



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
STEROİD VE METOTREKSAT TEDAVİSİNİN
KALP FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Mustafa GÖK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdi BOZKURT**

ADANA, 2016

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mustafa Demirtaş, Prof. Dr. Ayhan Usal, Prof. Dr. Abdi Bozkurt, Prof. Dr. Mesut Demir, Prof. Dr. Mehmet Kanadaşı, Doç. Dr. Ali Deniz, Yrd. Doç. Dr. Onur Sinan Deveci, Yrd. Doç. Dr. Çağlar Emre Çağlıyan ve Yrd. Doç. Dr. Rabia Akıllı Eker'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteğini hissettiğim ve meslek hayatım boyunca da hissedeceğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Abdi Bozkurt'a katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin her aşamasında katkılarını ve desteğini benden esirgemeyen Romatoloji Kliniği Doç. Dr. Didem Arslan Taş'a ve Uzman Dr. İpek Türk'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında bana destek olan ve üzerimde sonsuz emekleri olan sevgili ailem annem Fadime Gök'e, abim ve ablalarıma teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Sevgisi, desteği ve sabrıyla her zaman yanımda olan, bana dünyanın en güzel hediyesi bebeğimizi verecek olan, birtanecik aşkım, sevgili eşim Duygu Kurt Gök'e sonsuz teşekkür ederim ve onu tüm kalbimle seviyorum...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMA LİSTESİ	IX
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1.Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1 Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler	5
2.1.3.3. Silikoz	5
2.1.3.4.Sigara	6
2.1.3.5. Enfeksiyon	6
2.1.3.6.Diyet	6
2.1.3.7. Kahve	6
2.1.3.8. Sosyoekonomik Faktör	6
2.1.4. Patogenez-Patoloji	7
2.1.5. Romatoid Faktör	8
2.1.6. Klinik	8
2.1.6.1. Eklem Hastalığı Belirti ve Bulguları	8
2.1.6.2. Eklem Dışı Bulgular	10
2.1.6.2.1.Cilt ve Cilt altı Doku	10
2.1.6.2.2. Hematolojik Tutulum	10
2.1.6.2.3.Vaskülit	10

2.1.6.2.4. Kalp	11
2.1.6.2.5. Solunum sistemi	13
2.1.6.2.6. Kas ve Kemik Tutulumu	13
2.1.6.2.7. Nörolojik Tutulum.....	14
2.1.6.2.8. Göz	14
2.1.6.2.9. Böbrek	14
2.1.7. Erken Romatoid Artrit.....	14
2.1.8. Yaşlılarda Romatoid Artrit	15
2.1.9. Laboratuvar Bulguları	15
2.1.10. Radyografik değerlendirme	16
2.1.11. Klinik Seyir ve Prognoz	16
2.1.12. Tanı.....	17
2.1.13. Romatoid Artrit Tedavisi.....	19
2.1.13.1. Genel Prensipler	19
2.1.13.2. Nonsterid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)	19
2.1.13.3. Kortikosteroidler	20
2.1.13.4. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD).....	20
2.1.13.4.1. Konvansiyonel Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar	21
2.1.13.4.1.1. Metotreksat (Mtx).....	21
2.1.13.4.1.2. Sülfosalazin (SSZ).....	21
2.1.13.4.1.3. Antimalaryal İlaçlar.....	21
2.1.13.4.1.4. Azotiopürin.....	22
2.1.13.4.1.5. Leflunomid	22
2.1.13.4.2. Biyolojik Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar	22
2.1.13.4.2.1. İnfliksimab.....	23
2.1.13.4.2.2. Adalimumab	23
2.1.13.4.2.3. Etanercept.....	23
2.1.13.4.2.4. Anakinra	23
2.1.13.4.2.5. Rituksimab.....	23
2.1.13.4.2.6. Abatacept.....	23
2.2. Ekokardiyografi	24
2.2.1. İki-Boyutlu Ekokardiyografi (2D Ekokardiyografi).....	24
2.2.2. M-mod Ekokardiyografi.....	24
2.2.3. Üç boyutlu Ekokardiyografi (3D Ekokardiyografi)	25
2.2.4. Doku Doppler Görüntüleme	25

2.2.5. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	25
2.2.6. Atriyal Büyüklük ve Hacim.....	25
2.2.7. Sol Ventrikül Kütlesi.....	26
2.2.8. Sol Ventrikül Hacim.....	26
2.2.9. Sistolik Fonksiyon Değişkenleri.....	27
2.2.9.1. Fraksiyonel Kısalma.....	27
2.2.9.2. Ejeksiyon Fraksiyonu (EF).....	27
2.2.9.3. Atım Hacmi (Stroke Volum).....	27
2.2.9.4. Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI)	28
2.2.10. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi	28
2.2.10.1. Normal Diyastolik Fonksiyon	29
2.2.10.2. Mitral Giriş Yolu	29
2.2.10.3. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVRT)	30
2.2.10.4. 1. derece Diyastolik Disfonksiyon (Bozulmuş Miyokardiyal Relaksasyon).....	31
2.2.10.5. 2. derece Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Patern).....	31
2.2.10.6. 3. Derece Restriktif Doluş (Geri Dönüşümlü).....	32
2.2.10.7. 4. Derece Restriktif doluş (Geri Dönüşümsüz)	33
2.2.11. Renkli M-mod Akım Yayılma Hızı (Vp)	33
2.2.12. Pulmoner Ven Akım Örnekleri	33
2.2.13. Triküspit Akım Velositesi	34
2.2.14. Vena Cava İnferior Akım Velositesi	34
2.2.15. Sol Atriyal Hacim.....	34
2.2.16. Doku Doppler Ekokardiyografi.....	35
3. MATERYAL ve METOD.....	38
3.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	38
3.2. Ekokardiyografi	38
3.3. Etik Kurul Onayı.....	39
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik Veriler.....	41
4.2. Laboratuvar Bulguları.....	41
4.3. Elektrokardiyografik Bulgular.....	42
4.4. Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları	43
4.5. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları	44
4.7. Mitral Doku Doppler s Dalgası ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki	46

5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇLAR	55
7.ÇALIŞMA SINIRLILIKLARI.....	56
8.KAYNAKLAR	57
9. ÖZGEÇMİŞ	68



TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 1987Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sınıflama Kriterleri	17
Tablo 2. 2010 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sınıflama Kriterleri	18
Tablo 3. Romatoid Artrit kötü prognoz kriterleri	18
Tablo 4. Romatoid Artrit'te Klinik Remisyon Kriterleri (ACR)	24
Tablo 5. Primer Diyastolik Kalp Yetmezliği.....	29
Tablo 6. Doppler-Eko Göstergelerini Kullanılarak Normalin Yalancı Normalden Ayrılması	32
Tablo 7. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelerinin Tanımlanması:Erişkinde Normal ve Anormal Değerler	37
Tablo 8. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı	41
Tablo 9. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	42
Tablo 10. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.....	43
Tablo 11. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.....	43
Tablo 12. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması	45
Tablo 13. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile demografik ve komorbid ilişkisinin değerlendirilmesi.	46
Tablo 14. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile Elektrokardiyografik veri ilişkisinin değerlendirilmesi	46
Tablo 15. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile laboratuvar veri ilişkisinin değerlendirilmesi	47
Tablo 16. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile ekokardiyografik veri ilişkisinin değerlendirilmesi	47

ŞEKİL LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. İnflamasyon ve Eklem destrüksiyonun patofizyolojisi:.....	8
Şekil 2. Kuğu boynu deformiteleri	9
Şekil 3. Sistemik romatoid vaskülit mononöritis multipleks nedeniyle bilateral ayak düşüklüğü ve alt ekstremitte vaskülit.	11
Şekil 4. Parasternal uzun eksen 2D ekokardiyografik mitral kapak seviyesinde M-mod görüntüsü.....	24
Şekil 5. Mitral giriş yolu akım hız kaydı.....	30
Şekil 6. Normal diyastolik fonksiyon,bozulmuş gevşeme,yalancı normal doluş ve restriktif fizyoloji durumlarında tipik mitral iç akım(en üst),mitral anuler doku doppler(orta), pulmoner akım(en alt) hız örneklerini göstermektedir.	36

KISALTMA LİSTESİ

A	: Mitral geç diyastolik akım hızı
a'	: Geç diyastolik hız
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Ar	: Pulmoner retrograd atriyal dalgası
BSA	: Vucut Yüzey Alanı
CRP	: C- reaktif protein
CCP	: Siklik Sitrüline Peptid
CO	: Kardiyak Debi
COX	: Siklooksijenaz
CI	: Kardiyak indeks
CSF	: Koloni Stimüle Edici Faktör
DMARDs	: Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DM	: Diyabetes Mellitus
DT	: Deselerasyon Zamanı
E	: Mitral erken diyastolik akım hızı
e'	: Erken diyastolik hız
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EDEC	: Deselerasyon zamanı
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ET	: Ejeksiyon Zamanı
FS	: Fraksiyonel kısalma
Gİ	: Gastrointestinal
HLA	: Human Lökosit Antijen
HCQ	: Hidroksiklorokin
HT	: Hipertansiyon
IVCT	: İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı
IVRT	: İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı
IL	: İnterlökün
Ig	: Immunglobulin
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KC	: Karaciğer
KS	: Kortikosteroidler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LA	: Sol Atriyum
LVOT	: Sol Ventrikül Çıkış Yolu
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
MPI	: Miyokard perfüzyon İndeksi
MRI	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
Mtx	: Metotreksat
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PWDD	: Pulsed Wave Doku Doppler
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PCWP	: Pulmoner Arter Kama Basıncı
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
RV	: Sağ Ventrikül
OKS	: Oral Kontraseptif
QKRAA	: Glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin
SV	: Stroke Volüm
SSZ	: Sülfosalazin
s'	: Sistolik Miyokardiyal Hız
TVI	: Zaman Hız Velositesi
TDI	: Doku Doppler Görüntüleme
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
Th1	: T helper-1
Th2	: T helper-2
VCI	: Vena Cava İnferior
Vp	: Renkli M-mod Akım Yayılma Hızı
2D	: İki Boyutlu Ekokardiyografi
3D	: Üç Boyutlu Ekokardiyografi
Vp	: Renkli M-mod Akım Yayılma Hızı

ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda Steroid ve Metotreksat Tedavisinin Kalp Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Amaç: Romatoid artrit (RA) kardiyovasküler tutulum sıklığı artmıştır ve mortaliteyle ilişkilidir. Romatoid artrit hastalarında verilen antiinflamatuvar tedavinin kalp fonksiyonlarına etkileriyle ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada yeni tanı alan RA hastalarında steroid ve metotreksat (Mtx) tedavisinin kalp fonksiyonları üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2014- Nisan 2016 tarihleri arasında Romatoloji Kliniği'ne başvuran, yeni RA tanısı alan hastalar dahil edildi. Ekokardiyografi, doppler ve doku doppler parametrelerine 3 kere; tedaviden hemen önce, 1 ay steroid tedavisi sonrası ve Mtx tedavisinden 3 ay sonra bakıldı. Ekokardiyografi ve Doppler parametrelerinin değişimi tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak 0.05'den düşük p değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 52,66 olup %72,2'si kadın idi. Çalışmamızda tedavi sonrası inflamatuvar belirteç (ESR ve CRP) değerlerinde anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$). Tedavi sonrası hastaların elektrokardiyografik parametrelerinde anlamlı değişim saptanmadı. Ekokardiyografik veriler karşılaştırıldığında B ve M-mod parametrelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($p>0,05$). Sol ventrikül doku doppler lateral s dalgası, septal s dalgası, bu ikisinin ortalaması olan mitral doku doppler s dalgasında anlamlı artış izlendi ($p<0,05$). Doku Doppler triküspit a dalgasında anlamlı azalma saptanırken, triküspit E/e' oranı ve triküspit doku doppler e/a oranında anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Anlamlı değişikliklerin özellikle Mtx tedavisi sonrası daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç: Bu çalışmada, romatoid artrit hastalarında verilen steroid ve Mtx tedavisi ile, sol ventrikül sistolik ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarıyla ilişkili olan doku doppler parametrelerinde anlamlı iyileşmeler olduğunu gözlemledik. Daha kesin sonuçlar için, daha fazla hastanın dahil edildiği ve daha uzun takip sürelerinin olduğu çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, Doku Doppler, mitral s dalgası, Steroid, Metotreksat, Diyastolik disfonksiyon

ABSTRACT

Effects of steroid and methotrexate treatment on cardiac functions in patients with rheumatoid arthritis

Aim: The incidence of cardiovascular involvement is increased in rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular involvement increases mortality in RA. The data about the influence of anti-inflammatory therapy on cardiac functions in this patient group are limited. In this study, we aimed to investigate the effects of steroid and methotrexate (Mtx) therapy on cardiac functions in newly diagnosed RA patients.

Methods and Materials: Patients admitting to Rheumatology Department between January 2014-April 2016 with a de-novo RA diagnosis have been included in our study. Right and left ventricular echocardiographic, Doppler and tissue Doppler (TDI) parameters were evaluated in these patients thrice; before treatment, after 1 month of steroid treatment and after 3 months of Mtx treatment. Alterations of echocardiography and Doppler parameters were evaluated with one-way ANOVA test. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 36 patients are included in this study. Average age of the patients was 52 ± 66 years and among these patients, 72.2 of them were women. In our study, there was a significant decrease in the values of inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein) after treatment ($p < 0,05$). There was no significant change in the electrocardiographic parameters after treatment. When the echocardiographic data were compared, there was no significant change in the B and M-mode echocardiographic parameters. Left ventricular TDI mitral s wave velocity (mean of lateral s-wave and septal s wave velocities) was significantly increased ($p < 0,05$) with treatment. Tissue Doppler tricuspid a wave was significant decreased while tricuspid E/e' ratio and tricuspid tissue doppler e' /a' ratio were significantly increased ($p < 0,05$). Significant changes were especially noticeable after methotrexate therapy.

Discussion: In this study, we observed a significant improvement in TDI parameters resembling left ventricular systolic and right ventricular diastolic functions after steroid and Mtx therapy in patients with rheumatoid arthritis. Studies performed in larger patient population with longer follow-up periods are required for more precise results.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Tissue Doppler, mitral s wave, Steroid, Methotrexate, Diastolic dysfunction

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit(RA) nedeni bilinmeyen, kronik, çok sayıda sistemi ilgilendiren bir hastalıktır. Çok çeşitli sistemik bulguları olabilmekle birlikte RA'nın başlıca özelliği genellikle çevre eklemleri simetrik tutan inatçı inflamatuvar sinovittir. Sinoviyal inflamasyonun kıkırdak hasarı ve erozyon yapabilme potansiyeli ile eklem bütünlüğündeki değişiklikler hastalığın temel özelliğidir. Romatoid artrit seyri çok değişken olabilir. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Romatoid artritin toplumdaki prevalansı % 0,5-1 oranındadır.¹ Ülkemizde yapılan bir çalışmada, RA'nın görülme sıklığı yaklaşık olarak % 0,5-1.5 arasında verilmektedir.² Kadınlar erkeklere göre yaklaşık üç kat daha fazla etkilenirler. Hastalığın sıklığı yaşla birlikte artar ve ileri yaş grubunda cinsiyetler arasındaki fark azalır.

Romatoid artrit, sistemik bir hastalıktır. Başlangıçta bütünüyle eklem yakınma ve bulguları ile seyrederken ileri dönemde yorgunluk, deri altı nodülleri, akciğer tutulumu, perikardit, periferik nöropati, vaskülit, hematolojik anormallikler dahil çeşitli eklem dışı tutulumları olabilir. Hastalığın seyri sırasında kardiyak tutulum mortalite nedenlerinden biridir. Kalp tutulumu yüksek sıklıkta görülmekte olup yapılan birçok çalışmada bu hastalarda ölümlerin %35-50'sinden kardiyovasküler hastalıkların (KVH) sorumlu olduğu gösterilmiştir. Akut ve kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'da vaskülit, nodüler yapı, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozisin etkileriyle kardiyak tutulum ortaya çıkmaktadır. En sık görülen kardiyak tutulum perikardittir.Kronik konstrüktif perikardit gelişebilir. Nodüler granülomatöz veya diffüz fibrozis nedeniyle miyokard tutulumu ve kalp yetersizliği gelişebilir. Endokardit, nodül veya vaskülit nedeniyle kapak yetersizliği, iletim bozuklukları (fibrozisin ileti yollarına ilerlemesi) ve koroner arter hastalığı (KAH) görülebilir. Kardiyak tutulum romatoid artritte her zaman semptomatik değildir. Kalp yetersizliği ve sistolik disfonksiyon, sol ventrikülün diyastolik fonksiyonundaki değişikliklere bağlı olarak oluşur ve bu fonksiyon değişikliği yıllarca sessiz seyredebilir. Bu nedenlerle erken dönemde teşhis etmek için elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), doku doppler ekokardiyografi kullanılması sistolik ve özellikle diyastolik disfonksiyonların tanımlanmasında önemlidir. Ekokardiyografi ölçümlerinde diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve

buna ek olarak doku doppler ekokardiyografi ile miyokard hareket hızlarının ölçülmesi global bir kardiyak bozukluk gelişmeden erken ve lokalize anormallikleri saptamada daha duyarlı görülmektedir. Romatoid artrit tedavisinde verilen tedavinin kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada eklem yakınması ile başvuran ve RA tanısı konulan daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi öncesi,1 ay steroid tedavisi sonrası ve ardından 3 ay boyunca metotreksat tedavisi almış hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve medikal tedavi sonrası yanıtı araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1.Tanımı

Romatoid artrit (RA), periferik poliartriküler simetrik eklem tutulumu ile seyreden sebebi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamatuvar artrit en yaygın şeklidir ve eklem hasarı, fiziksel engellilik ile sonuçlanır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Romatoid artrit, sistemik bir hastalıktır. Başlangıçta bütünüyle eklem yakınma ve bulguları ile seyrederken ileri dönemde yorgunluk, deri altı nodülleri, akciğer tutulumu, perikardit, periferik nöropati, vaskülit, hematolojik anormallikler dahil çeşitli eklem dışı tutulumları olabilir.¹

Son on yılda RA tedavisinde özellikle Hastalığı modifiye edici ilaçlar(DMARD) kullanılmaya başlanması ile önemli gelişmeler olmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit , her yaş grubunda görülebilir. İnsidansı 25-55 yaş aralığında artış gösterir,daha sonra 75 yaşına kadar geriler ve sonra insidansı giderek azalır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farklılığı azalır. Romatoid artrit dünya genelinde % 0,5-1 oranında gözükmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, RA'nın görülme sıklığı yaklaşık olarak % 0,5-1.5 arasında görüldüğü bildirilmiştir.²Bazı çalışmalarda Amerikan yerlilerinde %7 oranında, buna karşın Afrika ve Asya'da % 0,2-0,4 oranında görüldüğü saptanmıştır. Romatoid artrit, diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Latin Amerika ve Afrika'da yaşayan kadınlarda erkeklere oranla 6-8 kat daha fazla görülmektedir. Kadınlardaki yüksek oran göz önüne alındığında hastalıkta östrojen muhtemel rolünü açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Örneğin, bazı deneysel çalışmalarda östrojenin RA patogenezinde önemli bir sitokin olan tümör nekroz faktör- α (TNF - α) üretimini uyardığı gösterilmiştir.¹

2.1.3. Etiyoloji

Romatoid artrit'in nedeni hala bilinmemektedir, genetik olarak yatkın bir bireyde bilinmeyen bir patojen antijen ile karşılaşma sonucunda devam eden immün kompleks cevaba bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir.

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Romatoid artrit'in toplumda görülme prevalansı % 0.5 -1 arasındadır ancak bu ikizlerde %2-4 gibi rakamlara çıkmaktadır.² İngiltere ve Finlandiya da yapılan RA'ın tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı ile ilgili çalışmada tek yumurta ikizlerinde % 15.4 ve %12.3 buna karşın çift yumurta ikizlerinde % 3.6 ve %3.5 olarak saptanmıştır.³ Romatoid artrit'e genetik yatkınlıkta multiple lokuslar etkili olmaktadır. Bunlardan en önde geleni Human Lökosit Antijen (HLA) lokusu olup genetik yatkınlığa % 30-50 oranında etkili olmaktadır.⁴ Bununla birlikte genetik faktörlerin hangi aşamada RA patogenezinde rol oynadığı belirsizliğini korumaktadır. Sınıf II major histokompatibilite kompleks alleli HLA-DR4 (HLA-β1*0401) ve ilişkili alleller RA için bilinen başlıca genetik risk faktörüdür. Erken dönem çalışmalarında %70 kadar RA hastasının HLA-DR4 eksprese ettikleri gösterilmiştir. Bu ilişki, siklik sitriline peptide (CCP) karşı antikoru olan hastalarda çok daha güçlüdür. Bununla birlikte, İsrailli Yahudiler, Asyalı Hintliler, Kuzey Amerika'nın Yakıma yerlileri gibi bazı toplumlarda, hastalık gelişimi ile HLA-DR4 arasında ilişki bulunamamıştır. Bu bireylerde RA ile yakın ilişkili HLA-DR1 (DRβ1*0101) arasında bir ilişki vardır.¹ HLA-DRβ1 allellerinin varlığı ile RA prevalansı artar. HLA-DRβ1'nin beta zincirinin üçüncü yüksek derecede değişken bölgesindeki 70-74 aminoasitlerin diziliminin glutamin lösin-arjinin-alanin-alanin (QKRAA) şeklinde olmasına "Ortak Epitop" (Shared Epitope) denir. Ortak Epitop'un hastada bulunması hem hastalığın riskini artırır hem de ağır seyretmesine neden olur.⁵ Human lökosit antijen genlerinin RA'in genetik yatkınlığının yaklaşık üçte birinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle HLA bölgesi dışındaki genler de katkıda bulunmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda lenfositlerde anjiten reseptörü sinyal iletiminde görev alan bir fosfataz olan PTPN22, B hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan FcRL3, proteinde sitrünün arginine dönüşümünde işlev gören PADI4 ,T hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde etkili CTLA4

moleküllerinin, en azından bazı toplumlarda RA için yatkınlık genleri olduğu ortaya konmuştur.

Genetik risk faktörlerinin RA sıklığını tümüyle açıklayamıyor olması çevresel faktörlerin de hastalık etiolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu durum benzer genetik zemini olan gruplarda, hastalık insidansı ve şiddeti üzerinde iklim ve kentleşmenin başlıca belirleyici faktörler olduğunu gösteren, yakın dönemde Afrika'da yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda vurgulanmaktadır.¹

2.1.3.2. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler

Oral kontraseptif kullanımının (OKS) RA riskini azalttığı veya geciktirdiği gösterilmiştir.^{6,7} Kadınlarda, erkeklere göre 2-3 kat daha fazla olarak RA gelişir. Bu durum progesteron ve östrojenin etkisi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Östrojen, B hücrelerinin apoptozunu azaltarak, otoreaktif klonların oluşumuna müsaade eder. Hormonlar, T hücre tiplerinin dengesini de etkiler. Gebelik sırasında, % 75 kadında RA spontan remisyona girer. Romatoid artritli gebelerin 3/4'ünde 1.ve 2. trimestirde hafifler son trimestirde sıklıkla remisyona girer. Ancak doğumdan sonra haftalar aylar içerisinde RA hastaların %90'ında alevlenmeler olur. Plasentadan, daha gebeliğin çok erken dönemlerinde TGF- β , IL-10 ve alfa feto protein gibi solubl faktörler salgılanır ve RA'nın remisyona girmesine bu faktörlerin de katkısı olur. Bir başka teori de gebelikte immun yanıtın, RA'dakinin aksine TH2 yanıtı tarafına doğru değişmesidir. Plasentadan kortikotropin salgılatan hormon salınır ve fetusun adrenal hücrelerinden direkt olarak dehidroepiandrosteron salınmasını uyarır. Dehidroepiandrosteron plasental östrojenin sentezi için gerekli bir maddedir. Östrojen ve progesteron TH1 yanıtını baskılar ve TH2 yanıtını uyarırlar.

2.1.3.3. Silikoz

Uzun süreli Silika tozu ile maruziyet RA için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Bu risk özellikle daha önce silika tozu ile maruz kalan maden işçilerinde, RA gelişimi daha sık olmuştur.⁸⁻¹⁰. Silika maruziyeti çoğunlukla anti-CCP (+), RA için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.¹¹

2.1.3.4.Sigara

Sigara, RA gelişmesi için artmış önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir.¹²⁻
¹⁴ Sigara içen kadınlarda 2.5 kat daha fazla RA gelişme riski vardır ve bu risk sigarayı bıraktıktan 15 yıl sonrasına kadar devam eder.

2.1.3.5. Enfeksiyon

Enfeksiyon etkenleri RA nedeni olarak hep araştırılmıştır ancak kesin kanıt olabilecek bir ilişki bulunamamıştır. Virusler, RA'de olası etiyolojik faktörler arasında yer alır. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile RA arasında bir bağlantı olduğundan şüphelenilmiştir. Örneğin EBV, B lenfositlerini poliklonal olarak aktive eder ve romatoid faktör (RF) yapımını artırır. Romatoid artritli hastalarda EBV yükü artmıştır ve sinoviyumlarında EBV deoksiribonükleik asit (DNA) gösterilebilir.¹

2.1.3.6.Diyet

Omega 3 poliansatüre yağ asitlerinin prostaglandin yağ asitleri üzerindeki etkisiyle anti-inflamatuar etkisi olduğu bildirilmiştir. Patterson ve arkadaşları diyet ile RA risk artışı araştırmışlardır. Bugüne kadar bu konuyu ele alan çalışmalar yaygın olmamıştır ve birçok belirsizlik devam etmektedir.¹⁵ Kırmızı et tüketimi RA için risk artışı¹⁶, meyve alımı¹⁷ ve yağlı balık tüketimi^{18,19} RA için risk azalması sağlamaktadır ancak bunların teyid edilmeye ihtiyacı vardır.

2.1.3.7. Kahve

Kahve tüketimi ile RA gelişimi için olası bir risk faktörü açısından çelişkili raporlar bulunmaktadır. Bazı kaynaklarda olası bir risk faktörü olarak görülürken^{20,21} bazı kaynaklarda bir kanıt olarak gösterilememiştir.²² Kahve tüketimi ile ilgili çalışmaların bazılarında RA gelişiminde, sigara karıştırıcı faktör olarak kabul edilmektedir. Özetle kahve tüketimi ile RA gelişimi belirsizliğini korumaktadır.

2.1.3.8. Sosyoekonomik Faktör

Sosyoekonomik faktörler, RA gibi kronik hastalıklarda uzun süreden beri şüphelenilmektedir. İngiltere ve Norveç'te yapılan çalışmalar sosyoekonomik faktörlerin etkilemediğini^{23,24} buna karşılık son zamanlarda İsveç'te bir vaka-kontrol çalışma

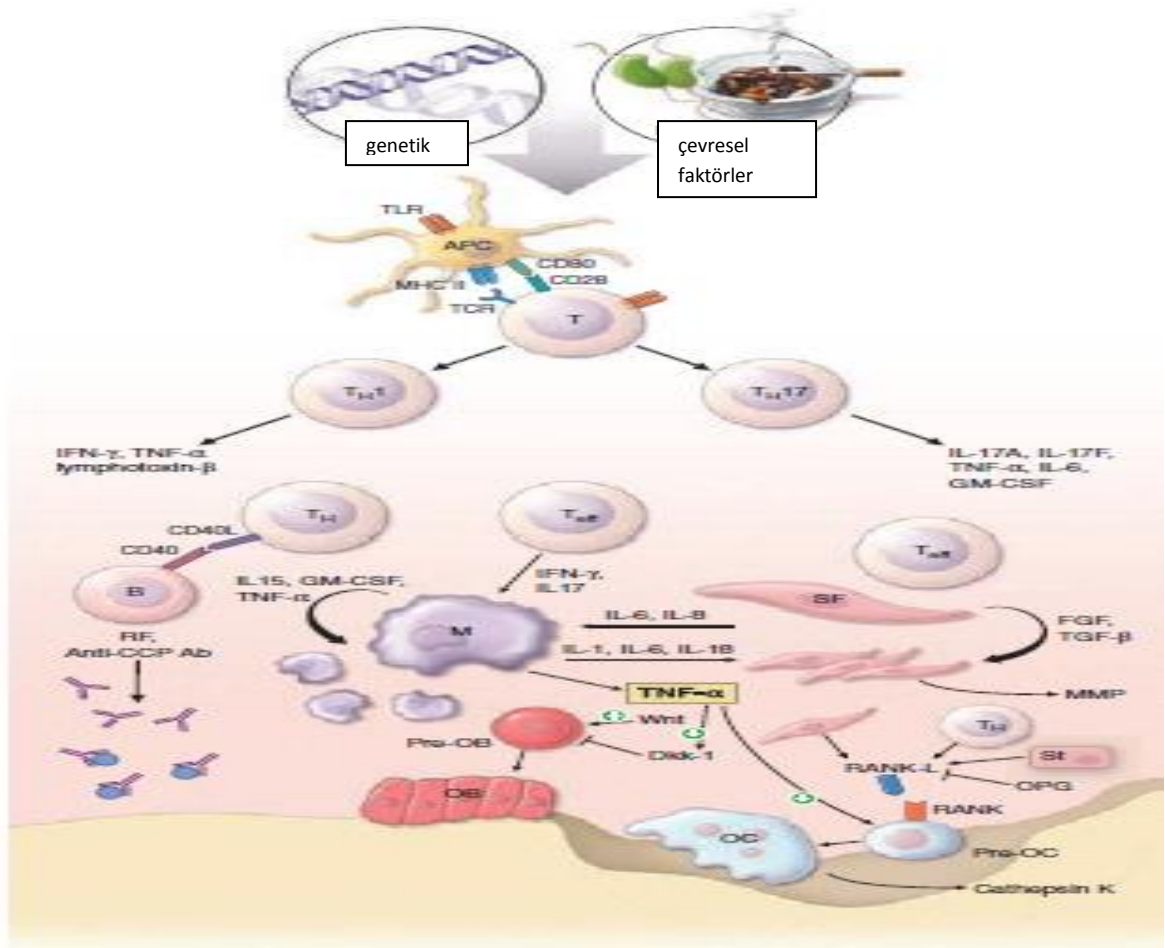
raporunda sigara alışkanlıkları ve çeşitli mesleki riskler değerlendirildikten sonra ılımlı bir etkisi bulunmuştur.²⁵

2.1.4. Patogenez-Patoloji

Romatoid artrit, kıkırdak altındaki kemik ve eklem boşluğunu döşeyen sinoviyumu etkiler. Sinovyal membran, birçok eklem yüzeylerini kapsar. İnce bir bağ dokusu, tendon kılıflar ve bursa içerir.⁵ Normalde hücre ve damar yapısından fakir olan sinovyal membran RA da hipervasküler hale gelir ve proliferasyona uğrar. Başlangıç döneminde doku ödemi daha sonra kan damarlarında proliferasyon, sinovyal hiperplazi, subsinovyal bölgede lenfosit ve nötrofillerden oluşan inflamatuvar infiltrasyon gelişir. Romatoid artrit, hastalığının patogenezinde başta TNF- α olmak üzere birçok sitokin rol oynar. Bu sitokinler artık günümüz RA tedavisinin de önemli bir parçası olmuştur. Makrofaj ve fibroblastlar tarafından sentezlenen interlökin-1(IL-1) , IL-6, koloni stimüle edici faktör-1 (CSF-1) ile T hücrelerinden üretilen IL-2 , IL-3, IL-4 RA patogenezinde diğer etkili sitokinlerdir. TNF- α ve IL-1 çok önemlidir. Her ikisi de sinoviyal makrofajlardan salınır ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu, endotelde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kollajen yapımını uyarır. Interlökin-1'in kontrol ettiği proinflamatuvar sitokinlerin RA'lı hastaların sinoviyumunda arttığı gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinler kemik ve kıkırdakta hasar oluşmasına neden olurlar. Hastalık kronik faza geçtiğinde sinovyal bölgedeki proliferasyon belirgin hale gelir. Destruktif bir doku oluşur ve bu dokuya pannus adı verilir. Pannus komşu kemiğe ve kıkırdağa invaze olur. Kıkırdak harab edilirken eklem aralığı gittikçe daralır. Pannus, eklem etrafındaki dokuları destrükte ederek yayılır ve kalsifikasyon sonucu tutulan eklem ya da eklemlerde ankiloz gelişebilir. Immunglobulin-G' nin Fc parçasına karşı gelişen romatoid faktör (RF), RA için özel değildir ancak yüksek titrede pozitifliği ve bu yüksek titrenin tedaviye karşın sürmesi halinde hastalık için kötü prognoz işareti. Romatoid faktör, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, mikso konnektif doku hastalığı, skleroderma, polimiyozit, reaktif artrit, osteoartrit ve hatta sağlıklı insanlarda da pozitif olabilir. Anti- siklik sitriline peptid (anti-CCP) RA için oldukça özel kabul edilen bir antikordur.²⁶ Immunglobulin M RF ile anti-CCP varlığının RA için belirleyiciliği %91'dir.²⁷ T lenfositler CD4(+), RA patogenezinde önemli rol oynar. Histopatolojik incelemelerde CD4(+) T lenfositlerin diffuz infiltrasyonu görülür.

2.1.5. Romatoid Faktör

Romatoid faktör (RF), IgG'in Fc kısmına karşı oluşmuş antiglobulin antikorlardır. Romatoid faktörler IgG, IgM ve IgA yapısında olabilirler. Romatoid artrit'te % 90 Ig M tipindedir. En önemli kaynağı, sinoviyadaki B lenfositlerdir.^{28,29}



Şekil 1. İnflamasyon ve Eklem destrüksiyonun patofizyolojisi:

Çevresel faktörler ile genetik yatkınlık daha sonra sinoviyal T hücresi aktivasyonu ile birlikte romatoid artrit (RA) gelişimini tetikleyebilir. CD4(+) T lenfositin T cell reseptörü (TCR) ile Antijen sunan hücrenin (APC) class II major histocompatibilite kompleks peptid antijeni (MHC class II), CD80/86 ve CD28 ko-stimulasyonu ile CD4(+) T hücresinin farklılaşması başlar.

2.1.6. Klinik

2.1.6.1. Eklem Hastalığı Belirti ve Bulguları

Başlangıçta ağrı, şişlik ve hassasiyetin eklem lokalizasyonu gürültülü olabilir. Oturmuş RA'in en sık bulgusu etkilenen eklemde hareketle artan ağrıdır. Genel bir

katılık sık görülür ve sıklıkla uzun hareketsizlik sonrasında daha belirgindir.³⁰ Sabahları bir saatten uzun süren tutukluk inflamatuvar artritinin değişmez bir özelliğidir. Sinovyal inflamasyon klinik olarak şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına neden olur. Başlangıçta fiziksel işlevlerde yetersizlik ağrı ve inflamasyona bağlıdır ve bu nedenlerden dolayı sakatlık agresif RA'nın sık görülen bir erken bulgusudur. Sinovyal sıvı artışı, sinovyal hipertrofi ve eklem kapsülünün kalınlaşması eklem şişliğine neden olur. Başlangıçta hareketler ağrı ile kısıtlanır. Eklem hacmini artırmak ve kapsüldeki gerilimi azaltmak için etkilenen eklem genellikle fleksiyonda tutulur. Daha sonra fibroz veya kemik ankiloz ya da yumuşak doku kontraktürleri kalıcı deformitelere yol açar.

Romatoid artrit tüm diartrodial (oynar) eklemleri tutabilmekle beraber, en sık proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemleri simetrik olarak tutar. Distal interfalangeal eklemler nadiren tutulur. El bileği sinoviti RA 'in hemen değişmez bir bulgusudur ve hareket kısıtlılığı, deformite veya median sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) yol açar. Diz arkasında ağrı ve şişlik, sinovyal inflamasyonun popliteal alana yayılımı (Baker kisti) nedeniyle olabilir. Aksiyal tutulum genellikle üst servikal omurgada ile sınırlıdır. Lumbar omurga etkilenmez ve bel ağrısı romatoid inflamasyona yorumlanmaz. Eldeki tipik değişiklikler arasında sıklıkla proksimal falanksların palmar subluksasyonu ("Z" deformitesi) ile birlikte olan parmakların ulnar deviasyonu ve el bileği radyal deviasyonu, proksimal interfalangeal eklemlerde hiperekstansiyon ve bunu dengelemek için distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon (düğme iliği; boutonniere deformitesi) ve birinci interfalangeal eklemden hiperekstansiyon ile bunun sonucunda başparmak hareketlerinin ve sıkıştırmasının kaybı sayılabilir.¹



Şekil 2. Kuğu boynu deformiteleri

2.1.6.2. Eklem Dışı Bulgular

Romatoid artrit, çok çeşitli eklem dışı bulguları olan sistematik bir hastalıktır. Hastaların % 40'a varan eklem dışı tutulumu olabileceği tahmin edilmektedir. Genel olarak bu belirtiler, yüksek titrede Ig G' nin Fc parçasına karşı otoantikör (romatoid faktör) veya CCP'ye karşı antikörleri olan bireylerde ortaya çıkar.

2.1.6.2.1.Cilt ve Cilt altı Doku

Romatoid nodüller, ekstraartiküler en sık görülen yapı olup yeni başlayan RA'da % 7 oranında ve tüm RA'lılarda % 20-30 oranında görülebilir.³¹ Hemen daima romatoid faktörü olan bireylerde bulunurlar.³² Bunlar genellikle eklem çevresi yapılarında, ekstansör yüzeyle ve diğer mekanik basıya maruz kalan alanlarda gelişir fakat miyokard, plevra ve meniskler dahil hemen her yerde bulunabilirler.^{33,34}

2.1.6.2.2. Hematolojik Tutulum

Romatoid artrit, genel popülasyona göre artmış kronik hastalık anemisi, lenfadenopati ve non-hogkin lenfoma ile ilişkilidir.^{35,36} En sık görülen non-hogkin alt tipi büyük hücreli B hücreli lenfomadır.³⁶ Felty sendromu kronik RA, splenomegali, nötropeni ile bazen anemi ve trombositopeniden oluşur. En sık uzun süreli hastalığı olan bireylerde görülür.^{37,38,39} Felty sendromlu hastalarda, genellikle nötropeni sonucunda enfeksiyon sıklığı artmıştır.

2.1.6.2.3.Vaskülit

Hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilen romatoid vaskülit şiddetli RA ve yüksek titrede RF pozitifliği olan hastalarda görülür. En agresif şeklinde romatoid vaskülit polinöropati, mononöritis multipleks, cilt ülserleri, cilt nekrozu, parmak gangreni ve iç organlarda infarktüse neden olur. Bu şekilde yaygın vaskülit çok nadir iken daha sınırlı formları, özellikle yüksek titrede RF'si olan beyazlarda nadir değildir. Uygun tedavi uygulanmayan hastalarda bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir.^{1,40,41,42}



Şekil 3. Sistemik romatoid vaskülit mononöritis multipleks nedeniyle bilateral ayak düşüklüğü ve alt ekstremité vaskülit.

2.1.6.2.4. Kalp

Romatoid artritte kardiyovasküler sistem tutulumu sık olmakla birlikte ciddi klinik bulgular nadirdir. Yapılan birçok çalışmada RA'da ölüm oranının artmış olduğu ve ölümlerin %35-50'sinden kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Kalp tutulumunun en sık görülen şekli perikardittir. Genellikle yakınmaya neden olmaz. Seropozitif, romatoid nodülü olan hastalarda daha sık görüldüğü, hastalık süresi ve aktivitesi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Yakınmalı perikardit sıklığı %1 iken, ekokardiyografi ile tarandığında %30, ölüm sonrası incelemede %50 oranında tespit edilmiştir. Klinik seyri iyidir ve genellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaç(NSAİİ) ve düşük doz steroid tedavisine yanıt verir. Nüks oranı %15 'tir. Seyrek olarak kalp tamponadı ve konstriktif perikardit gelişimi görülebilir. Perikardiyal sıvının glukoz düzeyleri düşüktür ve sıklıkla plevral efüzyon ile birlikte görülür. Perikardit genelde asemptomatik olmasına rağmen, nadiren tamponada bağlı ölüm olabilir. Bunlar hastalık aktivite düzeyi ile ilişkilidir ve antiinflamatuar tedavi ile azaltılabilir.¹

Miyokard tutulumu daha seyrek ve genellikle yakınmasız olan, sistolik fonksiyona nazaran diyastolik fonksiyonu daha fazla bozan bir miyokardit şeklinde görülür. Ayrıca ileti sistemini etkileyen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir. Granümatöz veya özgün olmayan miyokardiyal inflamasyon sonucu kalp yetmezliği

gelişebilir. Aktif RA'lı hastalarda muhtemelen subklinik miyokard tutulumuna bağlı her iki ventrikülde diyastolik fonksiyonların bozulduğu ve bunun hastalık süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Atriyoventriküler nod ve ileti demetlerini besleyen damarların vaskülit ve miyokardiyal tutulumu, aritmi ve ileti defektlerine sebep olabilir. Bütün düzeylerde ileti blokları oluşabilir. İleti bozuklukları oluşuktan sonra genellikle immünsupresif tedaviye cevap vermez. Komplet kalp bloğu RA'da nadir görülen bir komplikasyondur. Genellikle eroziv nodüler hastalığı olanlarda görülür. Sekonder amiloidoz romatoid hastalıkta nadir olmasına rağmen kardiyomiyopatiye ve ileti anomalilerine sebep olabilir .

Romatoid artritte endokardiyal tutulum da rastlanabilir. Kapak tutulumu, ekokardiyografik inceleme ile hastaların % 30 kadarında bildirilmiştir fakat genellikle hemodinamik bir bozukluğa yol açmaz . Kapak tutulumları sıklık sırasına göre mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapakta olmaktadır. Tutulum genellikle mitral ve aort yetmezliği şeklindedir, darlık nadir görülür.

Romatoid artritli hastalar, koroner arter hastalığına bağlı anlamlı olarak daha fazla ölüm ve sakatlık riskine sahiptirler. Bunun nedenleri açık olmamakla beraber süregelen inflamasyon, tedavide kullanılan bazı ilaçlar ve sedanter hayat şekli RA'lı hastalarda koroner arter hastalığı için risk faktörleridir. Ayrıca, koroner arterler romatoid vaskülitte bağlı olarak tutulabilir. Yaklaşık %15–20 hastada koroner arterit ve buna bağlı iskemik kalp hastalığı bulguları oluşur. Tutulum daha çok miyokard içindeki küçük arterlere sınırlı kaldığından koroner arterit nadiren mortalite ya da morbiditeye neden olmaktadır.

Ateroskleroz için bilinen klasik risk faktörleri dışlandığında bile RA'da KVVH insidansının artmış olması, hipertansiyon, ileri yaş, obezite, sigara içme, diabet, hiperkolesterolemi gibi klasik risk faktörlerinden başka artmış olan aterosklerozu ilerleten başka mekanizmaların olduğunu desteklemektedir. Aterosklerotik koroner arter hastalığının %50'si bilinen klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak oluşmaktadır.

Romatoid artrit ile ateroskleroz arasında benzer yangısal patogenetik mekanizmalar olduğu ve RA'da iskemik kalp hastalıklarının sıklığının artmış olduğu ileri sürülmektedir. Interlökin-1 ve TNF- α endotel hücrelerinin adezyon moleküllerini

salgılamasını ve permeabilitelerini arttırmakta, inflamatuvar hücrelerinin damar duvarından geçişini kolaylaştırmaktadır. Tümör nekroz faktör- α RA'da endotelin disfonksiyonundan sorumlu tutulan en önemli mediyatördür. İnflamasyon sonucu oluşan aterosklerotik plak anstabil angina pectorisli hastaların koroner arterlerindeki plak kompozisyonuna benzerlik göstermektedir. Vaskülit ve diğer ekstraartiküler eklem bulguları gelişen RA'lı hastalar artmış periferik aterosklerotik hastalık, kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir.^{43,44,45} Bu ilişki sigara tüketiminden bağımsızdır.

2.1.6.2.5.Solunum Sistemi

Romatoid artrit solunum sistemi tutulumu sık olmasına rağmen klinik olarak her zaman tanı konulamayabilir. Plevrapulmoner belirtiler arasında plevral hastalıklar, interstisyel fibroz, plevrapulmoner nodüller, pnömoni ve arterit sayılabilir.⁴⁶ Tipik olarak plevral sıvıda, enfeksiyon olmamasına karşın glukoz düzeyi düşüktür. Total protein konsantrasyonlarına oranlandığında seruma göre plevral sıvıda kompleman düzeyleri de düşüktür. Pulmoner fibrozis, akciğerin difüzyon kapasitesinde yetersizliğe neden olabilir. Pulmoner nodüller, tek başlarına veya kümeler halinde bulunabilirler. Bunlar pnömokonyozlu bireylerde ortaya çıktıklarında, bir diffüz noduler fibrotik hastalık (Kaplan sendromu) gelişebilir.¹ Pulmoner komplikasyonlar RA ilişkili mortalitelerin ikinci en sık sebebidir ve tüm mortalitenin %10-20'sini oluşturmaktadır.^{47,48}

2.1.6.2.6. Kas ve Kemik Tutulumu

İskelet kaslarının klinik güçsüzlüğü ve atrofisi sık görülür. Kas atrofisi RA'in başlangıcından sonra haftalar içinde ortaya çıkabilir ve en çok etkilenen eklemlerin yakınındaki kaslarda belirgindir. Kas biyopsisinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile veya tek başına, tip II lif atrofisi ve kas lifi nekrozu saptanır.¹ Romatolojik tutulumla bağlı osteoporoz sıktır ve glukokortikoid tedavi ile kötüleşebilir. Glukokortikoid tedavi, düşük dozlarda bile, özellikle tedavinin erken döneminde önemli miktarda kemik kitlesi kaybına neden olabilir.

2.1.6.2.7.Nörolojik Tutulum

Vasküler periferik nöropatiye neden olmakla birlikte RA santral sinir sisteminin doğrudan tutmama eğilimindedir. Nörolojik belirtiler atlantoaksiyal veya orta servikal omurgadaki subluksasyon sonucunda da oluşabilir. Proliferatif sinovit veya eklem deformitelerine bağlı sinir sıkışması median, ulnar, radial (interossöz dalı) ve anterior tibial sinir nöropatileri ile sonuçlanabilir.¹

2.1.6.2.8.Göz

Romatoid artrit, hastaların % 1'inden azında gözü tutar. Etkilenen bireyler genellikle uzun süreli hastalığa ve nodüllere sahiptir. Başlıca iki bulgu, genellikle hafif ve geçici olan episklerit ile gözün daha derin katlarını tutan ve daha ciddi bir inflamatuvar durum olan sklerittir.¹

2.1.6.2.9.Böbrek

Böbrek tutulumu düşük orandadır. Membranöz glomerulopati, amiloidoz ile başta NSAİİ, D-penisilamin, altın tuzu, siklosporin olmak üzere tedavi de kullanılan ilaçların yaratabileceği yan etkiler RA hastalarında karşılaşılabilecek sorunlardır. Amiloidoz, hastaların % 10'undan daha azında ortaya çıkar.

2.1.7. Erken Romatoid Artrit

Erken veya çok erken sinovit kavramı güncel tedavi yaklaşımının temelini oluşturmaktadır. 1987 Amerikan Romatoloji Derneği(ACR) tanı kriterlerine göre tanı konan hastaların bir kısmı belli bir süre sonra RA tanı kriterlerini karşıladığı anda radyolojik eklem erozyonları çoktan başlamış ve tedavide istenen düzeye ulaşmamızda önemli bir engel olmuştur. İki bin onda yeni RA kriterlerinin tanımlanmasıyla birlikte 2010 ve 1987 tanı kriterleri baz alınarak geriye dönük karşılaştırılmalı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, 1987 tanı kriterlerine göre sınıflandırılmayan veya erken artrit olarak tanı almış hastaların yaklaşık üçte biri 2010 tanı kriterleri baz alındığında RA tanısı almıştır.^{49,50,51,52}

2.1.8. Yaşlılarda Romatoid Artrit

Romatoid artrit insidansı 60 yaşından sonra artmaya devam eder. Daha inatçı hastalık aktivitesi, daha sık radyolojik olarak kötüleşme ile sistemik tutulum görülmesi ve daha hızlı işlevsel kayıp gelişmesi nedeniyle yaşlı başlangıçlı RA'ın prognozunun daha kötü olduğu düşünülmüştür.¹

2.1.9. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artrit tanısı için spesifik bir test yoktur. Bununla beraber Ig'nin Fc parçası ile reaksiyon veren bir otoantikor olan RF hastaların üçte ikisinden fazlasında bulunur ve klasik olarak RA'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Sağlıklı insanların % 5'inde bulunduğu RF, RA için özgün değildir. Ek olarak RA dışında bir takım durumlar da RF pozitifliğine neden olur. Sistemik lupus eritematoz, Sjögren sendromu, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibroz, infeksiyöz mononükleoz, hepatit B, tüberküloz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, viseral layşmanyazis, şistozomiyazis ve malarya bu durumlar arasında sayılmaktadır. Ayrıca normal bireylerde aşılama veya transfüzyon sonrasında RF geçici olarak pozitifleşebilir ve RA'li hastaların yakınlarında da bulunabilir.

Romatoid faktör varlığı, RA'ın saptanmasındaki kestirim değeri zayıf olduğu için, RA tanısı koydurmaz. Nitekim RF pozitif gelen hastalardan, üçte birinden azının RA olduğu bulunacaktır. Bu yüzden RF testi, bir tarama yöntemi olarak faydalı değildir. Bununla beraber yüksek titrede pozitif hastaların eklem dışı bulgularla birlikte daha şiddetli ve ilerleyici hastalığa sahip olma eğilimlerinden dolayı RF varlığı prognostik önem taşımaktadır.

Anti-siklik sitriline peptit'e karşı antikorlar (anti-CCP) da RA'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu antikorlar en sık RF pozitif hastalarda görülmekle beraber bazen RF yokluğunda tespit edilebilir. Ayrıca RF ile kıyaslandığında anti-CCP testi RA için benzer duyarlılığa ve daha iyi özgüllüğe sahiptir. Bu durum özellikle erken RA'li hastalar için geçerlidir. Bu hastalarda anti-CCP testi tanıyı doğrulamak ve olası prognozu göstermek için en yararlı yöntemidir. Anti-siklik sitriline peptit , en çok kemik erozyonları geliştirme eğilimi ile birlikte

agresif hastalığı olan kişilerde bulunur. Yine anti-CCP gelişimi, HLA-β1 alleli ile ilişkili RA olan ve sigara içenlerde siktir.

Hemen tüm aktif RA hastalarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artmıştır. Seruloplazmin ve C-reaktif protein (CRP) gibi diğer çeşitli akut faz reaktanları da artmıştır. Bu artış genellikle hastalık aktivitesi ve ilerleyici eklem hasarı olasılığı ile ilişkilidir.¹

2.1.10. Radyografik Değerlendirme

Erken hastalıkta, etkilenen eklemlerin radyografik değerlendirilmesi genellikle, tanıya yardımcı değildir.⁵³ Yalnızca, fizik muayenede de saptanabilen yumuşak doku şişliği ve eklem efüzyonu görülür. Hastalık ilerledikçe anormallikler daha da belirgin hale gelir ancak radyolojik bulguların hiçbirisi RA için tanısal değildir. Bununla birlikte, simetrik tutulma eğilimi gibi, anormalliklerin tipik patern göstermesi tanıyı destekler. Eklem çevresinde osteopeni başlangıçtan itibaren haftalar içinde ortaya çıkabilir. Kıkırdak kaybı ve kemik erozyonları aylarca devam eden hastalık aktivitesinden sonra gelişir. Radyografinin asıl önemi hastalık tarafından oluşturulan kıkırdak hasarı ve kemik erozyonlarının yaygınlığını saptayabilmesidir. Bu durum özellikle hastalığın agresif özelliğini tahmin etmek, hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavinin etkisini takip etmek veya cerrahi ihtiyacı belirlemek de yardımcı olur.¹

2.1.11 Klinik Seyir ve Prognoz

Romatoid artrit'in klinik seyri oldukça değişkendir ve bireysel olarak her bir hasta için tahmin etmek güçtür. Erken agresif müdahale şeklindeki mevcut tedavi RA'ın klinik gidişini yavaşlatmıştır. Klasik olarak çoğu hastada inatçı ancak dalgalanan hastalık aktivitesi ile beraber değişen derecede eklem anormalliği ve fonksiyonel yetersizlik görülmektedir.

Hastalık aktivitesinin remisyonu çoğu kez ilk yılda olur. Kadınlarda , erkeklere göre daha inatçı sinovit ve ilerleyici eroziv hastalık gelişimi söz konusudur. Bir yılın üzerinde devam eden hastalık ativitesi, kötü prognoza işaret eder. Akut faz reaktanlarının sürekli yüksek kalması radyolojik ilerleme ile güçlü bir ilişki gösterir. Erken agresif tedavi yaklaşımından önce etkilenen eklemlerin büyük bir kısmında ilk 2 yıl içinde erozyon gelişir. Erozyonların daha sonraki seyri çok değişken olabilmekle

birlikte genelde RA'li hastalarda radyolojik hasar sabit bir hızla ilerler. Zaman içinde eklem hasarı ilerleme hızı azalmasına rağmen hastalığın erken döneminde gelişen fonksiyonel sakatlık aynı hızla kötüleşmeye devam eder. Romatoid artritli hastalarda ortalama yaşam beklentisi 3-7 yıl kısalmıştır. Büyük ölçüde enfeksiyon, gastrointestinal kanama ve kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olmasına bağlıdır. Son bulgular kardiyovasküler hastalığın RA'li hastalarda mortalite artışında önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu durum etkin antiinflamatuvar tedavi ile azalıyor gibi görülmektedir.¹

2.1.12. Tanı

Amerikan Romatoloji Cemiyeti 1987 yılında RA için gözden geçirilmiş sınıflama kriterlerini geliştirmiştir (Tablo1). Bu kriterlerin, RA dışında diğer romatizmal hastalığı olan kontrollerle karşılaştırıldığında RA'lı hastaların sınıflandırılmasında duyarlılığı %91-94 ve özgüllüğü %89'dur. Bununla birlikte bu kriterleri karşılamamak, özellikle erken dönemde tanıyı dışlamaz. Amerikan Romatoloji Derneği 1987 kriterleri 2010 yılında erken RA tanısı koymak ve hızlı bir şekilde DMARD tedavisi başlamak için ACR tarafından revize edilmiştir.¹⁻⁵⁴

Tablo 1. 1987 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sınıflama Kriterleri⁵⁴

1. Sabah sertliği (≥ 1 saat) 2. Üç veya daha fazla eklemden yumuşak doku şişliği 3. El eklemlerinde (PIF, MKF veya el bileği) şişlik 4. Simetrik şişlik 5. Subkutan nodüller 6. Romatoid faktör pozitifliği 7. Radyografide el bileğinde erozyonlar ve / veya periartiküler osteopeni görülmesi
İlk dört kriter 6 hafta veya daha uzun süredir sürekli olmalı, 2-5. kriterler hekim tarafından gözlenmelidir. RA tanısı için yedi kriterin dördü pozitif olmalıdır. PIF: Proksimal interfalangeal eklem MKF: Metakarpofalangeal eklem

Tablo 2. 2010 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sınıflama Kriterleri ⁵⁵

Hedef popülasyon (kimler test edilmelidir)	
1. En azından bir tane klinik olarak tespit edilmiş sinovit (şişlik)	
2. Sinvitle daha iyi açıklanamayan bir hastalık olmaması	
RA için sınıflama kriterleri (skor bazlı algoritim , skor kategorilerini A-D ye kadar ekleyiniz . (A skoru ≥ 6 ise hastanın RA açısından sınıflanması gerekecektir)	
A . Eklem tutulumu*	
1 Büyük eklem	0
2- 10 tane büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olmadan veya olarak)	2
4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu olmadan veya ek olarak)	3
10 eklemden fazla tutulum (en azından bir küçük eklem olmalı)	5
B. Seroloji (en azından bir tanesi sınıflama için gereklidir)	
Negatif RF veya negatif anti-CCP	0
Düşük Pozitif RF veya Düşük Pozitif anti-CCP	2
Yüksek Pozitif RF veya Yüksek pozitif anti-CCP	3
C.Akut Faz Reaktantları (en azından bir taneis sınıflama için gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP veya Yüksek ESR	1
D. Semptomların Süresi **	
6 hafta > 0	
6 hafta < 1	

*Büyük eklemler omuz, dirsek , kalça , diz ve ayak bileğidir. *Küçük eklemler metakarpofalangeal , proksimal interfalangeal , 2 -5 metatarsofalangeal , el bilekleri ve baş parmak interfalangeal eklemleridir. **Semptomların süresi , hastaların şikayetlerinin veya sinovitinin başlangıcından sonra sayılmalıdır.

RF:Romatoid Faktör, Anti-CCP:Anti-siklik sitriline peptid, ESR: Sedimentasyon, CRP:C-reaktif protein

Tablo 3. Romatoid Artrit kötü prognoz kriterleri ⁵⁴

1. Kadın cinsiyet
2. İleri yaş
3. Çok sayıda eklem tutulumu
4. Büyük eklem tutulumu
5. Genel semptomların bulunması
6. Ekstraartiküler tutulum varlığı
7. HLA-DR4, HLA-DRB1 pozitifliği
8. Görüntüleme yöntemlerinde hasar bulgularının erken ortaya çıkması
9. Romatoid Faktör , Anti-CCP erken oluşması ve yüksek titrelerde bulunması
10. Akut faz reaktanlarının (ESR,CRP) devamlı yüksek seyretmesi
11. Romatoid nodül
12. Düzenli tedavi almayan hastalar
13. Düzenli tedavi aldığı halde düzelme görülmeyen, tedaviye dirençli hastalar

Anti-CCP: Anti-siklik sitriline peptid, ESR: Sedimentasyon, CRP: C-reaktif protein

2.1.13.Romatoid Artrit Tedavisi

2.1.13.1. Genel Prensipler

Romatoid artrit'in tedavisinin amaçları ağrının hafifletilmesi, inflamasyonun azaltılması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların idame ettirilmesi ve sistemik tutulum kontrolüdür. Romatoid artrit'li hastaların yönetimi, bireylerin karşı karşıya oldukları hem fonksiyonel hem de psikososyal etkileşimlerdeki çeşitli problemlerin üstesinden gelmeye çalışan, bir disiplinler yaklaşımıdır. Hastalığın olası etkilerinin farkına varmak ve etkilenen eklemlerde stresi azaltarak kullanımı artırmak için yaşam stilinde uygun değişiklikler yapılmalıdır.Hasta ve ailesinin eğilimi, tedavi planının önemli bir bileşenidir.

Bugün RA 'te kullanılan tedavi metodları:

- Hasta ve ailesinin eğitimi
- İş birliği ve motivasyon
- Psikolojik destek
- Diyet
- Destekleyici tedaviler
- İstirahat ve egzersiz
- İlaçla tedavi
 - i. Analjezik
 - ii. NSAİİ
 - iii. Kortikosteroidler
 - iv. Temel tedavi (uzun etkili ilaçlar; Altın tuzları, antimalaryal, penisilamin, salazoprin,)
 - v. İmmünomodülatör ilaçlar (immünosüpresif ve immünostimülan ilaçlar)
 - vi. Biyolojik ajanlar
- Fizik tedavi ve rehabilitasyon
- Cerrahi yöntemler ¹

2.1.13.2. Nonsterid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ), genellikle oral, rektal veya intramusküler uygulanır. Siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe ederek

prostaglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapötik etki gösterirler.⁵⁸ Ancak RA'da hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir.⁵⁶ Standart NSAİİ kullanımında özellikle 4 haftadan daha uzun süreli kullanımda %25-35 yan etki görülmektedir.⁵⁹ Nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanan hastalar gastrointestinal (Gİ) toksisite için risk altındadırlar.⁶⁰ Nonsteroid antiinflatuar ilaçlara bağlı diğer yan etkiler renal kan akımının reversibl olarak bozulması, reversibl hepatosellüler toksisite, baş ağrısı, konfüzyon, aseptik menenjit ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar trombosit adezivitesini de etkilerler. Agranulositoz ve aplastik anemi NSAİİ'lerin nadir görülen yan etkileridir.

2.1.13.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (KS), inflamasyon semptomlarını güvenilir ve hızlı bir şekilde azaltabildikleri için RA tedavisinde sıklıkla oral, intravenöz veya intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Düşük doz oral (<10mg/gün prednizolon veya eşdeğeri diğer kortikosteroidler), pulse (100-1000 mg/gün intravenöz metil prednizolon) ve yetişkin bir insan için bir seferde 1-2 mg olacak şekilde lokal intraartiküler steroid enjeksiyonları RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidirler.⁵⁶ Romatoid artrit'te düşük doz prednizon, DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla 'köprü tedavisi' olarak kullanılmaktadır.⁵⁶ Uzun süre kortikosteroid kullanımının yan etkileri oldukça fazladır. Bu nedenle uzun süre kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır. Romatoid artit'li hastalarda osteoporoz riski artmıştır. Romatoid artrit tedavisi sırasında düzenli olarak kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir.⁵⁷ Düşük doz glukokortikoidin RA'nın radyolojik progresyonunu geciktirdiği ve DMARD'lerin yan etkilerinin derecesinde ve DMARD'lere devamda farklı bir etki gösterdiği saptanmıştır.⁶¹

2.1.13.4. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Hastalığı modifiye edici ilaçlar, eklem hasarını önleyebilme, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruyabilme gücüne sahiptir. Romatoid artrit tedavisine DMARD eklerken özellikle metotreksat (Mtx) en sık tercih edilen DMARD'dir. Hastalığı modifiye edici ilaçlar semptomları düzeltir, eklem şişliği ve hassasiyetini, eklem ağrısını, radyolojik bulguları ve romatoid faktör ve akut faz proteinlerinin serum

konsantrasyonlarını düşürerek RA bulgularını azaltabilir. Romatoid artrit tanısı alan hastaya vakit kaybetmeden başlanmalıdır.

2.1.13.4.1. Konvansiyonel Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar

2.1.13.4.1.1. Metotreksat (Mtx)

Hem tek başına hem de diğer başka uzun etkili ilaçlarla birlikte RA tedavisinde kullanılan en sık ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır.⁶³ Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır.⁶⁸ Haftada bir gün 7,5-12,5 mg doz da başlanır. Yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar doz ayda 2,5-5 mg artırılır. Karaciğerde metabolize olur. Metotreksat ve metabolitleri böbrekten hem glomerüler filtrasyon hem de proksimal tubuler sekresyonla atılır. Plazma yarı ömrü 10 saatten azdır ama böbrek yetmezliğinde artabilir. Oral ülserler (mukozit), bulantı, hepatotoksisite, pnömoni, kemik iliği süpresyonu gibi yan etkiler görülebilir. Günlük 1-4 mg folik asit ilave edilmesi yan etki oluşumunu azaltır. Üreme çağındaki kadınlara Mtx tedavisi ile uygun kontrasepsiyon önerilmelidir, emziren kadınlarda kullanılmaz. Gebe kalmak isteyen kadınlarda tedavi 6 ay önce kesilmelidir. Erkeklerde ise konsepsiyondan üç ay önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir.⁶⁹

2.1.13.4.1.2. Sülfosalazin (SSZ)

Salisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur. Salisilat içeriğine bağlı antiinflamatuvar etkinliğine ek olarak, metotreksata benzer immünomodülatör etkinliğe sahip görünmektedir. Sülfosalazin sıklıkla diğer DMARD'lerle kombine olarak kullanılmaktadır.⁶⁴ Hemoliz, lökopeni, oligospermiye de neden olabilir. Başlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde tam kan sayımı bakılması önerilmektedir.

2.1.13.4.1.3. Antimalaryal İlaçlar

Hidroksiklorokin (HCQ) düşük toksisite profili, kolay uygulanması, düşük maliyeti ve hamilelikte görünür güvenilirliği RA'da kullanımını çekici kılar.⁶² Önemli bir nokta ise ilacın immunsupresif etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riski artmaz. İlacın klinik cevabını görmek için 6 ay beklemek gerekir.⁶³ Hidroksiklorokin eklem ağrısını, şişliğini ve fiziksel fonksiyonu iyileştirir ve radyografik progresyonu azaltır fakat monoterapi olarak HCQ hafif hastalığı olanlarla sınırlanmalıdır.⁶²

Genellikle hafif olan yan etkileri GI bozukluklar, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk ve kulak çınlaması, deri döküntüleri ve özellikle güneş gören yerlerde pigmentasyondur. Asıl önemli olan yan etki ise retinopatidir. Bu korkulan yan etki, yüksek ilaç dozuyla ilişkilidir. En az 6 ayda bir görme alanı dahil göz muayenesi ile retinal toksisitenin denetlenmesi gerekir.⁶³

2.1.13.4.1.4. Azotiopürin

İmmünosupresif etkisi yanında nonspesifik antiinflamatuvar etkisi de vardır. Radyolojik progresyonda eşlik eden bir azalma sağlamaz. Yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, kemik iliği depresyonu, böbrek yetersizliğidir.⁶³

2.1.13.4.1.5. Leflunomid

Primidin sentez inhibitörüdür. Teratojenik etkiye sahiptir. İlaç kullanırken ve ilaç kesildikten sonraki iki yıl içinde gebelik kontrendikedir. Çocuk sahibi olmak isteyen erkekler için de durum aynıdır.⁶³ Leflunomid kullanımı ile diyare, dispepsi, bulantı, kusma gibi GI yakınmalar olabilir. Döküntü, kaşıntı, alopesi gibi dermatolojik reaksiyonlar %10 civarındadır.⁶⁹ En önemli yan etkisi karaciğer (KC) üzerinedir. Hastaların %5-10'unda görülen KC enzimlerinde yükselme genellikle doz azaltılınca veya ilaç kesilince normale döner.⁶⁷⁻⁶⁹

2.1.13.4.2. Biyolojik Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar

Romatoid artrit, inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF- α merkezi rol oynar. Romatoid artirit'li hastaların sinovyumlarında TNF- α ve TNF- α reseptörlerinin aşırı miktarda bulunduğu tespit edilmiştir.⁷⁰ Her birinin RA tedavisinde monoterapi şeklinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁶² Üç TNF- α inhibitörünün her biri hastaların çoğunda RA'nın belirti ve semptomlarını azaltır ve olguların çoğunda kemik erozyonlarının progresyonunu durdurur. Ancak hiçbir hastalığın tam remisyonuna neden olmaz ve çoğu bireyde ilaç kesildikten birkaç hafta sonra eklem semptomları tekrarlar.⁶⁶

2.1.13.4.2.1. İnflksimab

Tümör nekroz faktör- α ' ya karşı geliştirilmiş fare/insan kimerik monoklonal antikordur. 3-10mg/kg dozunda intravenöz kullanılır.

2.1.13.4.2.2. Adalimumab

Tümör nekroz faktör- α ' ya karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikordur. İki haftada bir 40 mg subkütan kullanılır.

2.1.13.4.2.3. Etanercept

Rekombinan TNF reseptör füzyon proteinidir. Haftada bir 50mg ya da haftada 2 kez 25 mg'lık cilt altı enjeksiyon şeklindedir.⁷¹ Tümör nekroz faktör- α inhibitörleri ile kombinasyonda şuan klinik uygulamada ilk seçeneğin Mtx olduğu, bunun kontrendike olması durumunda leflunomidin yararlı bir alternatif olduğu bildirilmiştir.⁷² Tümör nekroz faktör- α antagonistlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, malignensiler, demiyelinizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve deri döküntüleri yer almaktadır.⁷³

2.1.13.4.2.4. Anakinra

İnterlökin-1, artrit oluşturulan hayvan modellerinde önemli bir sitokindir ve RA'da kemik ve kıkırdak hasarında önemli bir rolü vardır. İnsan IL-1Ra' nın rekombinant bir formu olan anakinra IL-1 reseptöre bağlanan IL-1'in yarışmalı antagonistidir ve IL- 1'in etkisini antagonize eder.⁶⁵

2.1.13.4.2.5. Rituksimab

Olgun B hücrelerine özgü gösterge olan CD 20'ye karşı kimerik bir monoklonal antikordur. Anti TNF tedaviye refrakter RA'lı hastaların tedavisi için onay almıştır.⁶⁴

2.1.13.4.2.6. Abatacept

Abatasept, rekombinant bir CTLA4 Ig füzyon proteinidir ve seçimli olarak CD28:CD80/86 yolağını kırması üzerinden kostimülasyonu bloke eder, sonuçta T hücre aktivasyonu ve sonrasındaki çok sayıda efektör mekanizmaları baskılar. Abatasept tek başına veya Mtx ile kombine olarak verildiğinde, anti TNF tedavi ile rahatlamayan hastalar dahil aktif RA hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁴

Tablo 4. Romatoid Artrit'te Klinik Remisyon Kriterleri (ACR)⁵⁴

1. Sabah tutukluğu 15 dakikadan az olacak
2. Yorgunluk hissi olmayacak
3. Eklem ağrısı olmayacak
4. Hareketle eklem ağrısı veya duyarlılığı olmayacak
5. Ne eklem ne de tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmayacak
6. Sedimentasyon kadında 30mm/s, erkekte 20mm/s' ten az olacak
*Yukarıdakilerden en az 5'i 2 ay devam etmiş olacak

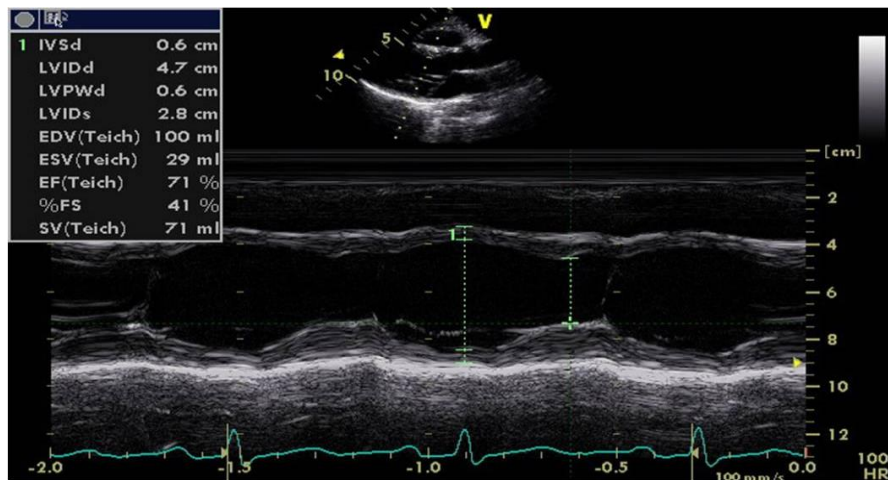
2.2. Ekokardiyografi

2.2.1. İki-Boyutlu Ekokardiyografi (2D Ekokardiyografi)

İki boyutlu ekokardiyografi, tek bir inceleme hattı yerine genellikle 90 derecelik bir alanı tarayan bir dizi hattı görüntüleyerek kalp anatomisinin geniş bir görüntüsünü sağlamaktadır.

2.2.2. M-mod Ekokardiyografi

M-mod ekokardiyografi, kardiyak yapıların hareketleri hakkında detaylı bilgi vermesi nedeni ile 2D ekokardiyografiyi tamamlamaktadır. İki boyutlu ekokardiyografik görüntüde incelenmek istenen yapının üstüne kursör getirilir. M-mod, çapların ölçümü ve özellikle belirli kardiyak yapıların hareket anormalliklerini incelemek için kullanılır.



Şekil 4. Parasternal uzun eksen 2D ekokardiyografik mitral kapak seviyesinde M-mod görüntüsü.

2.2.3. Üç boyutlu Ekokardiyografi (3D Ekokardiyografi)

Üç boyutlu ekokardiyografi, 2D ekokardiyografi uygulandıktan sonra yapılmaktadır. Aynı transduser pozisyonları kullanılmaktadır. Matriks transduser, aynı zamanda 2D ekokardiyografik değerlendirme yapabilir ve bu 2D görüntüleri hızlı bir şekilde 3D imajlara çevirebilme özelliğine sahiptir. Bu özelliğinden dolayı yapısal anormalliklerin uygun açıdan değerlendirilmesi yapılabilir ve ölçümlerin anatomik olarak daha doğru yapılması mümkün olmaktadır.^{73,74}

2.2.4. Doku Doppler Görüntüleme

Doku doppler görüntüleme (TDI), dokunun hareketinin doppler ekokardiyografi ile görüntülediği bir ultrasonografik tetkikdir. Doppler ekokardiyografide hareketli hedeflerin hızları kaydedilir ve görüntülenir.⁷⁵

2.2.5. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

İki boyutlu ekokardiyografi ile endokardiyal sınır ve ventriküler duvarların kalınlaşması görüntülenebilmesi nedeni ile global ve bölgesel ventriküler sistolik fonksiyonlar değerlendirilebilir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisi de hastalıkların ilerlemesi veya gerilemesi ile değişiklik göstermektedir. Hasta için uygun tedavi stratejisini (medikal tedavi, cihaz tedavisi ve cerrahi) belirlemede sıklıkla sistolik fonksiyon yol göstermektedir.⁷⁶

2.2.6. Atriyal Büyüklük ve Hacim

Sol atriyum (LA) çapı, parasternal uzun eksen görüntüsünden mitral kapak açılmadan hemen önce ventrikülün sistol sonu ölçülür. M-mod değerlendirmede, posterior aortik duvarın kenarından LA'un posterior sınırına kadarlık mesafe ölçülür. Sol atriyum büyüklüğü eğer longitudinal olarak genişlemiş ise, parasternal açıdan değerlendirildiğinde olduğundan daha küçük olarak ölçülebilir. Sol atriyum alan ve hacim en iyi apikal 2 boşluk görüntüsünden oluşur.^{77,78} Sol atriyum hacmini hesaplamak için, biplan alan uzunluk yönteminde, LA alan ölçümü için iki ortogonal apikal görüntüye (A1 ve A2) ve LA uzunluğuna (L) ihtiyaç vardır. LA hacmi $(0,85 \times A1 \times A2) / L$ şeklinde hesaplanır. Sol atriyum hacminde vücut yüzey alanının etkisi, vücut yüzey alanı tarafından LA hacmini bölerek indekslenen bir değer kullanımıyla düzeltilir. LA

hacim indeksinin normal değeri, tüm yaşlar için 22 ± 6 ml/m² 'dir. Sol atriyum büyüklüğü ve hacmi LA basıncı, diyastolik fonksiyon ve prognozun önemli bir belirleyicisidir.^{79,80} Sağ atriyum boyutu genellikle apikal dört boşluktan değerlendirilir. Normal sağ atriyum boyutu en küçük çapı 2.9 cm olmak üzere 4.5 cm'e kadar değişmektedir.

2.2.7. Sol Ventrikül Kütlesi

İki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül (LV) kütlesini hesaplamak için kullanılan metod, alan-uzunluk metodu ve truncated (tepesi kesik) elipsoid metodudur.^{81,82} Her iki metod için, papiller kas düzeyinde LV'nin kısa-eksen görüntüsü ve diyastol sonu apikal dört boşluk görüntüsü gerekir. Sol ventrikül duvar hacmi tüm LV hacminden (epikardiyal) intrakaviter LV hacmini (endokardiyal) çıkararak hesaplanabilmekte birlikte LV duvarları ve ventriküler septum biplan simpson yöntemi ile ölçülebilir. Miyokardiyal kütle, hacim ile miyokardiyumun özgül ağırlığının (1,04 veya 1,05 g/ml) çarpımına eşittir.⁸¹ Sol ventrikül kütlesi normal değer aralıkları kadınlarda 43-95 g/m² erkeklerde ise 49-115 g/m² kadar değişmektedir.

Devereux ve arkadaşlarına göre,aşağıdaki denklem, LV kütlesini gram olarak hesaplamaktadır.

$$1.04 (LVID + PWT + IVST)^3 - LVID^3) \times 0,8 + 0,6$$

LVID: LV iç çapı PWT: posterior duvar kalınlığı IVST: interventriküler septum kalınlığı 1,04: miyokardiyum özgül ağırlığıdır ve 0,8 düzeltme faktörüdür. Bütün ölçümler santimetre olarak diyastol sonunda (R dalgasının başlangıcında) yapılır.

2.2.8. Sol Ventrikül Hacim

Sol ventrikül hacmi için ortogonal apikal pencerelerden (dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri veya dört boşluk ve beş boşluk görüntüleri) çap ve alanlar hesaplanır. Daha sonra modifiye Simpson yöntemi veya disk toplama yöntemi kullanılarak hesaplanır. Kontrast ekokardiyografi ve harmonik görüntüleme, endokardiyal sınırı daha belirginleştirmektedir. Sol ventrikül hacim ölçümleri içine papiller kaslar ve trabekülasyonlar dahil edilmelidir. Sol ventrikül normal diyastol sonu hacmi kadın ve erkeklerde 35-75 ml/m², normal sistol sonu hacmi ise 12-30 ml/m² kadar değişmektedir.

2.2.9. Sistolik Fonksiyon Değişkenleri

Ekokardiyografik olarak, kalbin sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlayan pek çok değişken vardır. Bunların içinde fraksiyonel kısalma (fractional shortening), ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi, kardiyak indeks, mitral anulus ve miyokardiyumun sistolik doku velositesi, doku tracking ve bölgesel duvar hareket analizi bulunmaktadır.

2.2.9.1. Fraksiyonel Kısalma

Fraksiyonel kısalma, her bir LV kontraksiyonunda LV çaplarının değişim yüzdesidir. Normal fraksiyonel kısalma değer aralıkları % 27-42 arasında değişmektedir.

$$FS = \frac{SVDSÇ - SVSSÇ}{SVDSÇ} \times \%100$$

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

2.2.9.2. Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)

Global LV fonksiyonu için en sık kullanılan ifadedir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu hacminin ne kadarının ejeksiyona uğradığını veya her bir kontraksiyonda LV'den ne kadarının dışarıya kan pompalandığını basit bir şekilde ölçmektedir. Bununla birlikte, bu basit ölçüm neredeyse tüm kardiyak durumlar için, klinik gidişatı gösteren güçlü bir göstergedir.^{83,85} Atım hacminin, diyastol sonu hacmine bölünmesi ile EF hesaplanabilir. Normal değerleri %50-70 arasındadır.

$$EF = \frac{Atım\ hacmi}{SVDSÇ} \times \%100$$

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap

2.2.9.3. Atım Hacmi (Stroke Volum)

Atım hacmi, çeşitli faktörler tarafından belirlendiğinden sistolik fonksiyonun gerçek bir göstergesi değildir. Atım hacmi, biplan simpson metodu ile elde edilen LV diyastol sonu hacminden LV sistol hacminin çıkarılmasıyla hesaplanabilir. Bu fark eğer kapak yetmezliği yok ise sol ventrikül çıkış yolundan (LVOT) geçen atım hacmine eşittir. Eğer mitral yetmezlik varsa, LVOT atım hacminin tespit edilmesi için regürgitan

hacim değerinin çıkarılması gerekmektedir. Sol ventrikül çıkış yolu atım hacmi, aynı zamanda LVOT alanı ve LVOT zaman hız integrali (LVOT VTI) ile hesaplanabilmektedir. Kardiyak debi (Kardiyak Output, CO) atım hacminin (SV) kalp hızı ile çarpımına eşittir. Normal insanda atım hacminin 70 ml olduğunu ve dakikada atım hızının 72/dk olduğunu varsaydığımızda kardiyak debi 5 lt/dk olarak hesaplanır. Kardiyak indeks, kardiyak debinin vct yüzey alanına bölünmesi ile elde edilir.⁸⁷ Yetmiş kilogram bir insan için kardiyak indeks 3 litre/dakika/m²'dir.

$$CO = SV \times \text{Kalp Hızı} \quad CI = \frac{CO}{BSA}$$

CO: Kardiyak Debi, SV: Stroke Volüm, CI: Kardiyak İndeks, BSA: Vuct Yüzey Alanı

2.2.9.4. Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI)

Total sistolik süre, izovolümetrik kasılma zamanı (IVCT) + ejeksiyon zamanı (ET) + izovolümetrik gevseme zamanı (IVRT) olarak tanımlanır. Miyokardiyal performans indeksi (MPI) esas olarak, isovolmetrik süreleri (IVRT +IVCT) ejeksiyon süresine blmelele bulunur. Miyokard perfüzyon indeksi (MPI) veya Tei indeksi olarak bilinen, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonun durumu hakkında bilgi veren bu indeks, iskemik ve iskemik olmayan hastalık durumlarında sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Normal MPI 0,40'ın altındadır. Bu değer ne kadar artarsa ventrikül fonksiyon bozukluğu da o kadar artar.

$$MPI = (IVCT + IVRT) / ET$$

2.2.10. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon 40 yaş üzeri erişkinlerin % 25'inde bulunmaktadır ve kalp yetersizliği olgularının % 50'sinin çoğunda birincil sebeptir. Doppler teknikleri diyastolik disfonksiyonu araştırma amaçlı uzun süredir kullanılmaktadır. Semptomatik hastalar için iki boyutlu ekokardiyografi ile birlikte kullanılan Doppler, diyastolik fonksiyonunun bulunup bulunmadığı ve bu semptomların olası bir sebebi olup olmadığının belirlenmesinde en iyi yöntemdir. Doppler ekokardiyografi diyastolik disfonksiyonun incelenmesinde, ciddiyeinin ve hemodinamik sonuçlarının değerlenmesinde kapsamlı ve noninvaziv bir yaklaşım sağlar.^{93,93}

Tablo 5. Primer Diyastolik Kalp Yetmezliği

Hipertansiyon
Kardiyomiyopati
Hipertrofik
Restriktif
İnfiltratif
Koroner arter hastalığı
Diyabetes mellitus
Obesite
Uyku-apne
Konstriktif perikardit

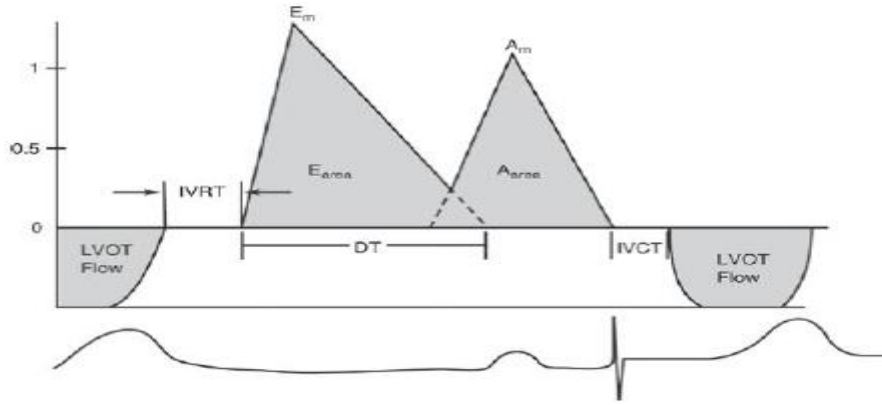
2.2.10.1. Normal Diyastolik Fonksiyon

Sol ventrikül diyastolü aort kapağının kapanması ile başlar ve izovolümetrik gevşeme, hızlı erken ventriküler doluş, diyastazis ve sol atriyal kontraksiyonu içerir. Diyastolik fonksiyon yaşla değıştiğinden normal ve anormal fonksiyonu tanımlamada kullanılan Doppler kriterlerinde bu faktör hesaba katılmalıdır. Bu, anormal yüksek sol atriyal basıncın gerekli olmadığını ve sol ventrikülün, doluş sırasında basınçta anormal yükselme olmaksızın tam olarak dolabileceğı anlamına gelir. İzovolümetrik gevşemeden sonra mitral kapak açılır ve aktif gevşeme sonucu doluşun çoğı diyastolün ilk 1/3'lük kısmında oluşur. Bu dalga E dalgası olarak isimlendirilir. Bu hızlı erken doluşa, sol ventrikül kanın içeriye akımına uyum sağlamak için genişlediğinden mitral anulusunun benzer canlı hareketi eşlik eder. Bu süreç doku doppler kullanılarak e' olarak kaydedilebilir ve ölçülebilir. Diyastolün ortasında küçük bir doluş olabilir, diyastazis olarak adlandırılan bu dönemin süresi kalp hızına bağımlıdır. Kalp hızının artması ile kısalabilir ya da kaybolabilir. Bunu görece, küçük miktarda ek doluş ile katkıda bulunan atriyal sistol izler (A dalgası). A dalgası pik hızı ve eğrinin altında kalan alan (hız-zaman integrali) E dalgasından daha küçüktür.⁹⁴

2.2.10.2. Mitral Giriş Yolu

Mitral giriş yolu akımı apikal dört boşluk görüntüden kaydedilir. Doppler kaydı en uygun hale getirildikten sonra çeşitli ölçümler alınmalıdır. Temel ölçümler pik erken

doluş hızı (E dalgası), atriyal sistol sırasındaki pik doluş hızı (A), E/A oranı ve erken doluş hızının deselerasyon zamanını içerir. Deselerasyon zamanı, pik erken giriş yolu hızından (E dalgası) hızlı erken doluş periyodunun kesilmesine kadar geçen zaman aralığı olarak tanımlanır. Boşluk katılığı ile ters orantılıdır ve maksimum E dalga hızında bazal çizgiye, ki iki boşluk arasında basıncın eşitlendiği zamanı yansıtır (giriş akımı biter ve hız sıfırdır) ve azalma eğrisinin çizilmesiyle elde edilir. Mitral giriş yolu akımını etkileyen etkenler arasında, E ve A dalgasında birleşme eğilimi yaratan sinüs taşikardisi, birinci derece atriyoventriküler blok, A dalgasını ortadan kaldıran atriyal fibrilasyon ve hız örneğini bağımsız şekilde değiştiren mitral kapak hastalığı bulunur.



Şekil 5. Mitral giriş yolu akım hız kaydı.

LVOT flow: Sol ventrikül çıkış yolu akımı, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı E: Mitral E dalgası, DT: Deselerasyon zamanı, A: Mitral A dalgası, IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

2.2.10.3. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVRT)

İzovolümetrik gevşeme zamanı ölçümü sol ventrikülün erken diyastolik gevşeme hızına ilişkin bir kavrayış sağlar. Gevşeme uzadığında mitral kapak açılması gecikir ve IVRT artar. Tersine sol atriyal basınç yükseldiğinde mitral kapak açılması daha erken oluşacak ve IVRT kısalmaktadır. İzovolümetrik gevşeme zamanı mitral kapak açılmadan önceki gevşeme süresidir. Ayarlama yapılmış apikal dört boşluk görüntüden pulse Doppler kullanılarak elde edilir. İzovolümetrik gevşeme zamanı, aortik kapanma kliği ortasından mitral akımın E dalgasının başlangıcına kadar geçen zaman ölçülerek kolayca elde edilir. Genellikle hızlı tarama hızı kullanılır ve ölçümler ekspirasyon

sonunda yapılır. En az üç IVRT ölçümü elde edilir ve ortalaması alınır. İzovolümetrik gevşeme zamanı genellikle deselerasyon zamanıyla (EDEC) paralellik gösterir ve 50 yaş altında 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms gibi değerler normal kabul edilir. İzovolümetrik gevşeme zamanı süresini etkileyen çok sayıda değişken bulunmaktadır. Örneğin, bozulmuş gevşeme IVRT' yi uzatırken sol atriyal basınçtaki artışlar IVRT' yi kısaltır. Buna ek olarak, IVRT yaşla artar, kalp hızı ve sistolik fonksiyondaki değişikliklere duyarlıdır. Tüm bunlar IVRT' nin özgül olmayışına katkıda bulunur ve diyastolik fonksiyonun bir öngörücüsü olarak tek başına kesinlikle kullanılmamalıdır.

2.2.10.4. 1. Derece Diyastolik Disfonksiyon (Bozulmuş Miyokardiyal Relaksasyon)

Diyastolik disfonksiyon olan çoğu hastada başlangıç ya da en erken anormallik bozulmuş gevşeme olarak adlandırılır. Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokard iskemisi. Uzamış gevşeme örneğinde IVRT ve EDEC uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1'den küçük olur. A hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1'den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir. Erken diyastolde ki emmede azalma ile, mitral kapağın açılması sırasındaki sol atriyum-sol ventrikül basınç gradiyenti de azalır. Deselerasyon zamanı uzar. Bu, erken evrede, pulmoner ven akımı ve E/e' oranı istirahatte normal olan doluş basınçlarıyla uyumlu olarak genellikle normaldir.

2.2.10.5. 2. Derece Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Patern)

Diyastolik fonksiyonun giderek daha kötüleşmesiyle, gevşemede devam eden gecikmeye boşluk kompliyansındaki azalma (artmış katılık) eklenir. Transmitral akım giderek aktif gevşemeden çok, yüksek bir sol atriyal basıncın sürdürülmesine bağımlı olur. Bu, ortalama sol atriyal basınç yüksekliğine sebep olur ki bunun da iki ardışık etkisi vardır. Birincisi IVRT'nin kısılmasına katkıda bulunur. İkincisi, bozulmuş gevşemenin tersine, erken mitral giriş akım hızının normal sınırlar içine dönmesidir. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve EDEC normaldir (160- 200). Burada yalancı normal örnekte LV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nin üstü olarak belirlenmiştir.

Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı < 1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner.

Tablo 6. Doppler-Eko Göstergelerini Kullanılarak Normalin Yalancı Normalden Ayrılması

Değişken	Normal	Yalancı Normal
E/A oranı	0,9-1.5	0,9-1.5
Valsalva ile değişim	Her ikisi de azalır Oranda değişiklik yok	E,A'dan fazla azalır Oran azalır(<1)
e' (cm/s)	>10	<8
E/e' (septum)	<10	>15
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m²)	<28	>28
Pulmoner ven S/D	S>D	S<D

E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, e':Mitral doku doppler e' dalgası, S/D: Sistol/diyastol dalgaları

2.2.10.6. 3. Derece Restriktif Doluş (Geri Dönüşümlü)

Diyastolik fonksiyonda daha da bozulmayla sol ventrikül boşluk kompliyansı giderek daha çok anormalleşir. İleri doğru akımın sürdürülmesi için sol atriyum doluş basıncı artmaya devam etmek zorunda kalır. Bu İVRT'nin daha da kısalması ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızına neden olur. Esneyemeyen sol ventrikül sebebiyle erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir EDEC' e oluşur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (> 1 m/sn) , azalmış A hızı ($A < E$), tipik olarak E/A oranı 2.0'den fazla olması, kısalmış EDEC (< 160) ve İVRT (< 70 ms) ile karakterizedir. Bazı hastalarda bu evre geri dönüşümlü olabilir.

2.2.10.7. 4. Derece Restriktif doluş (Geri Dönüşümsüz)

Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular, artık ön yük manevraları doluş örneğinde ya da klinik durumda bir düzelmeye yol açmaz. Restriktif doluş paterni olan hastalarda miyokardiyal relaksasyon bozulmuş olmasından ötürü, mitral anulus e' ($< 7\text{ m/sn}$, genellikle $\leq 5\text{ cm/sn}$) ve akım propagasyon hızı genellikle azalmış bulunur. E/e' çoğunlukla 15'den büyüktür. E/A oranı 2'den büyüktür ve valsalva manevrasına yanıt vermez. Böyle olgularda geri dönüşümsüz restriktif fizyolojinin bu geç evreleri sıklıkla hacim manevralarına karşı belirgin tahammülsüzlük gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg'nin üzerinde tespit edilmiştir.

2.2.11. Renkli M-mod Akım Yayılma Hızı (Vp)

Mitral giriş akımının renkli M-mod görüntüsünde mitral anulüsten apekse kadar renkli kodlanan ortalama hızlar izlenir. Renkli M-mod, kursör hattı mitral giriş akımının merkezinden geçecek şekilde yerleştirilerek ölçülür. Böylece merkezden geçen en yüksek hız jeti mavi olarak izlenir. Renkli M-moddan, V_p ölçülmesinin birkaç şekli bulunmaktadır. En pratik yol, mitral kapak düzleminden LV'e doğru 4 cm distalde elde edilen ilk aliasing hızının (kırmızı-mavi) eğimini atrayarak elde edilir. Normal akım propagasyon hızı 50 cm/sn veya üstüdür. Bu, miyokardiyal relaksasyon ile koreledir.^{99,100} Renkli M-mod akım yayılma hızının ön yükden bağımsız olduğu başlangıçta düşünülmeyle birlikte daha sonraları ön yük ve kalp büyüklüğünden etkilendiğini öne süren çalışmalar yapılmıştır.¹⁰¹⁻¹⁰³ . Renkli M-mod akım yayılma hızı, pulmoner arter kama basıncının (PCWP) tahmin edilmesinde de kullanılmaktadır.^{102,105} $E / V_p \geq 1.5$ olması PCWP'nin 15 mmHg üstünde olduğunu öngörmektedir.

2.2.12. Pulmoner Ven Akım Örnekleri

Pulmoner ven akımını elde etmek için apikal dört boşluk kullanılmalıdır. Sıklıkla görüntünün biraz superior açılması gerekir ve renkli Doppler, venlerin boşluğa giriş yerini belirlemek için yararlıdır. Daha sonra pulsed Doppler örneklem hacmi venin atriyumla birleştiği yerin yaklaşık 5 mm içine yerleştirilmelidir. Kaydı en

uygun şekle getirmek için, duvar filtre ayarları düşürülmeli ve hızlı bir tarama hızı kullanılmalıdır. Ölçümler ekspirasyon sonunda ardışık üçten fazla siklusa elde edilmelidir. Pulmoner ven akımı üç temel bileşenden oluşmaktadır, öne doğru sistolik bir dalga (sıklıkla iki piki vardır, S1 ve S2), diyastolik bir dalga ve atriyal sistole karşılık gelen geriye doğru bir dalga (Ar). Sol atriyal kompliyans azaldığında ve basınç arttığında S/D oranı azalır ve sistolik fraksiyon genellikle %40'dan küçüktür. Retrograd atriyal dalganın (Ar) süresi de, artmış doluş basıncıyla artar. Ayrıca Ar ile mitral A dalgasının süresi arasındaki farkın (Ar-A) sol ventrikül diyastolik sonu basıncı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.

2.2.13. Triküspit Akım Velositesi

Mitral akım velositelerinin değişikliklerine göre sol ventrikül diyastolik doluş paternleri anlaşılmaktadır. Benzer şekilde, benzer kriterler kullanılarak sağ ventrikül diyastolik doluş paterni, triküspit akım velosite kayıtlarından anlaşılmaktadır. Sol ve sağ diyastolik doluş paternleri, aynı hastada benzer olmak zorunda değildir. Mitral ve triküspit velositeler arasındaki temel fark, triküspit akım velositeleri solunumsal değişiklik gösterirken, mitral akım velositeleri genellikle etkilenmez.

2.2.14. Vena Cava İnferior Akım Velositesi

Vena cava inferior (VCI) akım velositeleri, hepatik ven akım velositeleri ile benzerdir ve normal sağ kalp hemodinamisine sahip olanlarda kayıt alınması daha kolaydır. Hepatik ven akım velositelerine kıyasla geri akım daha az belirgindir. İntratorasik basınç üstünde artmış respiratuar etkiyi değerlendirilmede, VCI akım velositeleri yararlıdır.¹⁰⁶

2.2.15. Sol Atriyal Hacim

Hemodinamik bir değişken olmamakla birlikte sol atriyal hacmin belirlenmesi diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinin temel bir parçasıdır. Sol atriyum boyutlarında artış kronik diyastolik disfonksiyonun morfolojik bir ifadesidir. Sol atriyum hacmi diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde hem tanısal ve hem de prognoza ilişkin değere sahiptir.

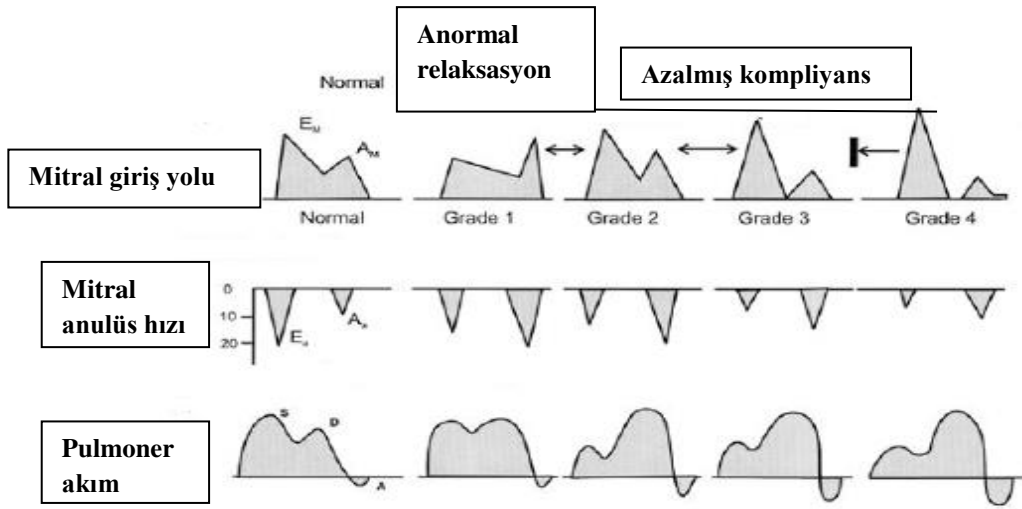
2.2.16. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir. Apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulüsün mediyal veya lateral kısmına 2-5 mm örnek hacmin yerleştirilmesi ile ölçülmektedir.^{96,97} Pulse wave doppler tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulse wave doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümetrik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır. İzovolümetrik kontraksiyon (İVCT) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir.

Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (s) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır. s dalgası LVEF değeri ile korelasyon göstermektedir. Mitral annulusun sistolik komponenti klinik gidişatı yansıtan iyi bir göstergedir.

Diyastolde ise PW doppler ile üç dalga kaydedilir. İzovolümetrik gevşeme (IVRT) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (e') apikal incelemede negatiftir. İzovolümetrik gevşeme zamanını takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. e' dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. e' velositesi, diyastolik doluş paternlerinin sınıflandırılması ve doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynar. Normalde, egzersiz veya ön yükün artışı gibi transmitral gradiyentin arttığı durumlarda e' dalgası artış göstermektedir. Buna karşın, bozulmuş miyokardiyal relaksasyonu olan hastalarda e' velositesi azalır ve ön yükün artışında normal şahıslardaki olan kadar artış göstermez.⁹⁵ Bu nedenle e' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken gelişen göstergesidir.^{96,98} e' velositesinde yaşla birlikte bir azalma gözlenmektedir, hatta mitral E dalgasının azalmasından bile önce gerçekleşmektedir. e' velositesinin düşük olması, yüksek doluş basınçlarından dolayı mitral E velositesinin yüksek olması neticesinde elde edilen E/e' oranı, LV doluş basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı ile korelasyon göstermektedir. Normal de lateral anulüsten alınan e' velositesi, medial anulüsten alınan e' velositesinden daha yüksektir (normalde $\geq 15 \text{ cm/sn}$ 'e karşın $\geq 10 \text{ cm/sn}$). Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P

dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (a') oluşur. a' velositesi üzerinde daha az çalışılmakla birlikte, LA fonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir.⁹⁸ Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen s hızının genel olarak 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir.



Şekil 6. Normal diyastolik fonksiyon, bozulmuş gevşeme, yalancı normal doluş ve restriktif fizyoloji durumlarında tipik mitral iç akım(en üst), mitral anuler doku doppler(orta), pulmoner akım(en alt) hız örneklerini göstermektedir.

Tablo 7. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelerinin Tanımlanması:Erişkinde Normal ve Anormal Değerler

Değişken	Birim	Normal	Evre 1 Bozulmuş Gevşeme	Evre 2 Yalancı Normal	Evre 3 Restriktif Doluş(Geri Dönüşümlü	Evre 4 Restriktif Doluş(Geri Dönüşümsüz)
IVRT	ms	70-90	>90	60-90	<70	<70
E/A oranı Valsalva ile değişiklik	Birimsiz %	0,9-1.5 E ve A azalır,oranı değişmez	<0,9 E ve A azalır,oranı değişmez	0,9-1.5 E azalır,A artar oran tersine döner.	>1.8 Oran azalır,ancak hala >1	>2.0 Yanıt yok
Deselerasyon zamanı	ms	140-240	>240	140-240	<140	<130
e'septum	cm/s	>10	<10	<8	<5	<5
e'lateral	cm/s	>12	<10	<8	>15	<8
E/e' oranı(septum)	Birimsiz	5-10				
E/e' oranı(ortalama)	Birimsiz		<8	9-12	>15	>15
Pulmoner ven akımı S/D oranı Ar-A	Birimsiz ms	$S \geq D$ <0	$S > D$ Değişik	$S \leq D$ >30	$S < D$ <30	$S < D$ >30
Yayılım hızı	cm/s	>50	<50	<50	<50	<50
Sol atriyum hacim indeksi	ml/m ²	16-28	>28	>28	>35	>35

IVRT:izovolümetrik gevşeme zamanı, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, e': Doku doppler septum e' dalgası, e':Doku doppler lateral e' dalgası, Pulmoner ven akımı S/D:Pulmoner ven sistol ve diyastol akım oranı, Ar-A: Pulmoner ven retrograd a dalgası ile Mitral A dalgası arasındaki fark

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmaya 2014- 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Romatoloji Kliniği'ne başvuran, güncel kılavuzlarda yer alan 2010 ACR sınıflama kriterlerine göre tanısı kesinleştirilmiş, yeni tanı konmuş ve daha önce hiçbir tedavi almamış yeni tanı 36 RA hastası gönüllü olarak alınmıştır.

Çalışmaya katılan hasta grubunun tüm üyelerinden çalışma bilgilendirme formu okunduktan sonra aydınlatılmış onam ile yazılı izin alınmıştır.

Hastaların bazal demografik, klinik, elektrokardiografi ve ekokardiyografik özellikleri, ilaç kullanım durumları kayıt edilmiş ve yeni tanı RA tanı kriterlerini karşılayan hastalar alınmıştır. Tüm hastalara ayrıntılı fizik inceleme yapılmıştır.

Bütün hastalar, yaş, cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon , koroner arter hastalığı öyküsü ve diğer eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulanmıştır. Romatoid artrit başlangıç tedavisi öncesi, steroid tedavisi başlandıktan 1 ay sonra ve metotreksat tedavisi başlandıktan 3 ay sonrasında her vizitte 12 derivasyonlu EKG, ayrıntılı ekokardiyografik inceleme yapılmıştır ve kayıt altına alınmıştır.

3.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

- Daha önce RA tanısı olup medikal tedavi almış hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği ya da fibrozisi olan hastalar
- Yazılı bilgilendirilmiş onam vermeyi reddeden hastalar
- Atrial fibrilasyonu olan hastalar

3.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda “*General Electric marka vivid s5 model 050569vs5n seri numaralı*” ekokardiyografi cihazı 2.5-3.5 MHz

transdüser kullanılarak parasternal uzun, kısa aks ve apikal 2, 4, boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği kriterler baz alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Parasternal uzun aks, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı kaydedildi ve bu ölçümlerden yararlanılarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

Apikal dört boşluk görüntülerden, diyastol-sonu ve sistol-sonu görüntülerde endokardiyal sınırlar çizilerek, modifiye Simpson metoduna göre, diyastol ve sistol sonu hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

Pulse wave doku Doppler ölçümleri [ekokardiyografi yapılırken (*real-time*)], mitral kapağın septal yaprakçığının anülüse yapıştığı yerin hemen distalindeki septumdan (bazal septum), bazal lateral segmentlerden ve triküspid kapağın serbest segmentinden yapıldı. Pulse wave doku Doppler kullanılarak apikal 4 boşluktan 10-mm genişlikte örnek volüm mitral anülüs septal, lateral ve triküspit anülüs serbest duvarına konularak yapıldı.

Apikal 2 ve 4 boşluktan, renkli doku Doppler örnekleri en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde kaydedildi. Kayıtlar, iki boyutlu *grey-scale* görüntü 150/s *frame* hızında, 10,8 mm derinlikte iken yapıldı. Kayıtların global kardiyak hareketten etkilenmemesi için,ekspriyumun sonunda alınmasına özen gösterildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, 6 Mart 2015 tarihli toplantının 39 no'lu kararı ile belirtilen yazı ile Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır. Çalışmaya katılan tüm olgulardan hasta bilgilendirme ve onay formu alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Student T test ve ANOVA testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Hastaların yaşının $52,66 \pm 13,66$ yıl olduğu saptandı. Ayrıca %16,7' si seronegatif romatoid artrit idi. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

		Ortalama $\pm$ SS
Yaş(yıl)		52,66 $\pm$ 13,66
Cinsiyet(E/K)		10/26
Kalp hızı(atım/dk)		83
Sistolik kan basıncı		112,2 $\pm$ 18,2
Diyastolik kan basıncı		71,2 $\pm$ 14,9
Boy		166,19 $\pm$ 7,53
Kilo		73,75 $\pm$ 9,26
RF	Pozitif (%)	14(61,1)
	Negatif (%)	22(38,9)
Anti-CCP	Pozitif (%)	30(83,3)
	Negatif (%)	6(16,7)
Hipertansiyon (%)		14(38,9)
Diyabet Mellitus (%)		3(8,3)
Koroner arter hastalığı (%)		1(2,8)
Kronik böbrek hastalığı (%)		1(2,8)
Tiroid (%)		2(5,6)

RF: Romatoid faktör, Anti-CCP: Siklik Sitrüline Peptid

4.2. Laboratuvar Bulguları

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ESR ve CRP düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu saptandı. C-reaktif protein parametresinde istatistiksel farklılık sadece bazal ve Mtx tedavi sonrası değerler için mevcuttu. Sedimentasyon parametresi hem bazal hemde steroid tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında Mtx tedavisi ile anlamlı azalma saptandı. Diğer laboratuvar

değerlerinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Bazal	Steroid sonrası	Mtx sonrası	p değeri
HB (g/dl)	12,73±1,68	12,68±1,72	12,76±1,66	,982
WBC (10³/µl)	8,71±2,70	9,13±2,45	8,79±2,09	,742
Trombosit(10³/µl)	320,63±76,28	325,72±74,35	326,61±69,70	,933
Hemotokrit (%)	39,38±4,59	39,49±5,08	39,61±4,99	,979
Nötrofil (%)	61,73±7,80	62,15±8,73	62,04±7,69	,974
Lenfosit (%)	27,34±6,76	27,73±8,30	27,20±7,12	,952
Monosit (%)	7,83±1,96	7,45±1,73	7,52±1,81	,642
Eozinofil (%)	2,91±3,43	2,40±2,34	2,67±2,67	,750
Kreatinin (mg/dl)	0,65±,20	0,62±,18	0,65±,18	,817
BUN (mg/dl)	17,63±4,50	18,08±4,75	17,47±4,86	,851
Na (mmol/L)	136,63±1,24	136,77±1,28	137,08±1,51	,367
K (mmol/L)	4,42±,36	4,39±,34	4,33±,33	,589
AST (U/L)	20,97±8,01	21,05±6,21	22,13±6,16	,728
ALT (U/L)	21,66±7,73	22,52±7,18	23,61±6,47	,515
ESR (mm/saat)	23,86±17,26	16,69±10,20	12,69±8,46	,001*††
CRP (mg/dl)	2,13±3,46	1,29±1,61	0,81±0,99	,040*

HB: Hemoglobin, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Trombosit, HCT: Hemotokrit, BUN: Kan üre azotu,

Na: Sodyum, K: Potasyum, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin amiotransferaz ESR:

Sedimentasyon, CRP: C-reaktif protein

*:Bazal değer - Metotreksat tedavi sonrası karşılaştırma

††:Bazal değer - Steroid tedavi sonrası karşılaştırma

4.3. Elektrokardiyografik Bulgular

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EKG bulguları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Bulgular Tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	Bazal	Steroid sonrası	Mtx sonrası	p değeri
Kalp hızı(/dk)	83,64±11,66	79,36±10,89	80,92±8,01	,209
QRS(msn)	89,77±7,56	92,16±7,84	90,63±6,60	,381
PR(msn)	146,94±29,17	146,97±16,87	147,80±15,44	,977
cQT(msn)	419,13±25,15	418,13±21,63	423,86±19,26	,506

cQT:Düzeltilmiş QT süresi, Mtx: Metotreksat

4.4. Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığında B ve M-mod parametrelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Bulgular Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	Bazal	Steroid sonrası	Mtx sonrası	p değeri
LV mass (mg)	154,67±63	163,14±42	161,02±43	,548
EF (%)	65,69±3,41	65,02±2,40	65,94±3,02	,405
Aort kökü (mm)	25,13±2,80	26,16±2,28	25,91±2,27	,188
SVDSÇ(mm)	45,91±2,82	46,77±3,01	47,36±2,74	,104
SVSSÇ(mm)	28,25±2,88	28,88±3,04	28,72±2,63	,618
Sol atriyum (mm)	31,22±4,25	31,97±3,71	33,08±3,61	,127
Sağ ventrikül (mm)	25,41±3,10	25,55±2,56	25,88±2,39	,749
Sağ atriyum (mm)	27,80±4,15	27,97±3,05	28,77±2,54	,417
PAB (mmHg)	23,91±4,90	24,13±4,69	26,11±5,45	,130
PAT (msn)	120,02±20,56	123,55±19,12	120,05±16,39	,658
FS (%)	37,16±3,16	36,97±3,03	37,13±3,56	,963
E mitral (cm/sn)	68,50±16,75	72,69±17,43	73,11±17,39	,456
A mitral (cm/sn)	78,97±19,06	82,19±24,71	80,66±20,68	,819
EDEC(msn)	234,36±43,28	230,86±39,65	236,97±25,64	,781
LA alanı (mm ²)	16,15±2,71	16,29±2,69	16,73±2,81	,642
Tapse (mm)	22,83±3,02	22,61±2,68	21,86±2,85	,323

LV mass: Sol ventrikül kütlesi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, PAB: Pulmoner arter basıncı, PAT: Pulmoner akselerasyon

zamanı, FS:Fraksiyonel kısalma EDEC: Deselerasyon zamanı LA: sol atriyum, Tapse: Triküspit sistolik alan hareket mesafesi

4.5.Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların doku doppler ekokardiyografi sonuçları incelendiğinde, tedavi öncesi sol ventrikül doku doppler lateral s dalgası değeri $9,00 \pm 2,58$ cm/sn iken, 1 ay kortikosteroid tedavisi sonrası $9,19 \pm 2,57$ cm/sn ve 4.ayın sonunda Mtx tedavisi sonrası $10,75 \pm 2,56$ cm/sn olarak saptanmıştır ($p=,008$). Sol ventrikül doku doppler doku septal s dalgası değeri $7,75 \pm 1,85$ cm/sn iken, 1 ay kortikosteroid tedavisi sonrası $8,05 \pm 1,92$ cm/sn ve 4.ayın sonunda Mtx tedavisi sonrası $9,25 \pm 1,93$ cm/sn olarak saptanmıştır ($p=,003$). Tedavi öncesi doku doppler mitral s dalga değeri $8,37 \pm 1,89$ cm/sn iken, 1 ay kortikosteroid tedavisi sonrası $8,62 \pm 1,98$ cm/sn ve 4.ayın sonunda Mtx tedavisi sonrası $10,00 \pm 1,80$ cm/sn olarak saptanmıştır ($p=,001$). Hem bazal hemde steroid tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında Mtx tedavisi ile lateral s,septal s, mitral s dalgalarında anlamlı artış saptandı. Bazal değerler, steroid tedavisi sonrası değerler arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tedavi öncesi doku doppler triküspit a dalgası değeri $18,33 \pm 4,76$ cm/sn iken, 1 ay kortikosteroid tedavisi sonrası $17,69 \pm 4,74$ cm/sn ve 4.ayın sonunda Mtx tedavisi sonrası $15,63 \pm 4,36$ cm/sn olarak saptanmıştır ($p=,040$). Doku doppler triküspit a dalgasında istatistiksel farklılık sadece bazal ve Mtx tedavisi sonrası değerler için mevcuttu. Triküspit E/e' değeri $3,20 \pm 0,86$ iken, 1 ay kortikosteroid tedavisi sonrası $3,89 \pm 1,37$ ve 4.ayın sonunda Mtx tedavisi sonrası $3,63 \pm 0,90$ olarak saptanmıştır ($p=,025$). Triküspit E/e' değerinde istatistiksel farklılık bazal değerler,steroid tedavisi sonrası değerler arasında saptandı. Triküspit doku doppler e'/a' değeri $0,85 \pm ,33$ iken, 1 ay kortikosteroid tedavisi sonrası $0,88 \pm 0,29$ ve 4.ayın sonunda Mtx tedavisi sonrası $1,03 \pm ,31$ olarak saptanmıştır ($p=,037$). Triküspit doku doppler e'/a' değerinde istatistiksel farklılık bazal değerler, Mtx tedavisi sonrası değerler arasında saptandı.

Anlamlı değişikliklerin özellikle Mtx tedavisi sonrası daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Bulgular Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Romatoid artritli hastaların tedavi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	Bazal	Steroid sonrası	Mtx sonrası	p değeri
Lateral s (cm/sn)	9,00±2,58	9,19±2,57	10,75±2,56	,008*†
Lateral e(cm/sn)	11,08±3,22	11,38±3,41	11,80±2,96	,633
Lateral a(cm/sn)	12,22±2,85	13,16±3,37	13,69±2,78	,116
Lateral IVRT(msn)	75,94±20,96	83,87±20,78	82,27±14,52	,173
Lateral IVCT(msn)	77,72±18,48	83,83±15,42	81,91±12,85	,247
Lateral MPI	0,57±0,10	0,57±0,93	0,56±0,66	,678
Septal s(cm/sn)	7,75±1,85	8,05±1,92	9,25±1,93	,003*†
Septal e(cm/sn)	9,08±3,04	10,22±3,27	10,55±2,66	,098
Septal a(cm/sn)	11,00±2,57	11,16±2,84	11,61±2,39	,592
Septal IVRT(msn)	83,80±20,95	88,69±21,21	11,61±2,39	,558
Septal IVCT(msn)	81,75±15,34	78,63±11,82	80,76±13,38	,508
Septal ET(msn)	283,33,±29,70	292,80±30,17	296,80±29,56	,149
Septal MPI	0,58±0,96	0,56±0,90	0,55±0,77	,458
Triküspit s(cm/sn)	13,94±3,37	15,00±3,26	13,84±3,92	,312
Triküspit e(cm/sn)	14,80 ±3,89	14,75±3,77	15,38±3,72	,732
Triküspit a(cm/sn)	18,33±4,76	17,69±4,74	15,63±4,36	,040*
Triküspit IVRT(msn)	78,44±22,10	75,19±17,33	76,77±12,71	,741
Triküspit IVCT(msn)	78,91±15,91	83,44±14,51	80,58±12,04	,398
Triküspit ET(msn)	282,25±37,21	294,30±32,12	300,02±33,30	,085
Triküspit MPI	0,55±,107	0,54±,101	0,52±,083	,347
Trikuspid E/e'	3,20±0,86	3,89±1,37	3,63±0,90	,025††
Mitral a(cm/sn)	11,61±2,44	12,16±2,55	12,65±1,96	,171
Mitral e(cm/sn)	10,08±2,80	10,80±2,93	11,18±2,47	,239
Mitral s(cm/sn)	8,37±1,89	8,62±1,98	10,00±1,80	,001*†
Triküspit e/a	0,85±,33	0,88±0,29	1,03±,31	,037*
Mitral e/a	0,92±,41	0,93±,33	0,90±,26	,955
Mitral E/e'	8,28±2,36	7,68±2,35	8,03±2,40	,557

IVRT: İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı, IVCT: İzovolumetrik Kontraksiyon Zamanı, MPI: Miyokard perfüzyon indeksi, ET:Ejeksiyon zamanı

*:Bazal değer-Mtx tedavi sonrası karşılaştırma

†:Steroid-Mtx tedavisi sonrası karşılaştırma

††:Bazal değer-Steroid tedavi sonrası karşılaştırma

4.7. Mitral Doku Doppler s Dalgası ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Mitral doku doppler s dalgası ortalalama 1.5 cm/sn den daha fazla artan ve daha az artan olarak hastalar gruplara ayrılıp, bunların demografik veriler , komorbid durumlar, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik veriler ile ilişkisi değerlendirildi. Laboratuvar verilerinden PLT (**p:0,016**) değişkeni istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir.Bulgular Tablo 13,14,15'de verilmiştir.

Tablo 13. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile demografik ve komorbid ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametre	Doku s Artışı Yetersiz (N=15)	Doku s Artışı Yeterli (N=21)	p değeri
Yaş	56,60 ±10,70	49,85±15,05	,166
Cinsiyet (erkek) (n, %)	3(20)	7(33,3)	,552
Cinsiyet(kadın) (n, %)	12(80)	14(66,7)	,552
Diyabet (n, %)	1(6,7)	2(9,5)	,760
Hipertansiyon(n, %)	7(46,7)	7(33,3)	,418
Koroner Arter Hastalığı (n, %)	0 (0)	1(4,8)	,391
Romatoid Faktör (+) (n, %)	11 (73,3)	11(52,4)	,204
Romatoid Faktör(-) (n, %)	4(26,7)	10(47,6)	,204
Anti-CCP(+) (n,%)	13(86,7)	17(81)	,650
Anti-CCP(-) (n,%)	2(13,3)	4(19)	,650

Anti-CCP: Anti-Siklik Sitrüline Peptid

Tablo 14. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile Elektrokardiyografik veri ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametre	Doku s Artışı Yetersiz (N=15)	Doku s Artışı Yeterli (N=21)	p değeri
PR(msn)	141,0±23,44	151,19±24,33	,947
QRS(msn)	88,66±7,30	90,57±7,82	,727
cQT(msn)	418,20±25,33	419,80±25,69	,854
RBBB(N, %)	2(13,3)	2(9,5)	,720

cQT:Düzeltilmiş QT RBBB:Sağ dal bloğu

Tablo 15. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile laboratuvar veri ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametre	Doku s Artışı Yetersiz (N=15)	Doku s Artışı Yeterli (N=21)	p değeri
HB (g/dl)	12,70± 1,80	12,75± 1,63	,932
WBC (10 ³ /µl)	8,84± 2,32	8,62± 2,99	,155
PLT(10 ³ /µl)	335,13± 98,36	310,28± 56,04	,016
Kreatinin (mg/dl)	0,65±,22	0,64±,19	,912
BUN (mg/dl)	20,40±5,17	15,66±2,63	,163
Na (mmol/L)	136,53±1,55	136,71±1,00	,182
K (mmol/L)	4,42±,30	4,41±,41	,211
AST (U/L)	22,13±9,78	20,14±6,60	,358
ALT (U/L)	20,73±7,63	22,33±7,92	,895
ESR (mm/saat)	22,80±13,66	24,61±19,73	,287
CRP (mg/dl)	1,94±3,30	2,27±3,65	,683

HB: Hemoglobin, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Trombosit, HCT: Hemotokrit, BUN: Kan üre azotu, Na: Sodyum, K: Potasyum, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin amiotransferaz, ESR: Sedimentasyon, CRP: C-reaktif protein

Tablo 16. Mitral doku doppler s dalga hız artışı ile ekokardiyografik veri ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametre	Doku s Artışı Yetersiz (N=15)	Doku s Artışı Yeterli (N=21)	p değeri
LV mass(mg)	163,41± 52,45	148,14± 36,62	,428
La alanı(mm ²)	16,36±2,50	16,00±2,90	,657
EDEC(msn)	229,86±35,61	237,57±48,62	,500
A Mitral(cm/sn)	78,46±14,84	79,33±21,95	,062
E Mitral(cm/sn)	62,33±18,57	72,90±14,18	,583
TAPSE(mm)	22,93±3,57	22,76±2,66	,242
PAT(msn)	115,13±18,38	123,52±21,74	,389
PAB(mmHg)	23,93±5,22	23,90±4,79	,647

LV mass: Sol ventrikül kütlesi, LA alanı: Sol atriyum alanı, EDEC: Deselerasyon zamanı, Tapse: Triküspit sistolik alan hareket mesafesi, PAT:Pulmoner akselerasyon zamanı, PAB: Pulmoner arteriyel basınç

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda güncel kılavuzlarda yer alan Romatoid artrit tanı kriterleri ile tanısı kesinleştirilmiş ve daha önce hiçbir tedavi almamış yeni tanı RA hastalarında erken dönemde Steroid ve Mtx tedavisinin, kalp fonksiyonları üzerine etkisi incelenmiştir.

Glukokortikoidler etkili antiinflamatuvar özelliği olan ilaçlardır. Romatoid artritte özellikle hastalık başlangıcında hızlı ve etkili yanıt için kullanılırlar. En düşük dozda ve en kısa süreli kullanılması önerilir. Oral, intraartiküler enjeksiyon, intravenöz infüzyon veya intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanabilirler. Özellikle DMARD tedavisinin etkisi çıkana kadar hızlı etkili oldukları için köprü görevi görürler. Atak dönemlerinde de glukokortikoid tedavisi kullanılabilir.

Carlomaurizio Montecucco ve ark., 220 erken romatoid artrit tanılı hastaları metotreksat ve düşük doz steroid (6.25 mg/gün) tedavisini birlikte alan ile sadece metotreksat tedavisini alacak şekilde iki ayrı gruba ayırmışlar ve her iki grupta 12 ayın sonunda; demografik, klinik, laboratuvar bulguları (sedimentasyon ve CRP) ve eklem tutulumunu değerlendirmişlerdir. Laboratuvar verilerinden akut faz reaktanları (sedimentasyon ve CRP) Mtx ve düşük doz steroid grubunda belirgin olarak iyileşme göstermiştir¹⁰⁸. Yapılan başka bir çalışmada, 60 yaş ve üzerinde olan romatoid artrit hastalarına prednizolon ve hidroklorokin verilmiş olup, prednizolon verilen grupta, hidroklorokin verilen gruba göre şiş eklem sayısı ve sedimentasyon değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.¹⁰⁹ Yapılan başka bir çalışmada ise, aktif RA hastaları iki kola ayrılıp bir kola DMARD, diğer kola DMARD+ prednizolon tedavisi verilmiş. Prednizolon+DMARD tedavisi verilen kolda, 2. haftada CRP ve klinik parametrelerinde %50'den fazla düşüş saptanmış ve hastalık kontrol altına alınmıştır. 180. günde ise şiş eklem sayısı ve CRP açısından anlamlı fark saptanmamıştır.¹¹⁰ Criswell ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada glukokortikoidlerin semptomatik RA hastalarında 6 ay boyunca uygulandığında, ağrı skalası, eklem puanı, sabah sertliğinde ve akut faz reaktanlarında (sedimentasyon ve CRP) klinik olarak iyileşme saptanmıştır.¹¹¹ Segal ve ark.ları, 18 RA hastasına iv metotreksat tedavisi vererek gün aşırı sedimentasyon ve CRP değerlerini ölçerek bu değerlerde hızlı düşme gözlemişlerdir. Serum CRP değerinin sedimentasyondan daha duyarlı olduğunu ve başlangıç değerinde daha belirgin düşüşler olduğunu saptamışlardır.¹¹²

Bizim çalışmamızda da literatürdeki bulgulara benzer olarak tedavi öncesine göre inflamatuvar belirteçlerde (ESR ve CRP) anlamlı bir azalma ve hastaların semptomlarında gerileme oldu. Bu etki Mtx ve steroidlerin antiinflamatuvar etkisine bağlandı.

Glukokortikoidlerin etki mekanizması, lökosit, fibroblast ve endotel hücre fonksiyonu üzerinden, inflamasyon bölgesine lökosit akışının engellenmesi ve inflamatuvar olaylarda etkili olan humoral faktörlerin baskılanması şeklinde ortaya çıkar. Glukokortikoidler, monositlerin ve makrofajların hücre yüzeyindeki MHC klass II moleküllerinin ve Fc reseptörlerinin ekspresyonunu azaltır; ayrıca bu hücreler tarafından üretilen IL-2, IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin oluşumunu engeller. İnflamasyonda önemli fonksiyona sahip endotel hücrelerinin adhezyon molekül ekspresyonunu azaltıp, IL-1 ve prostaglandin oluşumunu baskılar.

Kemik erozyonu gelişimi için risk faktörü olanlarda veya 3 ayın üzerinde inatçı sinoviti olanlarda hızlı etki başlangıcı, hastalar tarafından uzun süreli kullanımı, klinik güvenilirliğinin yüksek olması, biyolojik ajanlarla kombine edilebilmesi gibi pek çok özelliğe sahip olması nedeniyle metotreksat, RA tedavisinde öncü ilaç olarak kabul edilmektedir. Metotreksatın etki mekanizmaları, T hücre apoptozunda artışa, endojen adenozin salınımında artışa, hücreyel adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişikliğe yol açarak humoral yanıtı yol açar. Metotreksat, hücre çoğalmasını kısıtlar. Metotreksat kullanan RA'lı hastalarda, hücre dışına adenozin salınır. Adenozin lenfosit, monosit ve nötrofiller üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanır ve inflamatuvar yolu baskılar. Metotreksat'ın yan etki ilişkili ilaç kesiminin % 90'ın üzerinde nedeninin gastrointestinal yakınma, oral ülser gibi klinik yan etkilerinin mevcut olmasından kaynaklandığı görülmüştür. Bu yan etkiler, yeterli sıvı alımı ve günlük folik asit kullanımıyla büyük çoğunlukla ortadan kalkmaktadır.

Romatizmal hastalıklarda elektrokardiografik değişiklikler yaygın olarak gözlenmektedir. Romatizmal hastalıklar üzerine yapılan bir çalışmada (49 romatoid artrit, 47 sistemik lupus eritematozis ,18 ankilozan spondilit, 17 skleroderma, 7 poliartritis nodoza hastası), 106 kontrol hasta ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda patolojik Q-QS, ST segment ve T dalga anormallikleri daha fazla izlenmiştir. İletim defektleri, ektopik atımlar, aritmiler hasta

grubunda daha fazla izlenmiştir. QRS süresi, QRS aksı ve R dalga amplitüdünde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlenmemiştir. Steroid ile tedavi edilen grupta, tedavi edilmeyen gruba göre daha fazla ST-T değişiklikleri gözlenmiştir. Sonuçlar konnektif doku hastalarında inflamasyonun kalbi yaygın olarak etkilediğini göstermektedir.¹¹³ Romatizmal kalp hastalığında elektrokardiyografik değişiklikler bazen koroner arter hastalığı EKG'sine benzerlikler gösterebilir. Koca ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, juvenil romatoid artritli bir grup çocukta ventriküler aritmileri araştırmak için düzeltilmiş QT, QT dispersiyonu ve bunların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile ilişkisini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Hastaların 12 aylık takip süresi boyunca hasta ve kontrol gruplarında düzeltilmiş QT ve QT dispersiyon değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Takip süresi boyunca her iki grupta ventriküler aritmi izlenmemiştir. Doppler ekokardiyografi ile hasta grubunda mitral E dalgası daha düşük, mitral A dalgası daha yüksek ve izovolümetrik gevşeme zamanı daha uzun saptanmıştır.¹¹⁴ Masooleh ve arkadaşlarının 100 RA hastasında kardiyovasküler tutulumu değerlendirdiği bir çalışmada, 32 hastada anormal EKG bulguları saptamışlardır. (15 hastada anormal ST ve T dalgası, 5 hastada p pulmonale, 4 hastada dal bloğu, 3 hastada aks değişimi, 3 hastada R progresyon kaybı, 2 hastada ventriküler ekstrasuru, 1 hastada sinüs taşikardisi ve 1 hastada düşük voltaj saptamışlardır). Yetmiş dört hastada anormal ekokardiyografik bulgu saptanmıştır (44 hastada diyastolik disfonksiyon, 42 hastada perikardit, 11 hastada mitral kapak prolapsusu, 9 hastada mitral yetersizliği, 3 hastada aort darlığı, 3 hastada perikard efüzyonunu ,1 hastada EF'nin düştüğünü, 1 hastada aort yetersizliğini saptamışlardır). Anormal ekokardiyografik bulgular ile hastalık süresi arasında ilişki olduğunu saptamışlardır.¹¹⁵

Bizim çalışmamızda elektrokardiyografik bulgu olarak kalp hızı, PR aralığı, QRS süresi ve cQT sürelerine bakılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası takiplerinde elektrokardiyografik verilerde anlamlı istatistiksel bulgu saptanmadı.Çalışmaya alınan hastalarda 1 hastanın koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların kontrolleri sırasında kardiyak semptomlar (göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı. vb) tespit edilmedi. Tedavi sırasında ESR ve CRP değerleri geriledi ve eklem yakınmalarında artış izlenmedi. Hastalarımızda herhangi bir EKG anormallliği saptanmadı. Bu da erken tanı konulması ile ilgili olabilir diye düşünüldü.

Levendoğlu ve arklarının ventrikül fonksiyonlarını RA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda inceledikleri çalışmada, RA hastalarında sol ventrikül MPI değerlerini anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Sol ventrikül mitral E/A oranı ve IVRT süresi ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki tespit etmişler. Romatoid artrit hasta grubunda sol ventrikül diyastolik disfonksiyon saptamışlar ve bunun hastalık süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgular RA hastalarında subklinik miyokardiyal tutulumu düşündürmektedir¹¹⁶. Tavit ve ark.ları ailesel akdeniz ateşi (FMF) olan hasta ve kontrol grubunda kardiyak tutulumu inceledikleri çalışmada, IVRT'nin uzadığını; doku dopplerde sol ventrikül e' dalgası ve e'/a' oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğunu saptamışlardır. Sol ventrikül miyokard performans indeksi ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının her iki grupta benzer olduğunu gözlemliyorlar.¹¹⁷ Arslan ve ark.larının RA hastalarında diyastolik disfonksiyonu inceledikleri çalışmada 52 RA ve 47 kontrol hastasını değerlendirmişler. Hastalık süreleri 3 ile 324 ay arasında değişiyordu. Romatoid artrit hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında Mitral A ve EDEC değerinin artmış, Mitral E/A değerinin ise azalmış olduğunu saptamışlardır. Doku doppler mitral e'/a' değerinin de RA'lı hastalarda azalmış olduğu saptamışlardır. Mitral A dalgası, EDEC, mitral E/A oranı, doku doppler e' dalgası, e'/a' oranı, ve mitral E/e' oranının hastalık süresi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.¹¹⁸ Bir diğer çalışmada Birdane ve ark.larının 60 RA hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu sağ ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu araştırmasında, sağ ve sol ventrikül EDEC ve IVRT sürelerinin RA hastalarında anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Doku doppler s ve e' dalgasının iki grupta aynı olduğunu ancak doku doppler a, E/e' ve E/A oranlarının istatistiksel olarak farklı olduğunu saptamışlardır. Romatoid artritli hastalarda doku doppler parametrelerinin sağlıklı gönüllülere göre bozulduğunu belirtmişlerdir.¹¹⁹ Cioffi ve ark.ları kardiyak tutulumu olmayan romatoid artritli 198 hasta ve sağlıklı kişilerde yapmış oldukları çalışmada, asemptomatik romatoid artritli hastaların yaklaşık dörtte birinde sirkümferral ve longitudinal sistolik disfonksiyonu saptamışlardır. Romatoid artritli bu hastalarda kardiyovasküler olay riskini sol ventrikül konsantrik remodellingi, hipertrofisi ve sol ventrikül kütlesi ile ilişkilendirmişlerdir.¹²⁰ Aynı kişinin yapmış olduğu başka bir çalışmada sistolik disfonksiyon mitral doku doppler s dalgasının < 9 cm/sn olarak tanımlamış ve RA'ın sistolik disfonksiyon ile yakından ilgili olduğu, sistolik

disfonksiyon gelişen RA hastalarında kontrol grubuna göre E/e' oranı ve sistolik kan basıncının daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹²¹

Romatoid artritli hastalarda antiinflamatuvar tedavinin kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında değişiklik yapıp yapmadığı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Antiinflamatuvar tedavinin değerlendirildiği romatoid artrite benzer hastalıklarda, Nagai ve ark.ları, sarkoidozlu hastalarda kardiyak tutulum tedavisinde, sadece kortikosteroid ile kortikosteroid-metotreksat kombinasyonunun kalp fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada sol ventrikül EF, sol ventrikül diyastol sonu çapı, serum NT-proBNP seviyesi ve kardiyotorasik oranı incelemişlerdir. Toplamda 17 kardiyak sarkoidozlu hastayı takip etmişler. Kortikosteroid tedavisine haftalık Mtx tedavisi eklenen grupta sol ventrikül EF, sol ventrikül diyastol sonu çapı, serum NT-proBNP seviyesi ve kardiyotorasik oranda değişme olmadığını gözlemlemişlerdir.¹²² Yoichi ve ark.larının kardiyak sarkoidozlu hastalarda yapmış olduğu başka bir çalışmada, kardiyak sarkoidozlu hastalara kortikosteroid tedavisi verilerek, bu ilaçların miyokardiyal inflamasyon ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Hastaları tedavi öncesi ve sonrası Gallium-67 sitrat sintigrafi ve F-fluoro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi ile değerlendirilmesinde kardiyak inflamasyonun gerilediğini ancak bazı hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmedeğini saptamışlardır.¹²³

Romatoid artrit hastalarının antiinflamatuvar tedaviye yanıtının ekg, ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirildiği prospektif çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmalar genelde vaka-kontrol veya belli bir süre RA nedeniyle takip edilen hastaların kardiyak bulguları ile ilgilidir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda kalp yetersizliği belirtilerinin gelişmesi, miyokard relaksasyonun bozulması ve/veya duvar sertliğinin artması sonucu sol ventrikül diyastolik doluşa direnci artırarak sol atriyal basınç ve pulmoner arter basıncını yükseltmesiyle gerçekleşmektedir. Mitral doku doppler s dalgası sol ventrikül sistolik fonksiyonunu yansıtırken e' ve a' dalgaları sol ventrikülün diyastolik fonksiyonu ile ilişkilidir. Mitral annulusun sistolik hızı normalde 6cm/sn'den fazladır. Çalışmamızda LV kütlesi tedavi sonrası, tedavi öncesine göre artmış olmakla birlikte, artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan basıncı takiplerinde anlamlı değişim olmadı. Sol ventrikül

konvansiyonel ekokardiyografi bulgularında anlamlı değişim izlenmedi. Mitral doku doppler s dalga hızı, tedavi sonrası, tedavi öncesine göre artış gösterdi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Yani çalışmamızda romatoid artrit tanısı alan ve erken tedavi başlanan hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı değişimler mevcuttu. Sol ventrikül doku doppler sistolik fonksiyonlarında tedavi öncesine göre artışın olması antiinflamatuvar tedaviye olumlu cevap verilmesi ile ilişki olabilir. Romatoid artrit patogenezinde rol oynayan IL-1, TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin kardiyak miyositler üzerine zararlı etkileri bulunmaktadır. Çalışmamızda medikal tedavi ile hastaların inflamatuvar parametrelerinde gerileme olmuştur ve olası kardiyodepressör ajanların azalması, sol ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşme ile ilişkili olabilir.

Literatürdeki diğer çalışmalarda da romatoid artrit tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Doku Doppler ekokardiyografi subklinik kardiyak tutulumu göstermek açısından önemli bir araçtır. Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerde anlamlı değişim olmaması hastaların takipleri boyunca akut kardiyak bir olay geçirmemesine, ek kormobid hastalıklarının fazla olmamasına, hastalık ve takip süresinin kısa olmasına bağlanabilir.

Seyfeli ve ark.ları, 35 RA hastası ve 30 sağlıklı gönüllü kişilerde yaptıkları RV fonksiyonu ve pulmoner tutulum çalışmasında, kontrol grubuna göre RA hastalarında RV anulus ve bazal a dalgasının arttığı, triküspit E/A ve RV anulus e/a değerlerinin azaldığını saptamışlar.¹²⁴

Yapılan başka bir çalışmada 81 RA hastası 40 sağlıklı gönüllü hasta ile karşılaştırılmış olup, sol ventrikül Mitral E, A ve E/A dalgası anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Sağ ventrikül triküspit doku doppler e'/a' değeri hasta grubunda daha düşük izlenmiştir. Sol ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül boyutları, sistolik fonksiyon ve sol ventrikül MPI değerleri hasta grubu ile kontrol grubunda normal saptanıyor.¹²⁵

Bizim çalışmamızda hastaların tedavi sonrası, tedavi öncesi değerine göre triküspit a dalgasında anlamlı azalma, triküspit E/e' oranı ve doku doppler triküspit e/a oranında artış saptanmıştır. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değişimlerdi. Sağ

ventrikül diyastolik fonksiyonunun tedavi ile olumlu yönde değiştiği göze çarpmaktadır.

Akut ve kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'da kardiyovasküler tutulum genelde asemptomatik seyreder. Romatoid artrit patogeneğinde rol oynayan TNF-alfa, IL-6 gibi sitokinler inflamatuvar etkileri sonucu miyositleri hasarlandırarak sistolik disfonksiyona yol açar. Yapılan retrospektif bir çalışmada KKY'si olan RA hastalarında kalp yetersizliği başlamadan önceki 6 aylık periyod boyunca eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)'nın >40 mm/saat artış göstermesi KKY gelişimiyle ilişkili bulunmuştur.¹²⁶ Oluşan inflamatuvar uyarılar RA'lı hastalar arasında kalp yetersizliğinin başlamasında rol oynayabilir. Diyastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyon gelişmeden önce oluşur ve miyosit hasarının erken belirtisidir. Çalışmamızda erken medikal tedavi ile inflamatuvar belirteçlerde gerileme sağlanmış ve olası miyosit hasarı engellenmiş olabilir.

6.SONUÇLAR

1-Hastaların tedavi ile antiinflamatuvar parametrelerinde(ESR,C-reaktif protein) azalma görülmüştür.

2- Hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonu göstergelerinden, doku doppler mitral s değerinde,Mtx tedavisi sonrası anlamlı artma saptanmıştır.

3.Metotreksat tedavisi ile sağ ventrikül diyastolik göstergeleri olan triküspit a dalgasında anlamlı azalma, triküspit E/e' değerinde ve doku doppler triküspit e/a değerinde anlamlı artma saptanmıştır.

7.ÇALIŞMA SINIRLILIKLARI

Çalışmamızda birkaç önemli kısıtlılık bulunmaktadır. Çalışmaya alınan hasta sayısı görece olarak düşüktür. İzlem süresi 4 ayla sınırlıdır ve uzun dönem sonuçlar bilinmemektedir. İki- boyutlu strain ve üç-boyutlu ekokardiyografi gibi yeni kullanıma giren görüntüleme tekniklerini içeren ekokardiyografi yazılımının olmaması bu özelliklerin incelenmesine imkan vermemiştir.



8.KAYNAKLAR

1. **Anthony S.Fauci, Dennis L.Kasper, Dan L.Longo, Eugene Braunwald, Stephen L.Hauser, J.Larry Jameson, Joseph Loscalzo**, Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition.
2. **Seldin M, Amos C, Ward R, Gregersen P**. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1999**; 42:1071–79.
3. **Lipsky P, Van Der Heijde D, St Clair E, Furst D, Breedveld F**, et al. 2000. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Eng J Med* **2000**;343:1594–602.
4. **Bowes J, Barton A**. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2008**; 47:399–402
5. **Gregersen P, Silver J, Winchester R**. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1987**; 30:1205–13.
6. **Hamuryudan V: Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç Hastalıkları** **2012**; 419-3:2497-2505.
7. **Symmons DP**. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2002**; 16(5) :707-22
8. **Klockars M, Koskela RS, Jarvinen E**, et al. Silica exposure and rheumatoid arthritis: A follow up study of granite workers 1940–1981. *Br Med J (Clin Res Ed)* **1987**;294(6578):997–1000.
9. **Turner S, Cherry N**. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup Environ Med* **2000**;57(7):443–447.
10. **Steenland K, Sanderson W, Calvert GM**. Kidney disease and arthritis in a cohort study of workers exposed to silica. *Epidemiology* **2001**;12(4):405–412.
11. **Stolt P, Padyukov L, Lundberg I**, et al. Silica exposure is associated with increased risk of a restricted sub-group of RA: Results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* **2005**;64:582–586.
12. **Heliovaara M, Aho K, Aromaa A**, et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **1993**;20(11):1830–1835.
13. **Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ**, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: Results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* **1997**;40(11):1955–1961.

14. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **1999**;26(1):47–54.
15. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Rheumatol* **2004**;31(7):1310–1319.
16. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum* **2004**;50(12):3804–3812.
17. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, et al. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case–control study. *Ann Rheum Dis* **2004**;63(7):843–847.
18. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, et al. Diet and rheumatoid arthritis in women: A possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology* **1996**;7(3):256–263.
19. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol* **2005**;32(7):1249–1252.
20. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, et al. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2000**;59(8):631–635.
21. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* **2002**;46(1):83–91.
22. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, et al. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2003**;48(11):3055–3060.
23. Bankhead C, Silman A, Barrett B, et al. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indicators of socioeconomic deprivation. *J Rheumatol* **1996**;23(12):2039–2042.
24. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **1999**;26(1):47–54.
25. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, et al. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* **2005**;64(11):1588–1594.
26. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. **2000**;43(1):155–63.
27. Vallbract I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. **2004**;63(9):1079–84.

- 28. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. (edr). Klinik Romatoloji, İzmir: Deniz Matb, 1999; 269-79**
- 29. Ergin S.** Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gökce-Kutsal Y (edr). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, **2000**; 1549-76.
- 30. Kelley WN; Harris ED, Ruddy S, Sledge CB.** Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, **1997**;851-951
- 31. Nyhäll-Wåhlin B, Jacobsson LT, Petersson IF, et al.** Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2006**;65:601–606.
- 32. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, et al.** Predictors of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* **2000**;29:358–364.
- 33. Raven RW, Weber FP, Price LW.** The necrobiotic nodules of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **1948**;7:63–75.
- 34. Hessian PA, Highton J, Kean A, et al.** Cytokine profile of the rheumatoid nodule suggests that it is a Th 1 granuloma. *Arthritis Rheum* **2003**;48:334–338.
- 35. Kassan SS, Chused TL, Moutsopoulos HM, et al.** Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* **1978**;89:888–892.
- 36. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al.** Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2006**;54:692–701.
- 37. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al.** The Felty syndrome: A case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore)* **1990**;69:69–80.
- 38. Turesson C.** Arthritis with fever of unknown origin. *Int J Adv Rheumatol* **2006**;4:72–75.
- 39. Saway PA, Prasthofer EF, Barton JC.** Prevalence of granular lymphocyte proliferations in patients with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Am J Med* **1989**;86: 303–307.
- 40. Foster AC, Forstot SL, Wilson LA.** Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis: Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* **1984**;91:1253–1263.
- 41. Scott DG, Bacon PA, Allen C, et al.** IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: Comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* **1981**;43:54–63.

42. **Pun YL, Barraclough DR, Muirden KD.** Leg ulcers in rheumatoid arthritis. *Med J Aust* **1990**;153:585–587.
43. **Liang KP, Liang KV, Matteson EL,** et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum* **2006**;54:642–648.
44. **Maradit-Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS,** et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum* **2005**;52:722–732.
45. **Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ,** et al. Severe extraarticular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2007**;66:70–75.
46. **Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK,** et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic. and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* **1996**;39:1711–1719.
47. **Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE.** Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* **2005**;52:722-32.
48. **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.
49. **Huizinga TW, van der Helm-van Mil A.** A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* **2011**;69: 116-21.
50. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ,** et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* **2010**;69:1580-8.
51. **Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH.** Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2012**;71:238-41.
52. **Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der HelmvanMil AH.** Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* **2011**;63:37-42.
53. **Evangelisto A, Wakefield R, Emery P.** Imaging in early arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **2004**; 18(6):927-43.
54. **Dilşen N. Romatoid Artrit in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzengin F. Kaysı A. Ökten A.** İç hastalıkları **2007**;581-7:2709-2724.

55. Matthias Schneider, PhD, Martina Blumenroth, and Rebecca Fischer-Betz, MD The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* **2011**;9(2):56–61.

56. Karadağ O, Kiraz S. Romatoid artrit tedavisi: kısa etkili ilaçlar (nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve steroidler). *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2006**; 2(25):46-51.

57. Katz WA, Rothenberg R. Section 4: Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* **2005**;11 (2 Suppl):S16-27, discussion S27-28.

58. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* **2005**; 13 (4): 343-370.

59. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* **1996**; 22;156(14):1530-1536.

60. Malysheva OA, Wahle M, Wagner U, et al. Low-dose prednisolone in rheumatoid arthritis: adverse effects of various disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* **2008**; 35(6):979-985

61. Giles JT, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman MH (eds.) *Rheumatology* 4th ed. Mosby Elsevier Philadelphia; **2008**; pp 887- 896.

62. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2006**; 2(25):52-59.

63. Turkiewicz AM, Moreland LW. Romatoid artrit. In: Barlett SJ (ed.) Çev. ed: Dinç A. Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi **2007**; pp 157-166

64. Chatnam WW. Traditional disease modifying antirheumatic drugs: gold compounds, Dpenicillamin, sulfasalazine and antimallarials. In: Kopman WJ, Moreland LW (eds.) *Arthritis and Allied conditions* 15th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2005**; pp 915-944.

65. Zvaifler NJ, Corr M. Evaluation and Treatment of Rheumatoid Arthritis. In. Koopman WJ, Moreland LW (eds.) *Arthritis and Allied Conditions* 15th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2005**; pp 1249-1262.

66. Top C, Terekeci H. Romatoid Artrit Tedavisinde Hastalığı Modifiye Eden Anti-Romatizmal İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* **2008**; 28:387-398.

- 67. Swierkot J, Szechiński J.** Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* **2006**; 58 (4):473-492.
- 68. Güzel R.** Romatoid artrit ve DMARD'lar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* **2008**; 54 Özel sayı 1;25-30.
- 69. Ertenli İ.** Romatoid artritte yeni tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2006**; 2(25):60- 64.
- 70. Cush JJ, Kavanaugh A.** TNF- α blocking therapies. In: Hochberg MC Silman AJ Smolen JS (eds.) *Rheumatology* Mosby Elsevier, Philadelphia **2008**; pp 501-518.
- 71. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al.** Comparative effectiveness of TNFalpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* **2009**; 68(12):1856-1862.
- 72. Ardışın E, Gürer MA.** Biyolojik ajanların yan etkileri. *Dermatose* **2006**; 5(3):174-180.
- 73. Schwaln SA, Sugeng L, Raman J, et al.** Assessment of mitral valve leaflet perforation as a result of infective endocarditis by 3-dimensional real-time echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **2004**;17:919-922
- 74. Xie MX, Wang XF, Cheng TO, et al.** Comparison of accuracy of mitral valve area in mitral stenosis by real-time, three-dimensional echocardiography versus two-dimensional echocardiography versus Doppler pressure half-time. *American Journal of Cardiology*, **2005**;95:1496-1499
- 75. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, et al.** Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound in Medicine & Biology* **1992**;18:651-654
- 76. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereaux R, et al.** American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *Journal of the American Society of echocardiography*, **2004**;17:1086-1119
- 77. Lang RM, Bierig M, Devereaux RB, et al.** Chamber Quantification Writing Group, American Society Of Echocardiography's Guidelines and Standarts Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography 's Guidelines and Standarts Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **2005**;18:1440-1463

78. .Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, et all.Best method in clinical practise and in research studies to determine left atrial size. American Journal of Cardiology, **1999**;84:829-832

79. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et all.Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in elderly population: The incremental value of echocardiography. Journal of the American College of Cardiology,**2003**;42:1199-1205.

80. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patient?65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation.American Journal of Cardiology,**2004**;57:450-458

81. .Devereaux RB, Alonso DR, Lutas EM, et all. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy : Comparison to necropsy findings. American Journal of Cardiology, **1986**;57:450-458

82. Park SH, Shub C, Nobrega TP, et all. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: Correlation with autopsy and M-mode echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography,**1996**;9:119-128

83. Schiller NB. Ejection fraction by echocardiography: The full monty or just a peep show? American Heart Journal, **2003**;146:380-382

84. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. New England Journal of Medicine, 2005 pr 14;352:1539-1549. Epub **2005** Mar 7.

85. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. BESTTrial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). Journal of the American College of Cardiology, **2005**;45:1064-1071

86. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, et al. A new, siplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. Circulation, 1981;64:744-753

87. Bauer F, Jones M, Shiota T, et al. Left ventricular outflow tract mean systolic acceleration as a surrogate for the slope of the left ventricular endsystolic pressure-volume relationship. Journal of the American College of Cardiology, **2002**;40:1320-1327

88. Pan C, Hoffman R, Kuhl H, et al. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evulation of left ventricular function. European Journal of Echocardiography, **2001**;2:197-202

89. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **1989**;2:358-367

90. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, **2002**;105:539-542

91. Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Standardized nomenclature and anatomic basis for regional tomographic analysis of the heart. *Mayo Clinic Proceedings*, **1981**;56:479-497

92. Senni M, Rodeheffer R, Tribouilloy C, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *Journal of the American College of Cardiology*, **1999**;33:164-170

93. Zile M, Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, **2002**;105:1387-1393

94. Khan A, Moe G, Nili N, et al. The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **2004**;43:68-76.

95. Nagueh S, Sun H, Kopelen H, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*, **2001**;37:278-285

96. Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of the left ventricular diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, **1997**;30:474-480

97. Garcia M, Thomas J, Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, **1998**;32:865-875

98. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, et al. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **2004**;17:353-360

99. Courtois M, Kovacs S, Ludbrook P. Transmitral pressure-flow velocity relation: Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation*, **1988**;78:661-671

100. Garcia M, Smedira N, Greenberg N, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. *Journal of the American College of Cardiology*, **2000**;35:201-208

101. De Boeck B, Oh J, Vandervoort P, et al. Colour M-mode velocity propagation: A glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *The European Journal of Heart Failure*, **2005**;7:19-28

102. Moller J, Poulsen S, Sondergaard E, et al. Preload dependence of color M-mode Doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **2000**;13:902-909

103. Takeda K, Chang S-M, Nagueh S, et al. Dependence of flow propagation velocity on cardiac size: Observations from patients with dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **2002** ;39:383A-384A

104. Gonzales-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, et al. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: An empirical approach based on an analytical relation. *Journal of the American College of Cardiology*, **1999**;34:515-523

105. .Gonzales-Vilchez F, Ayuela J ,Ares M, et al. Comparison of Doppler echocardiography, color M-mode Doppler , and Doppler tissue imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **2002**;15:1245-1250

106. Firstenberg M, Levine B, Garcia M et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *Journal of the American College of Cardiology*, **2000**;36:1664-1669

107. Boonyaratavej S, Olson L, Beck K, et al.Respiratory variation of superior vena cava Doppler in patients with severe emphysema: Correlation with intrapleural and intraabdominal pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, **1996**;27:212A

108. Carlomaurizio Montecucco , Monica Todoerti, Garifallia Sakellariou, Carlo Alberto Scirè and Roberto Caporal, Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month openlabel randomised study.*Arthritis Research & Therapy* **2012**, 14:R112

109. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis , *american college of rheumatology,arthritis & rheumatism* volume 38 number 3, march **1995**, pp 33b342 0 1995,

110. M. Hansen, J. Podenphant, A. Florescu, M. Stoltenberg et al., A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis.* **1999** Nov; 58(11): 713–718

111. Criswell L, Saag K, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **1998**, Issue 3. Art. No.: CD001158

112. Segal R, et al. Short term effects of low dose methotrexate on the acute phase reaction in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* **1989** Jul;16(7):914-7.

113. Laitinen O, et al., Electrocardiographic findings in patients with connective tissue disease. *Scand J Rheumatol.* **1978**;7(4):193-8

114. Bülent Koca et al. QT dispersion and cardiac involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* (**2012**) 32:3137–3142

115. Irandokht Shenavar Masooleh et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study in Iran. *Indian Heart Journal* (**2016**) 332 – 335

116. Funda Levendoglu et al. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* (**2004**) 24: 141–146

117. Yusuf Tavit et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* (**2008**) 27:189–194

118. Şakir Arslan et al. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol* (**2006**) 25: 294–299

119. Birdane A et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. *Echocardiography.* **2007** May;24(5):485-93.

120. Cioffi et al. Combined Circumferential and Longitudinal Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis without Overt Cardiac Disease *Echocardiography.* **2007** May;24(5):485-93. .

121. Cioffi, G. Viapiana, O., Ognibeni, F. et al. Prevalence and factors related to left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis. *Herz* (**2015**) 40: 989.

122. Sonoko Nagai, Takafumi Yokomatsu, Kiminobu Tanizawa, Kohei Ikezoe, Tomohiro Handa, Yutaka Ito, Shunpei Ogino and Takateru Izumi, Treatment with Methotrexate and Low-dose Corticosteroids in Sarcoidosis Patients with Cardiac Lesions; Intern Med 53: 427-433, **2014**

123. Yoichi Takaya, Kengo Fukushima Kusano, Kazufumi Nakamura, Mitsumasa Kaji, Takayoshi Shinya, Susumu Kanazawa, Hiroshi Ito; Reduction of myocardial inflammation with steroid is not necessarily associated with improvement in left ventricular function in patients with cardiac sarcoidosis: Predictors of functional improvement; dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.043 0167-5273/© **2014**

124. Ergun Seyfeli et al. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. A tissue Doppler echocardiographic study. Int J Cardiovasc Imaging (**2006**) 22: 745

125. N. REXHEPAJ, G. BAJRAKTARI, I. BERISHA, A. BEQIRI, F. SHATRI, F. HIMA, S. ELEZI, G. NDREPEPA. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. Int J Clin Pract, June **2006**, 60, 6, 683–688

126. Maradit-Kremers H, Nicola P, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis **2007**;66(1):76-80.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Mustafa Gök
Doğum Tarihi ve Yeri	: 07.04.1986, ANKARA
Medeni Durumu	: Evli
Adres	: Yurt mah.71411 sok. Nevin Hanım Apt. Kat:6 D:11 Çukurova/ADANA
Telefon	: 0(506)2156728
E-mail	: mustafagok2010@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi	: Yok
Görev Yerleri	: Hınıs İlçe Devlet Hastanesi/ Erzurum : Hınıs 112 Acil Servis/ Erzurum : Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri	: Türk Kardiyoloji Derneği : Avrupa Kardiyoloji Derneği
Alınan Burslar	: Yok
Yabancı Dil	: İngilizce