardiography 10th edition. Lippincott williams and wilkins; 2001: Bölüm 3 Sayfa 62

129. Hnatkova K, Malik M, Yi G, Camm AJ. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 Lead ECG's for different number of Analysed Electrocardiographic Leads: Comparison of stability of different methods. *Br Heart J* 1994; 72: 390-396.
130. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-1766.
131. Bazett HC. An analysis of time relations of electrograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.
132. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467- 472.
133. Lee KW, Okin PM, Kligfield P. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134:1005-1013.
134. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assesment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: Result of prospective long tern follow up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-2550.
135. Higham PD, Furnis SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT Interval in ischaemia and infarction. *Br. Heart J* 1995; 73: 32- 36.
136. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, et al: Report of the American society of echocardiography committee on nomenclature and standards in two dimensional imaging. *Circulation* 1980;62:212–217.
137. Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;71:508-10.
138. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220–2.
139. Kamath MV, Fallen EL. Correction of the heart rate variability signal for ectopic and missing beats. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Newyork: Futura, 1995:75–85.
140. Malliani A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: Malik M, Camm AJ, et al. *Heart rate variability*., NY: Futura, 1995, p. 173–88.
141. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time-domain measurements of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ, Editors. *Heart rate variability*. Newyork: Futura, 1995:33-45
142. Wallberg Jonsson S, Ohman MI. Cardiovascular morbidity and mortality in patients

- with seropositive Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-451
143. Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemar S. et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-1053.
 144. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K et al. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065-1067
 145. Roberts WC, Kehoe JA, Carpenter DF et al. Cardiac valvular lesions in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 1968;122:141-146
 146. M.C. Crawford, J.P. Dimarco. Crawford Kardiyoloji. Romatolojik hastalıklar ve kalp. Carlos A Roldan. 1. baskı, 3. cilt ;2004
 147. Schwartz S: Rheumatoid carditis. *JAMA* 1977;201:556-558
 148. Sweezy RL: Myocardial infarction due to rheumatoid arthritis. *JAMA* 1967;199:855-857
 149. del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-45.
 150. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402-11.
 151. Dessein PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? *J Rheumatol* 2006; 33: 201-3.
 152. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P. QT interval as a cardiac risk factor in a middle aged population. *Heart* 1997;77:543-548
 153. Puddu P E, Bourassa M G. Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 1986; 19:203-211
 154. Pirildar T, Sekuri C, Utük O, Tezcan UK. QT dispersion in rheumatoid arthritis patients with and without Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22:225-228.
 155. Göldeli O, Dursun E, Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:447-450.
 156. M. Alpaslan, S. Alpaslan, E. Onrat. QT dispersion in rheumatoid arthritis. *Journal of Ankara Medical School* 2001;23 (2): 137-142

157. J. K. Alkaabi, M. Ho, R. Levison. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology* 2003;42:292-297
158. M. Wislowska, S. Sypula, I. Kowalik. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999;18:163-169
159. M. Wislowska, S. Sypula, I. Kowalik. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with Rheumatoid Arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of waaler- rose titre and duration of disease. *Clin Rheumatol* 1998;17: 369-377
160. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF (1980) The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 193:95–108
161. Multicentre post infarction research group, Kleiger RE, Miller JP et al (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59:256–262
162. Malliani A, Lombardi F, Pagani F et al (1994) Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5:274–86
163. Pumpura J, Howarka K, Groves D et al (2002) Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 84:1–14
164. Kao T, Hsiao HC, Chiu HW et al (2000) The relationship of late potentials to assessment of heart rate variability in post-infarction patients. *Int J Cardiol* 74:207–214
165. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ et al (1998) Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UKHEART). *Circulation* 98:1510-1516
166. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJM (1991) The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 79:495–502
167. Malpas SC, Gordon LP (1990) Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res* 24:210–213
168. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RF et al (1994) Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 127:420–424
169. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT et al (2001) Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 20:123–127

170. Maule S, Quadri R, Mirante D et al (1997) Autonomic nervous dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clin Exp Immunol* 110:423–427
171. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D et al (1997) Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol* 36:669–676
172. Laversuch CJ, Hiromi S, Modarres H et al (1997) Reduction of heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 24:1540–1544.
173. Louthrenoo W, Ruttanaumpawan P, Aramrattana A et al (1999) Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *QJM* 92:97–102
174. Evrengul H, Dursunoglu D, Cobankara V et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004; 24:198–202.
175. Anichkov D. A., Shostak N. A., Ivanov D. S Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients.. *Int J Clin Pract*, 2007, 61, 5, 777–783
176. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6:245–9.
177. Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med* 2005; 257: 156–66.
178. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 363–70.
179. Janszky I, Ericson M, Lekander M et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 2004; 256: 421–8.
180. Baerwald CG, Laufenberg M, Specht T et al. Impaired sympathetic influence on the immune response in patients with rheumatoid arthritis due to lymphocyte subset-specific modulation of beta 2-adrenergic receptors. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1262–9.
181. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL et al. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 63–70.
182. Straub RH, Harle P. Sympathetic neurotransmitters in joint inflammation. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 43–59.

183. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 593–601.
184. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 381–5.
185. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol* 1997; 80: 302–5.
186. Sandhu V, Allen SC. The effects of age, seropositivity and disease duration on autonomic cardiovascular reflexes in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 740–5.
187. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 31–5.
188. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R634–43
189. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1473–8
190. Lombardi F. Sympathetic activation and sub-clinical inflammation: a new combination to identify high-risk subjects. *Eur Heart J* 2004; 25: 359–60.
191. Shehab AM, MacFadyen RJ, McLaren M et al. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study. *Heart* 2004; 90: 1263–8.