



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK
SENDROM VE ATEROSKLEROZ**

Dr. Mehmet Binici

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI ANKARA ETLİK ŞEHİR
HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK
SENDROM VE ATEROSKLEROZ**

Dr. Mehmet Binici

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Melih Pamukcu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Çok değerli, bana engin bilgilerini aktaran ve bu tezde en büyük emeğe sahip olan değerli tez danışmanı hocalarım Doç. Dr. Melih Pamukcu ve Uzm. Dr. Rıfat Bozkuş'a, teşekkürlerimi sunarım. Eğitim sürecimde her türlü katkı, destek ve yardımını sürekli yanımda hissettiğim kıymetli hocalarım Doç. Dr. Sanem KAYHAN'a, Doç. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na, Prof. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ, üzerimde emeği çok fazla olan annem ve babam Zülfiye ve Ali BİNİCİ'ye beni her türlü süreçte destekleyen sevgisini eksik etmeyen sevgili eşim Dr. Kübra BİNİCİ'ye ve yaptığım her işte bana umut kaynağı olan biricik kızım Beren BİNİCİ'ye

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1. TANIM.....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.1.3. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.1.3.1.GENETİK FAKTÖRLER	2
2.1.3.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	3
2.1.4.PATOFİZYOLOJİ	3
2.1.5.KLİNİK.....	5
2.1.5.1.EKLEM TUTULUMU.....	5
2.1.5.2.EKLEM DIŞI TUTULUM.....	6
2.1.6.LABORATUVAR	8
2.1.7.GÖRÜNTÜLEME	9
2.1.8.TANI VE SINIFLANDIRMA	10
2.1.9.TEDAVİ.....	11
2.1.9.1 NSAİD İLAÇLAR	11
2.1.9.2 STEROİDLER	11
2.1.9.3.GELENEKSEL DMARD	12
2.1.9.4.BİYOLOJİK AJANLAR.....	12
2.1.9.4.1.ANTİ-TNF AJANLAR	12
2.1.9.4.2.ABATECEPT	13
2.1.9.4.3.RİTUKSİMAB	13
2.1.9.4.4.ANAKİNRA	13
2.1.9.4.5.İL-6 ANTAGONİSTLERİ.....	13
2.1.9.4.6.JAK İNHİBİTÖRLERİ	14
2.1.9.4.7.EKSTRAARTRİKULAR HASTALIKTA KULLANILAN AJANLAR	14

3.İNFLAMASYONUN LİPİT PROFİLİNE ETKİSİ	15
4.MetS VE RA İLİŞKİSİ	16
5.RA İLE ATEROSKLEROZ VE KARDİYOVASKULER HASTALIK İLİŞKİSİ.....	18
6.MATERYAL VE METODLAR.....	21
6.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE KATILAN HASTA GRUBU.....	21
6.2 HASTALARIN ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	21
6.3. VERİLERİN TOPLANMASI	21
6.4. LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
6.5. RA HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	22
6.6. HASTALARDAKİ SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
6.7. ÇALIŞMA HASTALARININ GRUPLANDIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
6.8. VERİLERİN ANALİZİ-İSTATİSTİK.....	23
7.BULGULAR.....	24
8.TARTIŞMA.....	43
9. SONUÇ	45
10.REFERANSLAR	52
11.EKLER.....	59

KISALTMALAR

ACPA	: Anti-siklik sitrülin peptit antikor
Anti-CCP	: Anti-siklik sitrüline peptit
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CAC	: Koroner Arter Kalsifikasyonu
CD	: Yüzey Farklılaşma Antijenleri
CRP	: C-reaktif Protein
CTLA	: Sitotoksik T Lenfosit ilişkili Antijen
DAS	: Hastalık aktivite skoru
DM	: Diyabetes Mellitus
DMARD	: Hastalık Aktive Edici Anti-Romatizmal İlaç
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: Hücreler Arası Adhezyon Molekülü
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFN	: İnterferon
IG	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
JAK	: Janus Kinaz
JAK-STAT	: Janus Kinaz/sinyal iletici ve transkripsiyon aktive ediciler
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MCP	: Monosit Kemoatraktan Proteini
MetS	: Metabolik Sendrom
MHC	: Major Doku Uyum Kompleksi
MI	: Miyokart İnfarktüsü
MIP	: Makrofaj İnflamatuvar Protein
MKF	: Metokarpofalangial
MMP	: Matriks Metalloproteinazı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	: Metotarsofalangial

Mtx	: Metotreksat
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NSAID	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
PIP	: Proksimal İnterfalangial
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
PPD	: Saflaştırılmış Protein Türevi
PTPN	: Protein Tirozin Fosfataz
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör of activator of nuclear factor kappaB ligand
RF	: Romatoid Faktör
SE	: Paylaşılmış Epitop
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SVO	: Serebrovasküler Olay
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VCAM	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : 2010 ACR / EULAR RA Kriterleri.....	10
Tablo 2 : IDF-2005 METABOLİK SENDROM KRİTERLERİ.....	16
Tablo 3 : NCEP ATP III TANI KRİTERLERİ.....	16
Tablo 4 : RA hastalarında yağ doku, kas kütlesi, lipit paneli ve leptin/adiponektin değişimleri	17
Tablo 5 : Hastaların demografik, klinik özellikleri	24
Tablo 6 : Hastaların metabolik sendrom ilişkili klinik, vital ve laboratuvar bulguları.....	25
Tablo 7 : RA ilişkili klinik ve laboratuvar verileri, DAS-28-CRP skorlama verileri.....	26
Tablo 8 : Hastaların Karotisi Doppler Usg bulguları	27
Tablo 9 : Hastaların ilaç kullanımı dağılımları	27
Tablo 10: Hastaların Ateroskleroz ve Metabolik sendrom dağılımları	29
Tablo 11: Aterosklerozu olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırmaları....	30
Tablo 12: Aterosklerozu olan hastalarla olmayan hastaların HT, tip2DM, SVO , KAH, Eklem dışı tutulum karşılaştırmaları	31
Tablo 13: Aterosklerozu olan hastalarla olmayan hastaların kan basıncı, bel çevresi, açlık kan şekeri ve lipit parametreleri karşılaştırmaları	32
Tablo 14: Aterosklerozu olan hastalarla olmayan hastaların CRP, Sedim, RF, CCP, DAS skorları karşılaştırılması.....	33
Tablo 15: Aterosklerozu olan hastalarla olmayan hastaların metabolik sendrom karşılaştırmaları	34
Tablo 16: Aterosklerozu olan hastalarla olmayan hastaların ilaç kullanma oranlarının karşılaştırmaları.....	36
Tablo 17: Metabolik sendrom olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırmalar	37
Tablo 18: Metabolik sendromu olan hastalarla olmayan hastaların HT, tip2DM, SVO, KAH karşılaştırmaları.....	38

Tablo 19: Metabolik sendromu olan hastalarla olmayan hastaların CRP, Sedim, RF, CCP, DAS-28, Eklem dışı tutulum karşılaştırmaları.....	39
Tablo 20: Metabolik sendromu olan hastalarla olmayan hastaların Karotis intima kalınlığı, karotiste plak oluşumu metabolik sendrom karşılaştırmaları	40
Tablo 21: Metabolik sendromu olan hastalarla olmayan hastaların ilaç kullanma oranlarının karşılaştırmaları.....	41



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : RA hastasında PIF tutulumu.....	5
Şekil 2 : İleri dönem RA hastasında sinovial hipertrofi bağlı oluşan el bileklerinde şişlik	6
Şekil 3 : Romatoid artrit hastasında ekstansör yüzeyde görülen subkutan nodüller.	7
Şekil 4 : Sağ elde karpal kemiklerde ve interkarpal eklemlerde sinovite bağlı destrüksiyon	8
Şekil 5 : Doppler ultrasonda ekstansör yüzlerde inflmasyon ve inflamasyon ilişkili vaskularite artışı.....	9
Şekil 6 : Hastaların kullandıkları ilaçların kullanma oranları.....	29
Şekil 7 : Hastaların Aterosklerozu olan hastalarla olmayan hastaların Metabolik sendrom oranları	35

ÖZET

Romatoid Artrit (RA) hastalarında Metabolik Sendrom (MetS) ve ateroskleroz ilişkisi

Amaç: RA, periferik eklemleri etkileyen, sistemik inflamatuvar, otoimmün, kronik bir hastalıktır. İnflamasyonun ateroskleroza katkı sağladığı daha önceki yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar bir hastalık olan RA'da en yaygın ölüm nedeninin kardiyovasküler olaylar olduğu gözlemlenmiştir. Metabolik sendrom, hipertansiyon, obezite, yüksek kan şekeri, insülin direnci ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin birleşimi ile karakterize edilir ve bu durum, her bir bileşenle ilişkili risklerin toplamından daha fazla kardiyovasküler hastalık riski taşır. RA'da inflamasyonun lipit profiline etki ederek MetS gelişimine sebep olabileceği görülmüştür. Bu nedenle bu çalışmamızda amacımız RA ile ateroskleroz ve MetS ilişkisinin araştırılması yanında hastalık süresinin, demografik verilerin, inflamatuvar belirteçlerin, hastalık aktivitesinin, ilaç kullanımının MetS ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve bu hastalarda en yaygın ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalığın önlenmesi ve yönetilmesine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Hastalarımız Ankara Etlik Şehir Hastanesi Romatoloji ve İç Hastalıkları kliniğinde Haziran 2024 ile Aralık 2024 arasına RA tanısı alan 18 yaş üstü erişkin 152 RA hasta grubundan seçilmiştir. Çalışma gözlemsel bir çalışmadır. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, RA hastalık süresi, sigara içme durumu, Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM), Hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olay (SVO), eklem dışı tutulum poliklinik şartlarında değerlendirilmiş olup; boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi ölçümü değerlendirilmiştir. Ayrıca gece açlığını takiben alınan sabah açlık kanlarında açlık kan şekeri (akş), total kolesterol, hdl kolesterol (yüksek yoğunluklu lipoprotein), trigliserit, c-reaktif protein (CRP), sedimantasyon (sedim), romatoid faktör (RF), antisiklik sitrülünlenmiş peptit (anti-CCP) değerleri ölçülmüştür. Ayrıca hastaların subklinik ateroskleroz değerlendirilmesi amacıyla mesai saatleri dışında karotis doppler ultrason (usg) ile karotis intima media kalınlığı ve plak değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesi ise

hastalık aktivite skoru-28-CRP (DAS-28-CRP) ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilerde Bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U test kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test / Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 152 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 55.18 ± 11.13 yıl olup minimum hasta yaşı 24 maksimum 81 yaş idi. Hastaların VKI ortalaması $29.25 \pm 5.32 \text{ kg/m}^2$, RA süresi ortalaması 9.11 ± 6.65 yıl idi. Hastaların %79.6'sı kadın ve %52'si ilköğretim mezunu idi. Hastaların %27.6'sının sigara içtiği, %7.2'sinin bıraktığı ve sigara içen ve bırakmış hastaların paket yıl ortalaması 20.21 ± 15.27 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların HT oranı %37.5, Tip2 DM oranı %21.7, SVO oranı %0.7 (1 hasta), KAH oranı %9.2 olarak bulundu. Hastaların %53.3'ünde CCP pozitifliği, %55.3'ünde RF pozitifliği saptandı. Ortalama hastaların %2.6'sında eklem dışı tutulum saptandı. Eklem dışı tutulum olan hastalarda akciğer tutulumu saptandı. Hastaların %59.9'unun karotis intima kalınlık değeri 0,9 mm ve altında idi. 1mm-1.3 mm arası karotis intima kalınlığı %30.9, 1.4 mm ve üzeri ise %9.2 olarak bulundu. 152 hastanın 52 sinde hastaların %34.2'sinde karotis plak oluşumu gözlemlendi. Hastaların %50'sinde Ateroskleroz, %49.3'ünde Metabolik sendrom saptandı. Ateroskleroza olan hastaların sigara kullanma paket yılları olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Ateroskleroza olan hastaların RA süreleri olmayanlara göre daha uzun bulundu ($p < 0.05$). Ateroskleroza olan hastaların CRP değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.01$). Ateroskleroza olan hastaların sedim değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.01$). Ateroskleroza olan hastaların DAS28 skorları olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ateroskleroza olan hastalarda MetS oranları olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.01$). Ateroskleroza olan hastaların %60,5'inde metabolik sendrom varlığı saptanmıştır. MetS olan hastaların CRP değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Metabolik sendromu olan hastaların DAS28 skorları olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Metabolik sendromu olan hastalarla olmayan hastaların karotis intima kalınlık

düzeyleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Metabolik sendromu olan hastalarda karotis intima kalınlık değeri 1mm-1.3 mm, 1.4 mm ve üzeri olma oranlarının daha fazla olduğu görüldü.

Sonuç: DAS-28 skoru yüksek olan hastalarda MetS sıklığı daha fazla gözlenmiştir. DAS-28 skoru yüksek olan hastalarda ateroskleroz sıklığı daha fazla gözlenmiştir. Hipertansiyon ve tip 2 DM, ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirildi. Lipit profili bazlı yapılan değerlendirmemizde RA hastalarında lipit parametrelerinde yükseklik saptanmış olup metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişimi açısından riskli olduğu gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlarla, RA hastalarında KVS açıdan değerlendirilirken inflamatuvar yükün de dikkate alınarak daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği ve subklinik ateroskleroz açısından ve MetS açısından da hastalara yakın takip gerekir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Metabolik Sendrom, Romatoid Artrit

ABSTRACT

The Relationship Between Metabolic Syndrome (MetS) and Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA)

Objective: RA is a systemic inflammatory, autoimmune, and chronic disease that affects peripheral joints. Previous studies have demonstrated that inflammation contributes to atherosclerosis. Research has shown that cardiovascular events are the most common cause of death in RA, an inflammatory disease. Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a combination of cardiovascular risk factors, including hypertension, obesity, high blood sugar, insulin resistance, and dyslipidemia, leading to a greater risk of cardiovascular disease than the sum of the risks associated with each component. Inflammation in RA has been found to affect lipid profiles, contributing to the development of MetS. Therefore, the aim of our study is to investigate the relationship between RA, atherosclerosis, and MetS while also evaluating the influence of disease duration, demographic data, inflammatory markers, disease activity, and medication use on this relationship. Additionally, we aim to contribute to the prevention and management of cardiovascular diseases, which are the most common cause of death in these patients.

Material and Methods: Patients were selected from the Rheumatology and Internal Medicine clinics of Ankara Etlik City Hospital between June 2024 and December 2024. A total of 152 adult RA patients aged 18 years and older were included in this observational study. Patients were assessed in outpatient clinic settings for age, gender, education level, duration of RA, smoking status, presence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Hypertension (HT), Coronary Artery Disease (CAD), Cerebrovascular Events (CVE), and extra-articular involvement. Additionally, measurements of height, weight, body mass index (BMI), and waist circumference were recorded. Fasting morning blood samples were collected to measure fasting blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) levels. Subclinical atherosclerosis was assessed using carotid doppler ultrasound outside of working

hours to evaluate carotid intima-media thickness (CIMT) and plaque formation. Disease activity was assessed using the Disease Activity Score-28-CRP (DAS-28-CRP). The Shapiro-Wilk test was used to determine the normal distribution of data. For comparisons between two groups, the independent t-test was used for normally distributed data, while the Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed data. The Chi-square test or Fisher's Exact test was used for nominal variable comparisons. IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses, and a significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 152 patients were included in the study, with an average age of 55.18 ± 11.13 years (range: 24–81 years). The mean BMI was 29.25 ± 5.32 kg/m², and the mean RA duration was 9.11 ± 6.65 years. Of the patients, 79.6% were female, and 52% had completed primary education. Smoking was reported in 27.6% of patients, while 7.2% had quit smoking. The mean pack-year history among current and former smokers was 20.21 ± 15.27 years. The prevalence of HT was 37.5%, T2DM was 21.7%, CVE was 0.7% (1 patient), and CAD was 9.2%. CCP positivity was found in 53.3% of patients, and RF positivity in 55.3%. Extra-articular involvement was observed in 2.6% of patients, with lung involvement being the most common. In terms of atherosclerosis assessment, 59.9% of patients had a carotid intima thickness of ≤ 0.9 mm, 30.9% had a thickness between 1.0–1.3 mm, and 9.2% had a thickness of ≥ 1.4 mm. Carotid plaques were observed in 34.2% (52 patients). Atherosclerosis was found in 50% of patients, and MetS was detected in 49.3%. Patients with atherosclerosis had a higher smoking pack-year history than those without ($p < 0.05$). The RA duration was significantly longer in patients with atherosclerosis compared to those without ($p < 0.05$). CRP levels were significantly higher in patients with atherosclerosis than in those without ($p < 0.01$). Similarly, ESR levels were higher in patients with atherosclerosis ($p < 0.01$), and DAS-28 scores were significantly elevated in these patients ($p < 0.001$). The presence of MetS was also significantly higher in patients with atherosclerosis ($p < 0.01$), with 60.5% of patients with atherosclerosis having MetS. Patients with MetS had significantly higher CRP levels than those without ($p < 0.05$). DAS-28 scores were also higher in patients with MetS ($p < 0.001$). There was a significant difference in CIMT values between patients with and without MetS

($p < 0.01$). Patients with MetS were more likely to have CIMT values of 1.0–1.3 mm or ≥ 1.4 mm.

Conclusion: Patients with higher DAS-28 scores had a higher prevalence of MetS. Similarly, atherosclerosis was more common in patients with higher DAS-28 scores. Hypertension and Type 2 diabetes were identified as risk factors for the development of atherosclerosis. In our analysis based on lipid profiles, elevated lipid parameters were observed in RA patients, and this was identified as a significant risk factor for the development of metabolic syndrome and atherosclerosis. These findings emphasize the need for careful cardiovascular assessment in RA patients, considering their inflammatory burden, and highlight the importance of close monitoring for subclinical atherosclerosis and MetS.

Key words: Atherosclerosis, Metabolic syndrome, Rheumatoid arthritis

1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

RA, periferik eklemleri etkileyen, sistemik inflamatuvar, otoimmün, kronik bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, romatoid artrit kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. RA'da en yaygın ölüm nedeninin kardiyovasküler olaylar olduğu gözlemlenmiştir. Metabolik sendrom (MetS), hipertansiyon, obezite, yüksek kan şekeri, insülin direnci ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin birleşimi ile karakterize edilir ve bu durum, her bir bileşenle ilişkili risklerin toplamından daha fazla kardiyovasküler hastalık riski taşır.

RA'lı hastalarda MetS sıklığına dair yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar, romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. RA hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite, sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanamaz. Yapılan çalışmalar, inflamasyon ile kardiyovasküler risk arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca, RA'da kullanılan birçok ilacın ateroskleroz sürecine olan etkileri hakkında sınırlı çalışmalar bulunmaktadır ve ileri araştırmalar yapılması önerilmektedir. Ülkemizde RA'lı hastalarda metabolik sendrom ve ateroskleroz ilişkisine dair sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle, romatoid artritli hasta popülasyonunda metabolik sendrom ve ateroskleroz sıklığını değerlendirmek için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. RA'lı hastalarda metabolik sendrom ve ateroskleroz sıklığı ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi, bu hastalarda en yaygın ölüm nedeni olan kardiyovasküler olayların önlenmesi ve yönetilmesinde katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada, romatoid artritli hastalarda metabolik sendrom ve subklinik ateroskleroz sıklığı ile birlikte romatoid artrit hastalık aktivitesi, hastalığın süresi ve kullanılan ilaçların metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1. Tanım

RA simetrik poliartrit tutulumla karakterize eklem destrüksiyonuna sebep olan etyolojisi bilinmeyen kronik otoimmün hastalıktır. Kıkırdak ve kemik erozyonları yanında hastalık ekstraartikular sistemi de etkilemektedir. RA, fiziksel aktivitede kısıtlanma ve kayba sebep olup yaşam kalitesini bozmakla birlikte beklenen yaşam süresini de kısaltmaktadır. Romatoid artrit ayrıca eklem dışı kardiyovasküler sistem, pulmoner sistem, cilt, göz ve daha birçok organ ve sistemi etkileyen hastalıktır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Yetişkinlerde etnisiteye göre değişiklik göstermekle birlikte %0,5-1 arasında prevelansa sahip olup her yaş grubunu etkileyebilmektedir (1). Yıllık insidans kadınlarda erkeklerin neredeyse iki katı insidansa sahiptir. Sıklıkla 4.-5. Dekatta başlamaktadır. İnsidans toplumdan topluma değişmekle birlikte Türkiye’de yapılan bir çalışmada %0,56 olarak bulunmuştur. Türkiye de yapılan bu çalışmada erkeklerde %0,10 iken kadınlarda %0,89 olduğu gösterilmiştir (2). Bununla beraber farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda; İtalya %0.44, Japonya %0.75, İspanya %0.82, Arjantin %0.94, Çin %0.42 olarak görülmüştür (3,4,5,6,7).

2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

RA etyolojisi tam bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik , çevresel faktörler hastalığın gelişimi ve ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Mikobakteri, Streptokoklar, E.coli, H.pylori, virüsler (Ebstein barr virüs,Parvovirus B19) gibi etkenlerde mekanizması tam bilinmemekle birlikte hastalığın ortaya çıkışı ile ilişkilidir (8).

2.1.3.1 Genetik faktörler: RA %50-70 civarında kalıtsal olup bu durum seronegatif ve seropozitif olanlar arasında farklılık göstermemektedir (8). Yapılan bir

çalışmada RA genetik aktarım, dizigotik ikizlerde %4 monozigot ikizlerde %15 olarak belirlenmiştir (9,10).

En fazla ilişkilendirilen gen ise 1 insan lökosit antijeni-1 (HLA-DRB1) olup bu gen 3 kat hastalık riskini artırmaktadır (11).

Hastalığın en çok ilişkisi majör doku uyum kompleksi (MHC) geni ile olup en çok çalışılan gen ise HLA-DRB1 dir. Şiddetini alt tiplerinden olan HLA-DR4'ün hastalarda hastalığın şiddetini artırdığı ortaya çıkmıştır. Hastalığın patogenezinde HLA ilişkili paylaşılan epitop, SE (shared epitope) teorisi ortaya atılmıştır. Bu teoride hastalık sitrulinlenmiş peptitlerin otoreaktif T hücrelerine olan afinitesi artması sonucu ortaya çıkmaktadır (11).

Protein tirozin fosfataz 2 (PTPN22) ve peptidil arginin deaminaz 4 (PADI-4) genlerine sahip olanlarda ise 2 kata kadar artmış hastalık riski vardır. Bunlar dışında daha birçok gen hastalığın ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir (12).

2.1.3.2. Çevresel faktörler: RA ilişkisi olduğu bilinen çevresel risk faktörleri daha çok seropozitif hastalığın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Seropozitif RA ile ilişkisi en fazla bilinen çevresel faktör sigara içimidir. Sigara içmek ile HLADRB1 ortak epitop arasında güçlü bir etkileşim vardır. Bu etkileşim RA gelişimini 40 kata kadar artırmaktadır (13,14)

Silika gibi pulmoner maruziyetler, obezite, düşük eğitim düzeyi, D vitamin eksikliği romatoid artrit ilişkili çevresel faktörlerdendir.

Silikaya maruz kalma da romatoid artrite sebep olur. Silikaya kronik olarak maruziyet romatoid pnömokonyoz sebep olmaktadır. İlk olarak 1950' lerde tanımlayan Dr. Anthony Caplan'dan dolayı adına atfedilen Caplan sendromu, romatoid artrit ve pnömokonyoz hastalarında belirgin pulmoner nodüllerin varlığıyla karakterize bir hastalıktır (15).

2.1.4. Patofizyoloji

RA sinovit eklem hasarı inflamatuvar ve otoimmün olayların bileşkesi sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Esas tablo çevre ve genlerin etkileşimi, sitrulinlenmiş self proteinlere karşı toleransın kaybolması sonucu ortaya çıkar. Bu proteinler, peptidilarginin deiminaz enzim yoluyla arginin kalıntılarının sitrülün kalıntılarına translasyon sonrası modifikasyonu yoluyla üretilir (16).

SE olan hastalar, artık kendi bağışıklık sistemi tarafından tanınmayan sitrulinlenmiş peptitler üretir ve bunlara karşı anti-siklik sitruline peptit antikoru (ACPA) gelişir (17). Sağlıklı insanlar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sinoviyal biyopsi verilerinin, RF ve/veya ACPA için pozitif olan hastalardan alınan biyopsi ve MR karşılaştırılması sonucunda, otoantikor üretiminin sinoviyumda inflamasyon ve adezyon molekülü oluşumundan önce oluştuğu ortaya çıkmıştır ve bunun sonucunda RA sinoviyumda olayları başlatmak için ikincil olaylar ortaya çıkması sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, sinoviyumu ilgilendiren klinik RA'nın gelişmesinden ortalama 4,5 yıl önce RF ve ACPA'nın ortaya çıktığı görülmüştür (18).

Hastalık patogeneğinde T Lenfositler, B Lenfositler, Dentritik Hücrelerin sinoviyumu destrukte etmesi rol oynamaktadır (19). RA da CD4 (hücre yüzey antijeni) T helper (Th) hücreler olayın merkezinde görülmektedir. CD4 Th lenfositler çevresel etmenlerin de etkisi ile sitrulinlenmiş otoantijenlere karşı yanıt verir. Makrofajlardan salınan TNF (tümör nekrotizan faktör) ve İnterlökin (IL) -1, sinoviyal hücrelerden hiyalen kıkırdak yıkımına sebep olan proteaz salınımını uyarır.

RA patogeneğinde en önemli rol oynayan sitokin TNF olup TNF aşırı salınması hastalığı patogeneğinde rol oynamaktadır (20). Bunun yanında IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-1 reseptör antagonisti ,eotaksin, IL-12, IL-4, interferon γ (IFN- γ), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MIP-1 α) da arttığı görülmüştür. IL-17 ise hastalığın erken evrelerinde arttığı gözlenirse de sonradan düştüğü görülmüştür (21). Bu sitokinler miktarı ile kıkırdak dokusu destrüksiyonu arasında pozitif ilişki vardır.

Dentritik hücrelerin T hücrelerine antijen sunumu da hastalık oluşumunda rolü vardır. T hücrelerinin aktivasyonu için 2 tane sinyal yolağı vardır.

1.yolakta dentritik hücreleri T hücrelerine antijen sunumu yoluyla aktivasyon gerçekleşirken (22).

2. yolak ise dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80/86 ile T hücre yüzeyinde bulunan CD28 etkileşimi ile ortaya çıkar (23).

CD80/86 ve CD28 etkileşimi kositumulator rol oynamakta olup hastalıkta kullanılan CD80/86 bloke edici ilaçlar bunun en önemli göstergelerindendir (24).

Ayrıca B Lenfositlerde bulunan CD40 ile T hücrelerinde bulunan CD 40 L etkileşmesi sonucu B Lenfositler aktifleşip çeşitli sitokinler salgılayarak hastalığın patogeneğinde rol oynar (25). B Lenfositler tarafından salınan RF ve anti-CCP hastalığın hastalık tanısı ve tedavi düzenlenmesinde yol gösterici rol oynar (26).

Sinoviyal hiperplazi önemli bir role sahip olup sinoviyal membran tabakasının kalınlaşması ile ortaya çıkar. Sinoviyal membran intima tabakası bu bölgeye yerleşen inflamatuvar hücrelerin çoğalması sonucu pannus adı verilen yapı oluşmaktadır. Hastalık seyrinde subkondral bölgede kemik iliği ödemi görülmekte olup görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir (27).

2.1.5.Klinik

RA eklemleri etkilemekle birlikte sistemik hasara da sebep olmaktadır. Hastalık cilt, kardiyovasküler sistem, akciğer, göz, böbrek tutulumu ile birlikte hematopoetik ve nörolojik tutulum da yapabilmektedir.

2.1.5.1.Eklem tutulumu: RA başlangıç sıklıkla metokarpofalangial (MKF), metotarsofalangial (MTP) , proksimal interfalangial (PIP) eklemlerden olup bilekler, dirsek, diz, ayak bileği, kalça ve omuz tutulumları ile seyir gösterebilmektedir (Şekil 1,2). Omurga tutulumu nadir olmakla birlikte bazen atlantoaksiyel eklemleri de tutabilmektedir. MKF eklem tutulumu bağlı ulnar deviasyon, PIP eklemleri hiperekstansiyonuna bağlı kuğu boynu deformitesi, hiperfleksiyonuna bağlı ilik deformitesi gelişebilmektedir. Ayrıca MTP eklem tutulumu erken dönemde görülebilmektedir. Ayak parmaklarında subluksasyon ülserasyon ve ağrılı ambulasyon gelişebilmektedir. El bileklerinde radyal deviasyon görülür ve şiddeti arttıkça volar

subluksasyon gelişebilir. Bilek eklem sinoviyum proliferasyon bağlı karpal tünel sendromu gelişebilir. Hastalık diz eklemine etkilemekle birlikte diz eklemleri aşırı sinoviyal sıvı üretimine bağlı olarak popliteal fossada Baker kistleri oluşabilir. Baker kistleri çevre sinir ve damar yapılarını sıkıştırabilmekle birlikte rüptüre de olabilir (28).



Şekil 1: RA hastasında PIF tutulumu



Şekil 2: İleri dönem RA hastasında sinoviyal hipertrofi bağlı oluşan el bileklerinde şişlik

2.1.5.2.Eklem dışı tutulum: Eklem dışı konstutisyonel semptomlar olan yorgunluk kilo kaybı ve ateş RA seyrinde görülebilmektedir. Genellikle RF veya Anti-

CCP pozitifliği olan hastalarda subkutan nodüller gör÷lmekte olup özellikle ön kol ekstansör yüzünde gör÷lmektedir (Şekil 3). Diğer ekstansör yüzlerde akciğer kalp gibi organlarda da nodüller gör÷lebilmektedir. Romatoid artrit vasküler yatağı tutabilmekle birlikte digital infarkt ve lökositoklastik vaskulit de gör÷lebilmektedir (28).

Akciğer tutulumu çeşitli şekillerde olabilir. Parankimal hastalık plevral effüzyon ve romatoid nodüller gör÷lebilmektedir. Pulmoner nodüller bazen kavitasyon oluşturup enfekte olabilmektedir. Diffüz intersitisyel fibrozis ve bronşiolitis obliterans da gör÷lebilmektedir (28).

RA kardiyovasküler sistemi (KVS) de etkilemekte olup KVS risk normale göre artmıştır. Buna her sistemi etkileyebildiği gibi kronik inflamasyon sebep olmaktadır. Kardiyovasküler hastalık (KVH), RA'lı hastalarda en yaygın ölüm nedeni olarak kabul edilmekte olup, endotel disfonksiyonu ve vasküler duvarın inflamasyonla ilişkili elastikiyet kaybına bağlı arteriyel sertlik ile ilişkilidir. Bu durum yapısal proteinlerdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Kollajen ve elastin, genellikle karotis intima-media kalınlığının ölç÷lmesiyle tespit edilen aterosklerozun hızlanmasına yol açmaktadır. Kanadalı bir grup tarafından gerçekleştirilen gözlemsel çalışmaların bir meta-analizi, genel pop÷lasyona kıyasla RA hastalarında KVH ölüm oranının yaklaşık %50 arttığı sonucuna varmıştır. Neoplastik hastalık ve solunum yolu hastalıkları, özellikle de pnömoni, diğer önemli etkenlerdir. Gelişmiş ÷lkelerdeki RA hastaları arasında yaygın olan KVH için geleneksel risk faktörlerinin (sigara, obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve diğerleri) yanı sıra, RA ile spesifik olarak ilişkili olanlar arasında eklem dışı belirtiler ve erozyonların yanı sıra eşlik eden sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile birlikte uzun hastalık süresi yer almaktadır (29).



Şekil 3: Romatoid artrit hastasında ekstansör yüzeyde görülen subkutan nodüller.

2.1.6.Laboratuvar

RF (Romatoid Faktör), Ig G (İmmunglobulin G) Fc kısmına vücut tarafında geliştirilmiş olan otoantikordur. Hem RF'den hem Anti-CCP'den RA hastalarında tanı koymada faydalanılmaktadır. RF RA tanısı olan hastalarda %75-80 pozitif görülmektedir (30). RF IgM tipi RA için daha spesifiktir. RF'nin sensitivitesi %70-80 olup spesifitesi ise %60-80 arasındadır (31,32). RF hasta olmayan kişilerde de %5-10 arası pozitif olmakla birlikte RA dışı birçok hastalıkta da pozitif görülebilmektedir. C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon hastalık tanı, tedavi ve takibinde kullanılmaktadır. Sedimentasyon ve CRP yükselmeleri mortalite ve eklem destrüksiyonu açısından kötü prognostik göstergedir. Viral artrit, sarkoidoz, endokardit, SLE(Sistemik Lupus Eritematozus), Sjögren Sendromunda pozitif görülebilmektedir (33). Hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28) gibi skorlama sistemlerinde sedimentasyon ve CRP değeri bu nedenle eklenmiştir (34).

Anti-CCP RA için daha yüksek spesifite sahiptir (%93-%98). Sensitivitesi ise %70 civarındadır. Hastalık ortaya çıkmadan seneler önce bile ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın agresif gidişatı olacağını göstermektedir.

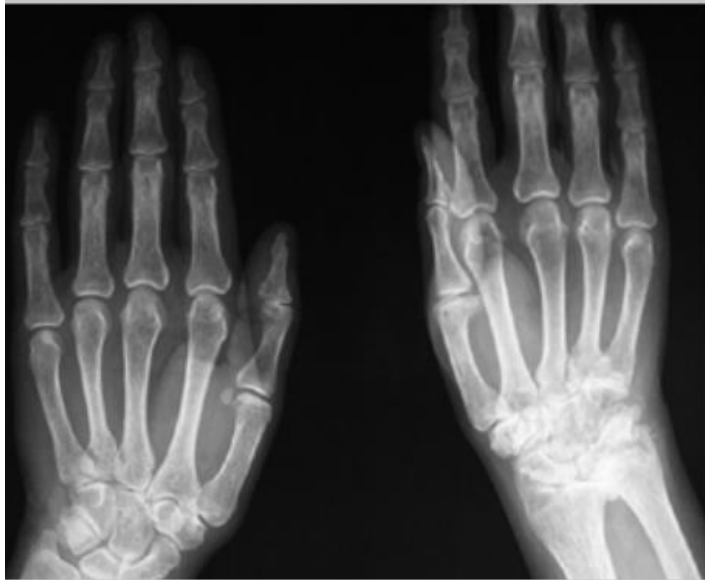
RA eklem sıvısı örneği açık sarı; viskozitesi az ve eksuda karakterdedir, artmış protein seviyesi görülmektedir. Glikoz normal veya azalmıştır. Lökosit sayısı çoğu PMNL olmak üzere 5000-50.000/ mm³ arasındadır. PMNL sinoviyal sıvısında

>2000/ml'den fazla lökosit sayısı karakteristik olmakla birlikte inflamatuvar artrit için tanı koydurmaz (35).

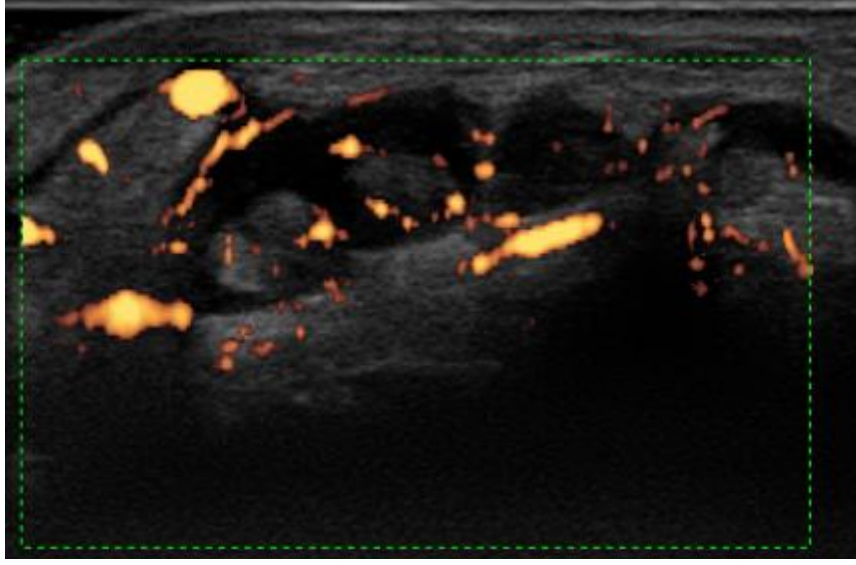
2.1.7.Görüntüleme

Radyografiler hastalık tespitinde en sık kullanılan yöntemdir. Çekilen grafilerde kemik, eklem aralığı ve yumuşak doku değerlendirilmesi yapılabilir. Düz grafilerin yanında ultrason ve manyetik rezonans (MR) seçilmiş vakalarda kullanılabilmektedir. Radyografilerde ilk patolojik bulgu periartriküler osteopenidir. Grafilerde MKF,PIF,MTF' lerde subkondral erozyonlar, eklem boşluk kaybı ve yumuşak doku şişliği görülmektedir. İlerlemiş vakalarda eklem subluksasyonu da görülebilmektedir. Ayrıca atlantoaksiyel tutulum da görülebilmektedir (36).

MR görüntülemesinde ise sinovitin saptanmasında en iyi yöntem olmakla birlikte bunun yanı sıra kemik ve kemik iliği patolojilerini daha iyi göstermektedir. Ancak MR erişilebilirliği ve maliyeti kullanımını sınırlandırmaktadır. Renkli doppler ultrasonlar (usg) düz grafileri göre en çok etkilenen eklemlerde daha fazla erozyon tespit edebilmektedir. Sinovit ve inflamasyonun göstergesi olan vaskülerite iyi göstermektedir (36).



Şekil 4:Sağ elde karpal kemiklerde ve interkarpal eklemlerde sinovite bağlı destrüksiyon



Şekil 5:Doppler ultrasonda ekstansör yüzlerde inflamasyon ve inflamasyon ilişkili vaskülerite artışı

2.1.8.Tanı ve Sınıflandırma

RA'da yeni sınıflandırma kriterleri 2010'da ACR/EULAR tarafından oluşturulmuştur. (Tablo-1)

Tablo 1:2010 ACR / EULAR RA Kriterleri

2010 ACR / EULAR RA Kriterleri	PUAN
1-Tutulan eklem sayısı	1
1- orta büyük eklem	2
2-10 orta-büyük eklem	3
1-3 küçük eklem (+/- büyük eklem)	4
4-10 küçük eklem (+/- büyük eklem)	5
>10 eklem (en az 1 küçük eklem	
2-Seroloji	
RF (-), CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
3-Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP ve yüksek ESR	1
4-Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1
Toplamda en az 6 puan alınması tanı koydurucudur.	

2.1.9.Tedavi

Hastalığın aktivite miktarı hastalık inflamasyonun en önemli göstergesi olup tedavi seçim ve yönlendirilmesinde önemli rolü vardır. Aktivite skorlamasında hastanın ağrı skalası, sedimentasyon ve CRP içeren akut faz reaktanları kullanılmaktadır. DAS, SDAI, CDAI, RAPID-3 kullanılan aktivite skorlama sistemleridir. Son 20 yıldaki değişimler sonucunda metotreksat (MTX) hastalıkta ilk tercih edilen ilaç haline gelmiştir. MTX biyolojik ajanlarla kombine şekilde kullanılabilir ve kombinasyonun tek başına mtX karşı daha etkin olduğu görülmüştür (37).

Hastalık tedavisinde ilaçlar 4 ana başlık altında toplanabilir.

1-NSAID (Non-steroid ilaçlar)

2-Steroidil ilaçlar (Prednizolon,deksametazon,metilprednizolon)

3-Geleneksel DMARD (Hastalık aktivitesi düzenleyici ilaçlar)

4-Biyolojik DMARD

2.1.9.1 Nsaid ilaçlar: İlk zamanlar NSAID ilaçlar hastalıkta temel tedavi olarak kullanılmaktaydı ama artık bu ilaçlar yardımcı ajan olarak hem Antiinflamatuvar hem analjezik etkisinden dolayı kullanılmaktadır. Uzun süre kullanımına bağlı gastrit, peptik ülser ve renal fonksiyon bozukluğu yapabilmektedir. Anti-inflamatuvar özelliği siklooksijenaz (COX)-1 ve COX-2 enzimlerini non-selektif inhibe etmesine bağlıdır (37).

2.1.9.2 Steroidler: Steroidal ilaçlar hastalığın aktivitesini kontrol altında almak için kullanılan ajanlardır. Tedavi haftalar ve aylar arasında değişebilmektedir. Akut hastalıkta doz ve süresi hastalığın şiddetine göre değişebilmektedir. Ayrıca kronik hastalıkta da DMARD'larla kontrol altına alınamayan hastalarda düşük dozlarda kullanılabilmektedir. İntersitisyel akciğer hastalığında ise yüksek dozda kullanılması gerekebilir. Uzun süreli kullanımdan dolayı ortaya çıkan birtakım yan etkiler ortaya çıkabilmekte olup uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. Bu yan etkiler

başında osteoporoz gelmekte olup gastrik ülser, katarakt, hipertansiyon gibi hastalıklara da sebep olabilir (37).

2.1.9.3.Geleneksel dmard: MTX, hidroksiklorokin, sülfasalazin, leflunomid bu ilaç grubuna girmektedir. Mtx RA'da ilk tercih ilaçtır. Kombinasyon tedavisinde kullanılır. Etki metabolizması hücrelerden adenozin salgılanması yoluyla olur ve adenozin anti-inflamatuvar etki yapmaktadır. Subkutan ve oral yolla haftalık dozda kullanılır. Folik asit mtx yan etkisi azaltmak amacıyla beraber kullanılır.

Hidroksiklorokin erken hastalığın tedavisinde başlangıçta kullanılabilir ancak radyografik iyileştirme göstermemektedir.

Leflunamid bir primidin sentez inhibitörü olmakla birlikte diğer DMARD'larla kombine tedavide kullanılabilmektedir (37).

2.1.9.4.Biyolojik ajanlar: Biyolojik ajanlar genellikle sitokin ve hücre yüzey reseptörlerini hedef almaktadır. TNF antagonistleri, abatacept, rituxumab, tocilizumab, anakinra bunlardan bazılarıdır.

2.1.9.4.1.Anti-tnf ajanlar: Adalumimab, Golimumab-Monoklonal humanize antikorlardır.

İnfliximab - Kimerik yani insan ve fare içeriği olan ajanlardır.

Sertolizumab - Pegile edilmiş Fab parçası içeren humonize monoklonal antikordur.

Etanercept - Ig1Fc içeren TNF-2 reseptörlerine kovalent bağlanan solübl füzyon proteinleridir.

Bu ajanlar fiziksel işlevi, yaşam kalitesini iyileştiren ve radyografik progresyonu azaltan ajanlardır. Bu ajanlar genellikle mtx yanıtsız vakalarda kullanılmaktadır. Aktif enfeksiyon varlığı, bu ilaçlara aşırı duyarlılık içeren kişilerde kullanımdan kaçınılmalıdır.

Sınıf 3-4 kalp yetmezliği ve kronik hepatit B olan hastalarda kontrendikedir. İlaçları kullanırken en önemli çekincelerden birisi de enfeksiyonlardır. Fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz (tbc) hastalığı aktive olması, mantar enfeksiyonları bunların başta gelenlerindendir ve bu nedenle tedavi başlanmadan latent tbc taraması yapılır. Saflaştırılmış protein derivesi (PPD) testi ve interferon -gama (IFN-gama) salınım testleridir. PPD testinde 5mm üstü aktif hastalık yönünden araştırılmalı ve gerekirse tedavi almalıdır. IFN-gama testi daha güvenilir olup latent tbc taramasında daha sık kullanılmaktadır.(37)

2.1.9.4.2. Abatacept: Abatacept - İnsan Ig Fc parçasına bağlı CTLA-4 bağlanması ile oluşan solübl füzyon proteinidir. Antijen sunan hücrelerdeki CD80/86 ile T hücre CD 28 arasındaki etkileşimi inhibe etmekle birlikte CD 80/86 reseptörlerini reverse inhibe eder. Hastalık radyografik ilerlemesini önlemekle birlikte fiziksel kısıtlanmayı da azaltır (37).

2.1.9.4.3. Rituksimab: B hücrelerinin CD 20 yüzey reseptörlerine karşı geliştirilmiş monoklonal ajandır. Otoantikör azalması, sitokin salınımı azaltması ve T hücre aktivasyon azaltılması yoluyla etki etmektedir. Rituksimab mtx ile kombinasyon tedavisinde kullanılabilmekte olup genellikle TNF dirençli hastalıkta kullanılmaktadır. Bu ajanlar enfeksiyon riski artırmakla beraber infüzyon reaksiyonlarına da sebep olabilmektedir. Progresif Multifokal Ensefalit gibi nadir enfeksiyonlara sebep olabilmekle birlikte RA hastalarında bu oran azdır (37).

2.1.9.4.4. Anakinra: Anakinra Il-1 reseptör antagonistidir. RA da kullanımı sınırlıdır (37).

2.1.9.4.5. Il-6 antagonistleri: IL-6 hücre içi yolakları etkileyerek akut faz yanıtının ortaya çıkması, osteoklast aktivasyonu ve sitokin salınımına yol açmaktadır.

Tocilizumab, Sarilumab - Hem solübl IL-6 reseptörleri hem de hücre yüzey bağlı IL-6 reseptörlerini inhibe eder. Hem monoterapi hem kombinasyon olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar nötropeni, trombositopeni ve enfeksiyona sebep olabilmektedir ve reversibl sonuçlarıdır. Ayrıca düşük dansiteli kolesterol (LDL kolesterol) seviyelerini de yükseltebilmektedir.

2.1.9.4.6. Jak inhibitörleri: Janus kinaz (JAK) ekstraselüler sinyal yollarının hücre içi domainleri olup hücre içi iletimde rol oynar ve JAK-1, JAK-2, JAK-3, Tirozin kinaz-2 (tyk-2) bu ailede yer almaktadır.

Tofacitinib - Selektif JAK-1 ve JAK-3 inhibe etmektedir. Daha az olarak JAK-2 ve tyk-2 inhibe eder.

Baricitinib - JAK-1 ve JAK-2 selektif inhibe etmekle beraber minimal JAK-3 de inhibe eder.

Upadacitinib - Selektif JAK-1 inhibitörüdür. Mtx ile kombine veya monoterapi olarak da kullanılabilir. Yan etkileri arasında nötropeni, karaciğer fonksiyon testleri artışı, kreatinin artışı ve kolesterol seviyesi artışı vardır (37).

2.1.9.4.7. Ekstraartikular hastalıkta kullanılan ajanlar: RA'da intersitisyel akciğer hastalığı görülmekle birlikte mtx ve leflunomide bağlı pulmoner toksisite gelişebilmektedir. Akciğer tutulumunda yüksek doz kortikosteroidler, azatiopürin, mikofenolat mofetil, rituksimab kullanılabilir (37).

3.İNFLAMASYONUN LİPİT PROFİLİNE ETKİSİ

RA, SLE, psoriatik artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik inflamasyon gelişen hastalıklarda kardiyovasküler hastalıklarda artmış bir oran vardır (38). Yapılan bir araştırmada RA olan hastalarda kardiyovasküler ölüm oranı %50 olarak artmıştır (39). Bu hastalıklarda yapılan karotis arter intimada kalınlığında artış ve koroner arter kalsiyum miktarda artışı vardır. İnflamasyon kronikse kolesterol miktarında artışa sebep olabilmektedir (40). Özellikle yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol azalma ve trigliseritte artışa sebep olabilmektedir. İnflamasyon trigliserit artışı hepatik çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artışı ve lipoprotein klirensi azalması (özellikle trigliserit içeren) sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca artmış apolipoprotein sentezine bağlı olarak lipoprotein a seviyelerinde de artış olmaktadır, azalan LDL seviyelerine rağmen trigliserit içeriği fazla olan lipoproteinlerin LDL dönüşümü trigliserit hidrolizinden dolayı VLDL seviyeleri artmaktadır. Bunun yanında inflamasyonda lipoprotein fonksiyonları da negatif yönde etkilendiğinden dolayı LDL oksidasyonunu engelleyen HDL fonksiyonları da etkilendiğinden LDL oksitlenmesi de artmaktadır. Ayrıca reverse kolesterol taşıma yolağı da etkilendiğinden dolayı lipit seviyelerine etki etmektedir. Hastalık şiddeti ile lipit ve lipoproteinlerdeki değişim arasında pozitif korelasyon vardır (41).

RA'da lipit profili bakımında en sık görüleni HDL ve apolipoprotein seviyelerinde azalma olmasıdır (42,43). Hastalığı şiddetli olan hastalarda HDL seviyelerinde düşüş fazla olmaktadır. HDL kolesterol ile CRP arasında ters korelasyon olup artmış CRP düzeyi ile HDL seviyelerinde düşüş görülmektedir (44). RA'da da lipit düzeyleri etkilenmesine bağlı kardiyovasküler mortalite riski etkilenmekte olup hatta QRISK gibi kardiyovasküler mortalite hesaplayıcılarında da bu nedenle RA olup olmaması da hesaplama skoruna katılmıştır (45).

4.METS VE RA İLİŞKİSİ

MetS; santral obezite, insulin rezistansı, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon bileşkesidir. Bir başka tanımlama olarak santral obezite, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserit seviyesi ve hipertansiyon bileşkesidir (46). Metabolik Sendrom tanı kriterleri toplumdan topluma değişiklik gösterdiği için çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir (Tablo-2,Tablo-3).

Tablo 2:IDF-2005 METABOLİK SENDROM KRİTERLERİ

IDF-2005 METABOLİK SENDROM KRİTERLERİ	
1-SANTRAL OBEZİTE	Bel çevresi erkeklerde >94,kadınlarda 80 olması
2-AÇLIK KAN ŞEKERİ	AKŞ>100 üzeri olması
3-HİPERTANSİYON	KB sistolik >130 diastolik >85 olması
4-HDL KOLESTEROL	Erkeklerde <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması
5-HİPERTRİGLİSERİDEMI	Trigliserit değeri >150 mg/dl olması
Bel çevresi ve ek olarak 2 kriteri varlığı metabolik sendrom tanısı koydurur.	

Tablo 3:NCEP ATPIII TANI KRİTERLERİ

NCEP ATPIII TANI KRİTERLERİ	
1-SANTRAL OBEZİTE	Bel çevresi erkeklerde 102ve üzerinde ,kadınlarda 88 ve üzerinde olması
2-AÇLIK KAN ŞEKERİ	Akş 110 ve üzeri olması
3-HİPERTANSİYON	KB sistolik >130 diastolik >85 olması ve veya antihipertansif kullanması
4-HDL KOLESTEROL	Erkeklerde <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması
5-HİPERTRİGLİSERİDEMI	Trigliserit değeri >150 mg/dl olması
1-SANTRAL OBEZİTE	
Yukarıdaki tanı kriterlerin 3 ve daha fazlası metabolik sendrom tanısı koydurur.	

Metabolik sendrom ile inflamatuvar hastalıklar arasında çeşitli ilişkiler vardır. Metabolik sendrom olan hastalarda KVH, ateroskleroz, tip 2 diyabetes mellitus (Tip2 DM) gelişme riski artmıştır (47). RA ile metabolik sendrom arasında ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (48). Yapılan bir çalışmada RA'sı olan hastalarda

metabolik sendrom oranı %40 olarak bulunmuştur (49). RA tanılı hastalarda vücut kütlesi normal olmasına rağmen yağsız vücut kitlesinde azalma ve yağlı vücut kütlesi artışından dolayı ortaya çıkan visseral adipoz dokuda artış sonucu insulin direnci, hipertansiyon ve MetS riskinde artış görülmüştür. Bu durum sıklıkla aktif hastalığı olanlarda görülmektedir (50). İnsulin direnci ile TNF, IL-1, IL-6 sitokinlerinin salınımı arasında ilişki vardır (51). Leptin seviyesindeki artış da pro-inflamatuvar etkisi sebebi ile KVH riskini artırdığı görülmüştür (52,53). Yapılan bir çalışmada RA da şiddet arttıkça visseral yağ dokuda artış olup kas kütlesinde azalma görülmektedir (Tablo-4) (54). Bu durum kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Metabolik sendrom bileşenlerinden olan hipertansiyon da RA hastalarında çeşitli sebeplerden dolayı artmış oranlarda görülür. Bu sebeplerden bir kısmı şunlardır; aktivite kısıtlanmasına bağlı hareketsizlik, inflamasyon ve çeşitli sitokinlerin salgılanması ve glukokortikoid ve NSAID gibi ilaçların kullanımınıdır (55).

Tablo 4: RA hastalarında yağ doku, kas kütlesi, lipid paneli ve leptin/adiponektin değişimleri

DEĞİŞKENLER	PRE-RA	ERKEN RA	ŞİDDETLİ RA	KONTROL ALTINDAKİ RA	OBEZİTESİ OLAN RA
BMI	↑	↑	↓↓	=	↑
SUBKUTAN YAĞ DOKU	↑	↑	↓↓	↓	=
VİSERAL YAĞ DOKU	↑	↑	↑	↑	↑
KAS KÜTLESİ	=	=	↓↓	↓	↓
TRİGLİSERİT	↑	↑	↓	↑	—
TOTAL KOLESTEROL	↑	↑	↓	↑	=
HDL	↓		↓	↑↑	↓
LDL	↑	↑	↓	↑↑	—
LEPTİN/ADİPONEKTİN ORANI	↑/=	↑	↓	=	↑

5. RA İLE ATEROSKLEROZ VE KARDİYOVASKULER HASTALIK İLİŞKİSİ

Koroner vasküler hastalık (CVD) artışında patogeneze olarak uzun süreli inflamasyona yol açan kronik, düşük dereceli sistemik inflamasyon endotelial aktivasyon ve buna eşlik eden bir pro-trombotik durumun en büyük katkısı sağladığına inanılıyor (56). RA'lı hastalarda aterosklerotik karotis plaklarının yükünün önemli ölçüde daha fazla olduğu görülmektedir, bu da genelleştirilmiş varlığını düşündürmektedir. Usg'de tespit edilen karotis plaklarının prevalansı RA süresi ile ilişkilidir. Ayrıca yüksek CRP ve şiş eklem sayısı fazla olan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür (57). Klinik ve anjiyografik koroner ateroskleroz riskinin artmasıyla ilişkili bir bulgu olan koroner arter kalsifikasyonu (CAC), erken RA'lı hastalara veya sağlıklı kontrollere kıyasla geç RA'lı hastalarda daha yaygındır. Daha yüksek CAC yükü de daha yüksek RA hastalığı şiddeti ile ilişkilidir (58). Glukokortikoid kullanımı RA'lı hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir ve daha yüksek dozlarda kullanım daha büyük risk ile ilişkilidir (59). Trigliserit de RA hastalığında kardiyovasküler hastalıkta rol oynayabilir. Bir çalışmada trigliserit düzeyi yüksek olanlarda kardiyovasküler olay riski yüksek bulunmuştur (60). Hastalık aktivitesi ile kardiyovasküler hastalık arasında da ilişki olduğu görülmüştür. Bir çalışmada, RA'daki kardiyovasküler hastalık olaylarının yüzde 30' unun hastalık aktivitesi ve seropozitiflik gibi RA' ya özgü klinik faktörlerden etkilendiği görülmüştür (61). RA hastalarında sessiz miyokart infarktüsü (MI) normal popülasyona oranla 2 kat fazla bulunmuştur (62). Ayrıca kardiyovasküler mortalite normal topluma göre %50 fazla bulunmuştur (63). Ekstra artiküler tutulumu olan hastalarda da kardiyovasküler olay oranının arttığı görülmüştür (64). Bunlara sebebiyet veren inflamasyon ve sitokinleri baskılayan tedavilerden birisi olan mtz kullanan hastalarda kardiyovasküler sonlanımın daha iyi olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (65).

Karotis arter intima kalınlığı ve plak ile koroner ateroskleroz arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (66). Bu nedenle çalışmalarda ateroskleroz değerlendirilmesi açısından intima media kalınlık ve plak oluşumları kullanılmıştır. Yapılan birçok çalışmada karotis intima kalınlık artışı ile RA arasında ilişki olduğu

görülmüştür ancak Amerika’da yapılan bir çalışmada ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (67-69).

Tüm bu aterosklerotik vasküler hastalıkların proinflamatuvar TNF, IL-1, IL-6, JAK-STAT yolları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. IL-1 birçok türü olmasına rağmen IL-1-Alpha ve IL-1-Beta esas inflamasyonda rol oynayan pirojenik inflamazom sinyalizasyonunda rol oynayan sitokinlerdir (70). IL-1 hem RA hem de aterosklerozde rol oynayan sitokinlerden birisidir. IL-1 RA’da kemik destrüksiyonu ve kartilaj hasarı yapmaktadır. IL-1 yolağı yoluyla gelişen sinoviyal toll- like reseptör (TLR) ilişkili olarak Reseptör of activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) uyarımı ile gerçekleşen osteoklast aktivasyon yolağıyla oluşan kemik destrüksiyonu ve matriks metalloproteinazları (MMP) yoluyla oluşan kemik ve eklem kıkırdak hasarı sebebiyetini açıklamaktadır. IL-1 antagonistlerinin kullanımı sınırlı olsa da hastalığın aktivitesini bu yolu bloke ederek azalttığı düşünülmektedir (71-73).

Bununla birlikte IL-1-beta, hücreler arası adhezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) adhezyon moleküllerini artırarak ve MCP-1 gibi kemoatraktan molekülleri uyararak inflamatuvar hücrelerin vasküler alana birikmesine sebep olmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde hücre proliferasyonu ve MMP üretimi artırarak; damar duvarına lökosit adhezyonunu artırarak, endotelial disfonksiyon oluşumuna adhezyon moleküllerinin, MMP ve doku faktörlerinin artışına sebep olarak ayrıca plak destabilizasyonu yaparak ortak IL yolağıyla ateroskleroza da sebep olabilmektedir (74-77).

TNF ise en çok RA ilişkili olarak bilenen sitokindir. TNF yolağıyla birlikte kemik erozyonu ve pannus oluşumuna sebep olmaklar birlikte aynı ortak yolak olan TNF yolağıyla vasküler adhezyon moleküllerini artırarak, MMP oluşumunu artırarak ve doku faktör üretimini artırarak ateroskleroza sebep olmaktadır. Yapılan son çalışmalar TNF-antagonisti ajanların kardiyovasküler olaylarda azalma ve vasküler inflamasyonu azalttığı görülmüştür (78-82).

IL-6 ise VEGF artışına sebep olarak eklem kıkırdağında vaskülerite artmasına ve endotelial hücre göçüne sebep olmaktadır (83). Kemik destrüksiyonuna ise RANKL ve osteoprogentin indüksiyonu yaparak sebep olmaktadır (84-85). Bununla

birlikte aynı yolak vasküler plak destabilizasyonuna sebep olabilmektedir. IL-6'nın geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH' ta tek başına risk faktörü olduğu görülmüştür (86-87).

JAK-STAT yolağı da TNF-alfa ve IL-6'nın da içinde olduğu interlökin yolağı ile birlikte kemik ve sinoviyal hasara sebep olarak etki etmektedir (88). JAK-STAT yolağı yine çeşitli sitokin uyarımları sonucu ateroskleroz sebep olabilmektedir. IL-6 vasküler etkisini bu yolağa bağlanma yoluyla gerçekleştirmektedir (89). IFN-gamanın bu yolağı uyarması sonucu ateroskleroza sebep olabilmektedir (90). STAT yolağının IL-10 ile uyarılması sonucu miyositlerde kardiyoprotektif etkiye sebep olmaktadır (91).

6.MATERYAL VE METODLAR

6.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE KATILAN HASTA GRUBU

Çalışmanın örnekleme Ankara Etlik Şehir Hastanesi Romatoloji ve Dahiliye polikliniklerine başvuran romatoid artrit tanısı alan hastalardan seçilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütüldü. Çalışmamız, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar ve Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi.

Çalışma prospektif gözlemsel bir araştırmadır.

Araştırmamızın etik kurul onay tarihi: 22.05.2024 Karar no: AEŞH-BADEK-2024-491

6.2 HASTALARIN ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışma popülasyonu, 2010 ACR/EULAR (Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği) kriterlerine göre RA tanısı alan 18 yaş üstü 152 hastadan oluşmuştur. Hastalarda metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III tanı kriterlerine göre değerlendirildi

Dışlama kriteri olarak gebelik, emzirme, akut veya kronik enfeksiyon hastalığı, malignite, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

6.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmada hastalarla görüşülerek demografik veri olarak yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi kaydedildi. Hastaların hipertansiyon, tip 2 dm, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü sorgulandı. Hastaların kan basıncı, kilo, boy ölçüldü. BMİ vücut ağırlığı/boy uzunluğu² (kg/m²) formülü ile hesaplandı. Bel çevresi ölçümleri mezura ile ölçüm yöntemlerine uygun olarak yapıldı. Klinik veri olarak tanı anından itibaren RA hastalık süresi, eklem dışı bulguların varlığı, sigara içiciliği ve kullanılan antiromatizmal ilaçlar sorgulandı.

6.4. LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların rutin yapılan kan tetkiklerinden geceden aç olacak şekilde sabah açlık kanlarında CRP, sedimentasyon, anti-CCP, RF, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, trigliserit tetkikleri değerlendirildi. Tetkiklerin değerlendirilmesi hastanemizin veri tabanı ile yapıldı.

6.5. RA HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada romatoid artrit hastalık aktivitesi şiş eklem, ağrılı eklem ve CRP baz alınarak hesaplanan DAS-28-CRP skorum sistemi ile hastalık aktivitesi skoru değerlendirildi.

6.6. HASTALARDAKİ SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ateroskleroz tanısı için hastalar koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı açısından sorgulandı. Subklinik ateroskleroz tanısı için hastalara mesai saatleri dışında karotis doppler ultrason ile karotis intima kalınlığı ve karotiste plak oluşumuna bakılarak değerlendirildi.

6.7. ÇALIŞMA HASTALARININ GRUPLANDIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada ilk olarak hastaları iki gruba ayırdık.

1. Grup: Plak olan veya intima media kalınlık 0,9 mm üzeri olan hastalar(bunlar aterosklerozu olan hastalar olarak kabul edildi)
2. Grup: Plak olmayan ve intima media kalınlık 0.9 mm ve altında olanlar(ateroskleroz olmayanlar olarak kabul edildi)

Ardından bu gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, RA hastalık süresi , sigara içip içmeme ilişkisi, sigara kullanıyorsa paket/yıl ilişkisi, sedimentasyon, CRP, RF, anti-CCP, DAS-28 skoru arası ilişki, HT, DM, SVO, KAH gibi sistemik hastalıklar arası ilişki ve kullanılan ilaçlar (özellikle steroid içeren metilprednizolon ve

prednizolon dozları ve ayrıca mtx dozları arasında ilişki) arasındaki ilişki var mı anlamlı fark var mı bakıldı.

Ayrıca metabolik sendrom ve ateroskleroz arası ilişki var mı bakıldı.

Bu iki grupta metabolik sendrom olanlar arasında anlamlı fark var mı bakıldı.

Ayrıca metabolik sendrom olanlar ve olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, RA hastalık süresi, sigara içip içmeme ilişkisi, sigara kullanıyorsa paket/yıl ilişkisi, sedimentasyon, CRP, RF, anti-CCP, DAS-28 skoru arası ilişki, HT, DM, SVO, KAH gibi sistemik hastalıklar arası ilişki ve kullanılan ilaçlar (özellikle steroid içeren metilprednizolon ve prednizolon dozları ve ayrıca mtx dozları arasında ilişki) arasındaki ilişki var mı anlamlı fark var mı bakıldı.

En son olarak da RA hastalarında metabolik sendrom ve ateroskleroz arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı yönünden incelendi.

6.8. VERİLERİN ANALİZİ-İSTATİSTİK

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca , Min-Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilerde Bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U test kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test / Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

7. BULGULAR

Hastaların demografik verileri, klinik verileri aşağıdaki Tablo-5 ' te özetlenmiştir.

Tablo 5:Hastaların demografik, klinik özellikleri

n=152	Ort. ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	55.18±11.13	55 (24-81)
RA süresi (yıl)	9.11±6.65	8 (1-30)
	N	%
Cinsiyet		
Erkek	31	20.4
Kadın	121	79.6
Eğitim düzeyi		
Eğitimi yok	11	7.2
İlkokul	79	52.0
Ortaokul	21	13.8
Lise	30	19.8
Ön lisans	4	2.6
Üniversite	7	4.6
Sigara kullanımı		
İçiyor	42	27.6
İçmiyor	99	65.1
Bırakmış	11	7.2
Sigara paket yıl (n=53)	20.21±15.27	(1-75)
HT		
Var	57	37.5
Yok	95	62.5
Tip2 DM		
Var	33	21.7
Yok	119	78.3
SVO		
Var	1	0.7
Yok	151	99.3
KAH		
Var	14	9.2
Yok	138	90.8

Çalışmaya 152 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 55.18±11.13 yıl olup minimum hasta yaşı 24 maksimum 81 yaş idi.

Hastaların VKI ortalaması 29.25±5.32 kg/m², RA süresi ortalaması 9.11±6.65 yıl idi.

Hastaların %79.6'sı kadın ve %52'si ilkokul mezunu idi. Hastaların %27.6'sının sigara içtiği, %7.2'sinin bıraktığı ve sigara içen ve bırakmış hastaların paket yıl ortalaması 20.21 ± 15.27 yıl olarak bulunmuştur.

Hastaların HT oranı %37.5, Tip2 DM oranı %21.7, SVO oranı %0.7 (1 hasta), KAH oranı %9.2 olarak bulundu.

Hastaların metabolik sendrom ilişkili klinik ve laboratuvar bulguları Tablo-6'daki gibi özetlenmiştir.

Tablo 6: Hastaların metabolik sendrom ilişkili klinik, vital ve laboratuvar bulguları

	Ort. $\pm$ SS Ortanca (Min-Max)	
SKB	133.06 $\pm$ 22.82 129 (90-186)	
DKB	79.63 $\pm$ 9.53 79 (60-118)	
Bel çevresi	101.23 $\pm$ 12.79 100 (65-139)	
Boy (cm)	162.22 $\pm$ 7.55 162 (150-190)	
Kilo (kg)	77.18 $\pm$ 14.38 76 (45-120)	
BMI (kg/m ²)	29.25 $\pm$ 5.32 28.9 (18.5-45.1)	
Açlık kan şekeri	97.68 $\pm$ 22.46 91 (66-222)	
HDL	52.76 $\pm$ 12.92 52 (21-98)	
Total Kolesterol	187.45 $\pm$ 39.11 186 (100-304)	
Trigliserid	150.01 $\pm$ 102.20 125 (47-827)	
Metabolik sendrom kriter sayısı	2 (0-5)	
	n	%
Metabolik sendrom kriter sayısı		
0	10	6.6
1	28	18.4
2	39	25.7
3	38	25.0
4	29	19.1
5	8	5.3

Hastaların RA ilişkili klinik ve laboratuvar verileri, DAS-28-CRP skoru verileri Tablo7 deki gibi özetlenmiştir.

Tablo 7: RA ilişkili klinik ve laboratuvar verileri, DAS-28-CRP skoru verileri

	Ort. ± SS Ortanca (Min-Max)	
CRP	9.51±20.24 4.0 (0.2-213.0)	
Sedim	16.45±13.34 13 (2-84)	
CCP	174.37±208.61 49 (0.3-500.0)	
RF	46.48±49.92 20.4(3.5-208.0)	
	n	%
CCP pozitifliği		
Pozitif	81	53.3
Negatif	71	46.7
RF pozitifliği		
Pozitif	84	55.3
Negatif	68	44.7
Eklemler dışı tutulum		
Var (akciğer tutulumu)	4	2.6
Yok	148	97.4

Hastaların %53.3'ünde CCP pozitifliği, %55.3'ünde RF pozitifliği saptandı. Ortalama hastaların %2.6'sında eklem dışı tutulum saptandı. Eklem dışı tutulum olan hastalarda akciğer tutulumu saptandı.

Hastaların ateroskleroz ilişkili karotis doppler usg bulguları Tablo-8'deki gibi özetlenmiştir.

Tablo 8: Hastaların Karotisi Doppler Usg bulguları

	Ort. $\pm$ SS Ortanca (Min-Max)	
Karotis doppler/usg intima kalınlık	0.97 $\pm$ 0.23 0.9 (0.6-1.6)	
Karotis doppler/usg intima kalınlık düzeyi		
0,9 mm ve altı	91	59.9
1mm-1.3 mm arası	47	30.9
1.4 mm ve üzeri	14	9.2
Karotis plak oluşumu		
Var	52	34.2
Yok	100	65.8

Hastaların %59.9'unun karotis intima kalınlık değeri 0,9 mm ve altında idi. 1mm-1.3 mm arası karotis intima kalınlığı %30.9, 1.4 mm ve üzeri ise %9.2 olarak bulundu. 152 hastanın 52'sinde hastaların %34.2'sinde Karotis plak oluşumu gözlemlendi.

Hastaların hangi ilaçları kullandıklarının dağılımları Tablo-9'daki gibi özetlenmiştir.

Tablo 9: Hastaların ilaç kullanımı dağılımları

	n	%
İlaç kullanımı		
Var	143	94.1
Yok	9	5.9
Steroid kullanımı		
Var	57	37.5
Yok	95	62.5
Metilprednizolon kullanımı		
Yok	122	80.3
2 mg	4	2.6
4 mg	22	14.5
8 mg	3	2.0
16 mg	1	0.7
Prednizolon kullanımı		
Yok	122	80.3
2.5 mg	5	3.2
5 mg	22	14.5
7.5 mg	1	0.7
10 mg	2	1.3

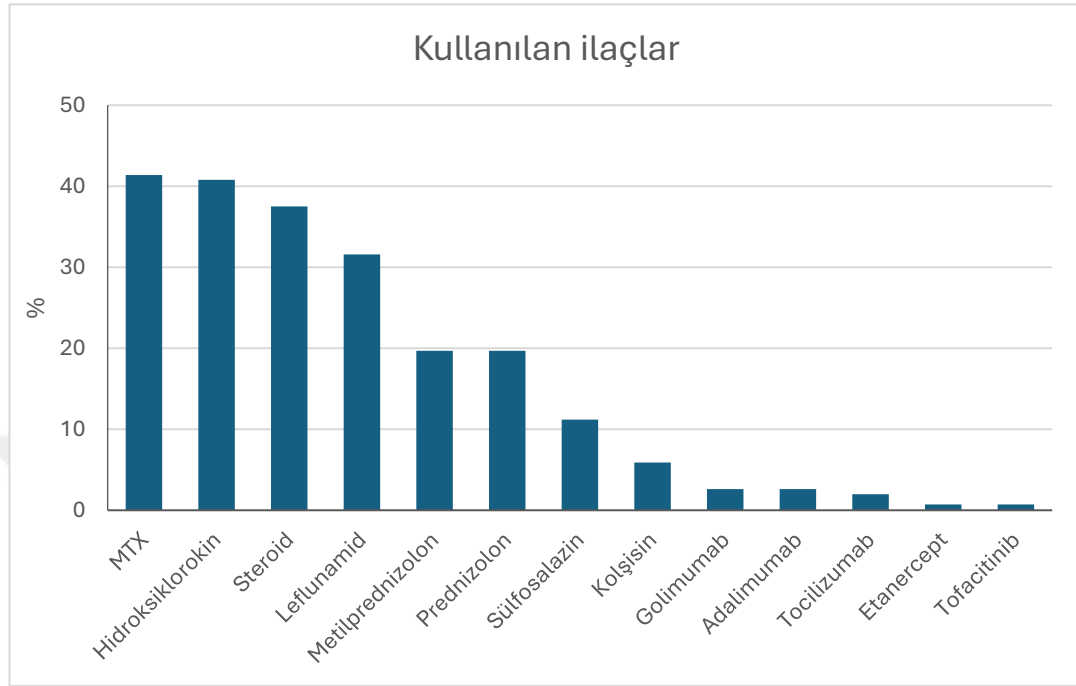
Tablo 10: Hastaların ilaç kullanımı dağılımları (Devamı)

	n	%
MTX kullanımı		
Yok	89	58.6
5 mg	1	0.7
7.5 mg	4	2.6
10 mg	11	7.2
12.5 mg	9	5.9
15 mg	38	25.0
Hidroksiklorokin kullanımı		
Var	62	40.8
Yok	90	59.2
Leflunamid kullanımı		
Var	48	31.6
Yok	104	68.4
Sülfasalazin kullanımı		
Var	17	11.2
Yok	135	88.8
Tocilizumab kullanımı		
Var	3	2.0
Yok	149	98.0
Golimumab kullanımı		
Var	4	2.6
Yok	148	97.4
Adalumimab kullanımı		
Var	4	2.6
Yok	148	97.4
Etanercept kullanımı		
Var	1	0.7
Yok	151	99.3
Tofacitinib kullanımı		
Var	1	0.7
Yok	151	99.3
Kolçisin kullanımı		
Var	9	5.9
Yok	143	94.1

Hastaların %94.1’inde ilaç kullanımı saptandı.

Hastalarda Steroid kullanımı oranı %37.5, Metilprednizolon kullanma oranı %19.7, Prednizolon kullanma oranı %19.7, MTX kullanma oranı %41.4, Hidroksiklorokin kullanma oranı %40.8, Leflunamid kullanma oranı %31.6, Sülfasalazin kullanma oranı %11.2, Tocilizumab kullanma oranı %2, Golimumab

kullanma oranı %2.6, Adalumimab kullanma oranı %2.6, Etanercept kullanma oranı %0.7, Tofacitinib kullanma oranı %0.7, Kolçisin kullanma oranı %5.9 olarak saptandı.



Şekil 6: Hastaların kullandıkları ilaçların kullanma oranları

Tablo 11: Hastaların Ateroskleroz ve Metabolik sendrom dağılımları

	n	%
Ateroskleroz		
Var	76	50
Yok	76	50
Metabolik sendrom		
Var	75	49.3
Yok	77	50.7

Hastaların %50'sinde Ateroskleroz, %49.3'ünde Metabolik sendrom saptandı.

Çalışma grubumuzda ateroskleroz olan ve olmayan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, boy, kilo, BMİ, hastalık süresi, sigara ilişkisi karşılaştırmaları Tablo-11'deki gibi özetlenmiştir.

Tablo 12: Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırmaları

	Ateroskleroz (n=76)	VAR	Ateroskleroz YOK (n=76)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Yaş (yıl)	60.47±8.47 60 (44-80)		49.48±11.00 50 (24-81)	t=6.648	<0.001^a
Boy (cm)	161.70±7.11 160 (150-186)		162.74±7.97 162 (150-190)	t=-0.848	0.398 ^a
Kilo (kg)	78.25±12.52 78 (50-120)		76.09±15.96 75 (45-115)	t=0.938	0.350 ^a
BMI (kg/m ²)	29.86±5.05 30.0 (18.8-45.1)		28.63±5.54 28.4 (18.5-44.9)	t=1.430	0.155 ^a
RA süresi (yıl)	10.54±6.98 10 (1-30)		7.68±6.02 6.5 (1-30)	U=2200.0	0.011^b
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	19	25.0	12	15.8	$\chi^2=1.986$
Kadın	57	75.0	64	84.2	0.159 ^c
Eğitim düzeyi					
Eğitimi yok	4	5.3	7	9.2	$\chi^2=10.263$
İlkokul	46	60.5	33	43.4	0.058 ^c
Ortaokul	11	14.5	10	13.2	
Lise	14	18.4	16	21.1	
Ön lisans	0	0	4	5.3	
Üniversite	1	1.3	6	7.9	
Sigara					
İçiyor	19	25.0	23	30.3	$\chi^2=4.926$
İçmiyor	48	63.2	51	67.1	0.085 ^c
Bırakmış	9	11.8	2	2.6	
Sigara paket yıl (n=53)	24.61±16.36 23 (3-75)		15.28±12.48 10 (1-38)	U=218.5	0.018^b

a: Bağımsız gruplarda t test

b: Mann Whitney U test

c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların yaşları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Ateroskleroza olan hastaların yaşları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların RA süreleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Ateroskleroza olan hastaların RA süreleri olmayanlara göre daha uzun bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların sigara kullanma paket yılları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Ateroskleroza olan hastaların sigara kullanma paket yılları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların eğitim düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Ateroskleroz olan ve olmayan hastaların HT, tip 2 DM, SVO, KAH, eklem dışı tutulum karşılaştırmaları Tablo 12'deki gibi özetlenmiştir.

Tablo 13: Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların HT, tip2DM, SVO ,KAH, Eklem dışı tutulum karşılaştırmaları

	Ateroskleroz VAR (n=76)		Ateroskleroz YOK (n=76)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
HT						
Var	39	51.3	18	23.7	$\chi^2=12.379$	<0.001 ^c
Yok	37	48.7	58	76.3		
Tip2 DM						
Var	23	30.3	10	13.2	$\chi^2=6.541$	0.011 ^c
Yok	53	69.7	66	86.8		
SVO						
Var	1	1.3	0	0	$\chi^2=1.007$	1.000 ^c
Yok	75	98.7	76	100		
KAH						
Var	14	18.4	0	0	$\chi^2=15.420$	<0.001 ^c
Yok	62	81.6	76	100		
Eklem dışı tutulum						
Var	3	3.9	1	1.3	$\chi^2=1.027$	0.620 ^c
Yok	73	96.1	75	98.7		

c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların HT oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Ateroskleroza olan hastalarda HT oranları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların Tip2 DM oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Ateroskleroza olan hastalarda Tip2 DM oranları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların KAH oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Ateroskleroza olan hastalarda KAH oranları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların eklem dışı tutulum olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$)

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların kan basıncı, bel çevresi, açlık kan şekeri ve lipit parametreleri karşılaştırılması Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 14: Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların kan basıncı, bel çevresi, açlık kan şekeri ve lipit parametreleri karşılaştırmaları

	Ateroskleroz (n=76)	VAR	Ateroskleroz YOK (n=76)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
SKB	138.79±22.40 138 (93-186)		127.33±21.92 123 (90-180)	U=2012.0	0.001^b
DKB	79.66±9.36 80 (60-108)		79.61±9.76 78 (60-118)	U=2792.5	0.725 ^b
Bel çevresi	103.95±11.44 103 (83-139)		98.51±13.54 95 (65-128)	t=2.672	0.008^a
Açlık kan şekeri	102.58±24.64 96 (68-222)		92.78±18.96 88 (66-165)	U=2056.5	0.002^b
HDL	52.00±13.86 50 (21-98)		53.11±11.96 53 (23-84)	t=-0.720	0.472 ^a
Total Kolesterol	186.30±38.35 186 (100-271)		188.59±40.08 186 (108-304)	t=-0.360	0.720 ^a
Trigliserid	151.76±04.71 131 (54-827)		148.26±100.28 120 (47-589)	U=2714.0	0.521 ^b

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların SKB değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Ateroskleroza olan hastaların SKB değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların DKB değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların bel çevresi değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Ateroskleroza olan hastaların bel çevresi değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların akş değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$).

Ateroskleroza olan hastaların akş değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların HDL, total kolesterol, trigliserit değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 15: Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların CRP, Sedim, RF, CCP, DAS skorları karşılaştırılması

	Ateroskleroz VAR (n=76)		Ateroskleroz YOK (n=76)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)			
CRP	13.48±27.01 5.9 (0.2-213.0)		5.55±7.96 3.0 (0.3-52.0)		U=1975.5	0.001^b
Sedim	19.83±15.73 16.5 (2-84)		13.08±9.39 10 (2-42)		U=2027.0	0.001^b
DAS28 skor	2.57±0.59 2.49 (1.15-4.03)		1.70±0.47 1.66 (0.97-3.92)		U=662.0	<0.001^b
CCP	159.21±200.03 19.5 (8-500)		189.53±217.11 54.5 (0.3-500)		U=2674.5	0.408 ^b
RF	43.49±47.81 20.5 (3.6-208.0)		49.46±52.10 20.4 (3.5-194.0)		U=2727.0	0.553 ^b
	n	%	n	%		
CCP pozitifliği						
Pozitif	38	50.0	43	56.6	$\chi^2=0.661$	0.416 ^c
Negatif	38	50.0	33	43.4		
RF pozitifliği						
Pozitif	39	51.3	45	59.2	$\chi^2=0.958$	0.328 ^c
Negatif	37	48.7	31	40.8		

a: Bağımsız gruplarda t test

b: Mann Whitney U test

c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların CRP değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Ateroskleroza olan hastaların CRP değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların sedim değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Ateroskleroza olan hastaların sedim değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların DAS28 skorları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Ateroskleroza olan hastaların DAS28 skorları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların CCP, RF değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların CCP pozitifliği ve RF pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

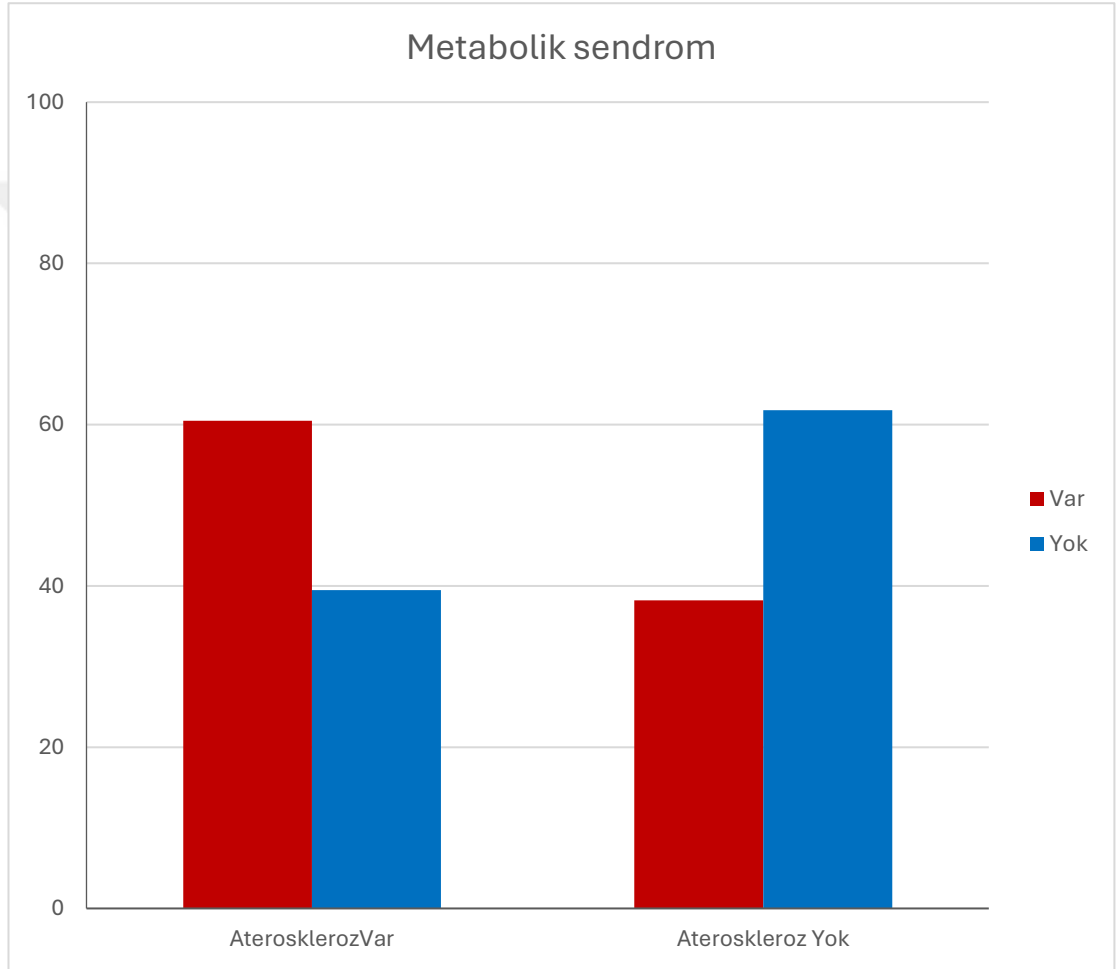
Tablo 16: Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların metabolik sendrom karşılaştırmaları

		Ateroskleroz VAR (n=76)		Ateroskleroz YOK (n=76)		Test istatistiği	p
		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)			
Metabolik sendrom sayısı	kriter	2.82±1.20 3 (0-5)		2.13±1.33 2 (0-5)		U=2033.0	0.001^b
		n	%	n	%		
Metabolik sendrom							
Var		46	60.5	29	38.2	$\chi^2=7.607$	0.006^c
Yok		30	39.5	47	61.8		

b: Mann Whitney U test c: Ki-kare Test

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların MetS kriter sayıları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Ateroskleroza olan hastalarda MetS sayısı olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların MetS oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Ateroskleroza olan hastalarda MetS oranları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.



Şekil 7:Hastaların Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların MetS oranları

Ateroskleroza olan hastaların %60,5'inde MetS varlığı saptanmıştır. Ateroskleroza olmayan hastaların ise %61,8'inde metabolik sendrom saptanmamıştır.

Tablo 17: Ateroskleroza olan hastalarla olmayan hastaların ilaç kullanma oranlarının karşılaştırmaları

	Ateroskleroz (n=76)		VAR	Ateroskleroz YOK (n=76)		Test istatistiği	p
	n	%		n	%		
İlaç kullanımı							
Var	69	90.8		74	97.4	$\chi^2=2.953$	0.167 °
Yok	7	9.2		2	2.6		
Steroid kullanımı							
Var	33	43.4		24	31.6	$\chi^2=2.274$	0.132 °
Yok	43	56.6		52	68.4		
Metilprednizolon kullanımı							
Var	17	22.4		13	17.1	$\chi^2=0.664$	0.415 °
Yok	59	77.6		63	82.9		
Prednizolon kullanımı							
Var	19	25.0		11	14.5	$\chi^2=2.658$	0.103 °
Yok	57	75.0		65	85.5		
MTX kullanımı							
Var	34	44.7		29	38.2	$\chi^2=0.678$	0.410 °
Yok	42	55.3		47	61.8		
Hidroksiklorokin kullanımı							
Var	31	40.8		31	40.8	$\chi^2=0.000$	1.000 °
Yok	45	59.2		45	59.2		
Leflunamid kullanımı							
Var	21	27.6		27	35.5	$\chi^2=1.096$	0.295 °
Yok	55	72.4		49	64.5		
Sülfasalazin kullanımı							
Var	7	9.2		10	13.2	$\chi^2=0.596$	0.440 °
Yok	69	90.8		66	86.8		
Tocilizumab kullanımı							
Var	1	1.3		2	2.6	$\chi^2=0.340$	1.000 °
Yok	75	98.7		74	97.4		
Golimumab kullanımı							
Var	2	2.6		2	2.6	$\chi^2=0.000$	1.000 °
Yok	74	97.4		74	97.4		
Adalumimab kullanımı							
Var	3	3.9		1	1.3	$\chi^2=1.027$	0.620 °
Yok	73	96.1		75	98.7		
Etanercept kullanımı							
Var	1	1.3		0	0	$\chi^2=1.007$	1.000 °
Yok	75	98.7		76	100		
Tofacitinib kullanımı							
Var	1	1.3		0	0	$\chi^2=1.007$	1.000 °
Yok	75	98.7		76	100		
Kolçisin kullanımı							
Var	4	5.3		5	6.6	$\chi^2=0.118$	1.000 °

Yok	72	94.7	71	93.4
-----	----	------	----	------

c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

Tablo 18: MetS olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırmalar

	Metabolik sendrom VAR (n=75)		Metabolik sendrom YOK (n=77)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)		
Yaş (yıl)	56.53±9.54	57 (33-81)	53.86±12.41	53 (24-80)	t=1.487	0.139 ^a
Boy (cm)	162.69±7.02	162 (150-190)	161.75±8.04	160 (150-186)	t=0.766	0.445 ^a
Kilo (kg)	82.20±12.47	80 (60-115)	72.30±14.43	72 (45-120)	t=4.519	<0.001 ^a
BMI (kg/m ²)	30.89±4.43	30.7 (22.8-44.9)	27.66±5.65	26.8 (18.5-45.1)	t=3.922	<0.001 ^a
RA süresi (yıl)	10.17±7.03	10 (1-30)	8.08±6.13	7 (1-30)	U=2393.0	0.070 ^b
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek	13	17.3	18	23.4	$\chi^2=0.855$	0.355 ^c
Kadın	62	82.7	59	76.6		
Eğitim düzeyi						
Eğitimi yok	4	5.3	7	9.0	$\chi^2=7.316$	0.189 ^c
İlkokul	44	58.7	35	45.5		
Ortaokul	12	16.0	9	11.7		
Lise	12	16.0	18	23.4		
Ön lisans	0	0	4	5.2		
Üniversite	3	4.0	4	5.2		
Sigara						
İçiyor	23	30.7	19	24.7	$\chi^2=0.698$	0.705 ^c
İçmiyor	47	62.7	52	67.5		
Bırakmış	5	6.6	6	7.8		
Sigara paket yıl (n=53)	19.46±12.55	17 (1-40)	21.04±18.07	15 (1-75)	U=346.0	0.943 ^b

a: Bağımsız gruplarda t test

b: Mann Whitney U test

c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

MetS olan hastalarla olmayan hastaların yaşları arasında fark bulunmadı (p>0.05).

MetS olan hastalarla olmayan hastaların kilo değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$).

MetS olan hastaların kilo değerleri metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

MetS olan hastalarla olmayan hastaların VKİ değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$).

MetS olan hastaların VKİ değerleri metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

MetS olan hastalarla olmayan hastaların RA süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). MetS olan hastalarla olmayan hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

MetS olan hastalarla olmayan hastaların eğitim düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). MetS olan hastalarla olmayan hastaların sigara içme/içmeme/bırakma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

MetS olan hastalarla olmayan hastaların sigara kullanma paket yılları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 19: MetS olan hastalarla olmayan hastaların HT, tip2DM, SVO, KAH karşılaştırmaları

	Metabolik sendrom VAR (n=75)		Metabolik sendrom YOK (n=77)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
HT						
Var	41	54.7	16	20.8	$\chi^2=18.616$	<0.001 ^c
ok	34	45.3	61	79.2		
Tip2 DM						
Var	29	38.7	4	5.2	$\chi^2=25.043$	<0.001 ^c
ok	46	61.3	73	94.8		
SVO						
Var	1	1.3	0	0	$\chi^2=1.033$	0.493 ^c
ok	74	98.7	77	100		
KAH						
Var	9	12.0	5	6.5	$\chi^2=1.378$	0.241 ^c

66	88.0	72	93.5
Yok			

c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

MetS olan hastalarla olmayan hastaların HT oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$).

MetS olan hastalarda HT oranları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

MetS olan hastalarla olmayan hastaların Tip2 DM oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). MetS olan hastalarda Tip2 DM oranları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

MetS olan hastalarla olmayan hastaların Karotis plak olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 20: MetS olan hastalarla olmayan hastaların CRP, Sedim, RF, CCP, DAS-28, Eklem dışı tutulum karşılaştırmaları

	Metabolik sendrom VAR (n=75)		Metabolik sendrom YOK (n=77)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)		
CRP	11.77±25.82	5.0 (0.2-213.0)	7.32±12.45	3.0 (0.2-68.0)	U=2264.0	0.022^b
Sedim	16.57±12.68	14 (2-83)	16.34±14.04	12 (2-84)	U=2757.5	0.632 ^b
DAS28 skor	2.40±0.66	2.38 (0.97-3.92)	1.87±0.61	1.76 (1.05-4.03)	U=1478.0	<0.001^b
CCP	182.33±214.91	52.0 (0.3-500.0)	166.61±203.39	46.0 (6.0-500.0)	U=2820.0	0.794 ^b
RF	46.90±52.55	17.5 (3.5-208.0)	46.07±47.56	22.8 (4.0-194.0)	U=2622.0	0.329 ^b
	n	%	n	%		
CCP pozitifliği						
Pozitif	38	50.7	43	55.8	$\chi^2=0.409$	0.522 ^c
Negatif	37	49.3	34	44.2		
RF pozitifliği						
Pozitif	38	50.7	46	59.7	$\chi^2=1.265$	0.261 ^c
Negatif	37	49.3	31	40.3		
Eklem dışı tutulum						

Var	1	1.3	3	3.9	$\chi^2=0.974$	0.620 ^c
Yok	74	98.7	74	96.1		

a: Bağımsız gruplarda t test

b: Mann Whitney U test

c: Ki-kare Test

MetS olan hastalarla olmayan hastaların CRP değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). MetS olan hastaların CRP değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu. MetS olan hastalarla olmayan hastaların sedim, CCP, RF değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

MetS olan hastalarla olmayan hastaların CCP pozitifliği ve RF pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

MetS olan hastalarla olmayan hastaların Eklem dışı tutulum olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

MetS olan hastalarla olmayan hastaların DAS28 skorları arasında fark saptandı ($p<0.001$). MetS olan hastaların DAS28 skorları olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Tablo 21: MetS olan hastalarla olmayan hastaların Karotis intima kalınlığı, karotiste plak oluşumu metabolik sendrom karşılaştırmaları

	Metabolik sendrom VAR (n=75)		Metabolik sendrom YOK (n=77)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)		
Karotis doppler/usg intima kalınlık	1.04±0.24 1.0 (0.7-1.6)		0.90±0.20 0.8 (0.6-1.6)		U=1892.0	<0.001 ^b
	n	%	n	%		
Karotis intima kalınlık düzeyi						
0,9 mm ve altı	36	48.0	55	71.4	$\chi^2=10.237$	0.006 ^c
1mm-1.3 mm	28	37.3	19	24.7		
1.4 mm ve üzeri	11	14.7	3	3.9		

Ateroskleroz

Var	46	61.3	30	39.0	$\chi^2=7.607$	0.006^c
Yok	29	38.7	47	61.0		
Karotis plak						
Var	30	40.0	22	28.6	$\chi^2=2.205$	0.138 ^c
Yok	45	60.0	55	71.4		

b: Mann Whitney U test

c: Ki-kare Test

MetS olan hastalarla olmayan hastaların karotis doppler/usg intima kalınlık değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). MetS olan hastaların karotis doppler/usg intima kalınlık değerleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

MetS olan hastalarla olmayan hastaların karotis intima kalınlık düzeyleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). MetS olan hastalarda karotis intima kalınlık değerinin 1mm-1.3 mm, 1.4 mm ve üzeri olma oranlarının daha fazla olduğu görüldü.

MetS olan hastalarla olmayan hastaların ateroskleroz oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). MetS olan hastalarda ateroskleroz oranı daha fazla bulundu.

MetS olan hastalarla olmayan hastaların karotis plak olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 22: MetS olan hastalarla olmayan hastaların ilaç kullanma oranlarının karşılaştırmaları

	Metabolik sendrom (n=75)		Metabolik sendrom YOK (n=77)			
	Ort	± SS	Ort	± SS	Test istatistiği	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)
					p	
İlaç kullanımı						
Var	73	97.3	70	90.9	$\chi^2=2.815$	0.093 ^c
Yok	2	2.7	7	9.1		
Steroid kullanımı						
Var	28	37.3	29	37.7	$\chi^2=0.002$	0.967 ^c
Yok	47	62.7	48	62.3		
Metilprednizolon kullanımı						

Var	13	17.3	17	22.1	$\chi^2=0.540$	0.462 ^c
Yok	62	82.7	60	77.9		

Tablo 23: MetS olan hastalarla olmayan hastaların ilaç kullanma oranlarının karşılaştırmaları (Devamı)

Prednizolon kullanımı						
Var	17	22.7	13	16.3	$\chi^2=0.802$	0.370 ^c
Yok	58	77.3	64	83.1		
MTX kullanımı						
Var	29	38.7	34	44.2	$\chi^2=0.472$	0.492 ^c
Yok	46	61.3	43	55.8		
Hidroksiklorokin kullanımı						
Var	25	33.3	37	48.1	$\chi^2=3.408$	0.065 ^c
Yok	50	66.7	40	51.9		
Leflunamid kullanımı						
Var	27	36.0	21	27.3	$\chi^2=1.339$	0.274 ^c
Yok	48	64.0	56	72.7		
Sülfasalazin kullanımı						
Var	10	13.3	7	9.1	$\chi^2=0.688$	0.407 ^c
Yok	65	86.7	70	90.9		
Tocilizumab kullanımı						
Var	3	4.0	0	0	$\chi^2=3.142$	0.118 ^c
Yok	72	96.0	77	100		
Golimumab kullanımı						
Var	2	2.7	2	2.6	$\chi^2=0.001$	1.000 ^c
Yok	73	97.3	75	97.4		
Adalumimab kullanımı						
Var	3	4.0	1	1.3	$\chi^2=1.082$	0.363 ^c
Yok	72	96.0	76	98.7		
Etanercept kullanımı						
Var	1	1.3	0	0	$\chi^2=1.033$	0.493 ^c
Yok	74	98.7	77	100		
Tofacitinib kullanımı						
Var	0	0	1	1.3	$\chi^2=0.980$	1.000 ^c
Yok	75	100	76	98.7		
Kolçisin kullanımı						
Var	8	10.7	1	1.3	$\chi^2=5.986$	0.017 ^c
Yok	67	89.3	76	98.7		

c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

8.TARTIŞMA

RA sistemik inflamatuvar bir hastalık olup inflamasyon ile ilişkisi olan ateroskleroz ve MetS riskini artırdığı bilinmektedir. Bu çalışmamızda esasen RA ile metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca metabolik sendrom ve ateroskleroz ilişkili demografik veriler, vital bulgular, muayene bulguları, skorlama sistemleri, görüntüleme bulguları ve ilaçlar arasındaki ilişki de çalışmada değerlendirildi.

Çalışmada toplam 152 RA hastası değerlendirildi. Hastaların %50'sinde ateroskleroz ve %49.3'ünde MetS saptanmıştır.

Ateroskerozu olan hastaların yaşı daha yüksek bulundu.

Ayrıca RA süresi ile ateroskleroz arasında pozitif korelasyon vardı. Young ve ark yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar gösterilmiştir (92).

Ateroskerozu olan hastalarda sigara paket/yıl sayısı daha fazla bulundu.

Ateroskerozu olan hastalarda HT, Tip 2 DM, KAH oranı daha yüksek bulundu.

Ateroskleroz olan hastalarda sistolik kan basıncı daha yüksek bulundu. Ayrıca bel çevresi de ateroskleroz ile pozitif korelasyon göstermekte idi.

Ateroskerozu olan hastalarda akş daha yüksek görülmüştür. Ayrıca CRP ve sedim değerleri daha yüksek bulunmuştur. CRP yüksekliği inflamasyon belirteci olup ateroskleroz da kronik inflamasyonun bir sonucu olduğu ve RA hastalarında yüksek CRP değerlerinin ateroskleroz artırdığı Dougados ve ark. daha önce yaptığı çalışmada gösterilmiştir (93).

Ateroskleroz olan hastalarda RA hastalık aktivitesini yansıtan DAS-28-CRP skoru daha yüksek bulunmuştur. Daha önce Assanua ve ark. yaptığı çalışmada da RA hastalarında ateroskleroz ve KVS hastalık riskini artırdığı görülmüştür (40).

Çalışmamızda ateroskleroz olan hastalarda MetS görülme oranı da daha fazla bulunmuştur. Daha önce yapılan birçok çalışmada da MetS ve ateroskleroz oluşumu arasında pozitif korelasyon görülmüştür (94-99).

MetS olan hastaların RA hastalık aktivitesi yansıtan DAS-28-CRP skoru daha yüksek bulunmuştur. Grzechnik ve ark. MetS ve RA aktivitesi ile ilişkili yaptığı çalışmada da bu ikisi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (100).

MetS olan hastalarda karotis intima kalınlık daha fazla olup ateroskleroz oranı da daha fazla bulunmuştur. MetS mikrovasküler disfonksiyon yaparak ateroskleroz sebebiyet verdiği daha önce Tune ve ark. yaptığı çalışmada da ortaya konmuş olup çalışmamızda benzer bulgular saptanmıştır (101).

MetS santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük Hdl düzeyi, akş yüksekliği ve kan basıncı yüksekliği ile seyreden kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi olan sendromdur (102).Yaptığımız çalışmada da RA hastalarında metabolik sendrom ilişkili lipit parametreleri anlamlı bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada da RA hastalarındaki kronik inflamasyonun lipit profiline MetS riskini artıracak şekilde etki ettiği anlaşılmıştır (41,42,43).

Çalışmamızda RA'lı hastalarda MetS olanların oranı %49.3 olarak görülmüştür. Cavagna ve ark. yaptığı çalışmada ise RA'lı hastalarda MetS oranı %40 olarak görülmüştür (49).

Ridker ve ark. yaptığı çalışmada MetS ve CRP arasında güçlü ilişki bulunmuştur (103).Yaptığımız çalışmada MetS olan hastalarda CRP değeri daha fazla bulunmuştur.

9. SONUÇ

Çalışmamızda RA hastalarında MetS ve subklinik ateroskleroz sıklığı arasındaki ilişki olduğu ve hastalık aktivitesinin MetS ve ateroskleroz arasında ilişki bulunduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz verilere göre :

- RA hastalarında MetS prevalansı %49.3, subklinik ateroskleroz prevalansı %50 olarak bulunmuştur.
- DAS-28 skoru yüksek olan hastalarda MetS sıklığı daha fazla gözlenmiştir.
- DAS-28 skoru yüksek olan hastalarda ateroskleroz sıklığı daha fazla gözlenmiştir
- Hipertansiyon ve tip 2 diyabet, ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.
- Lipit profili bazlı yapılan değerlendirmemizde RA hastalarında lipit parametrelerinde yükseklik saptanmış olup hem metabolik sendrom gelişimi açısından hem de ateroskleroz gelişimi açısından önemli risk olduğu gösterilmiştir.

Elde edilen sonuçlarla, RA hastalarında KVS açıdan değerlendirilirken inflamatuvar yükün de dikkate alınarak daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği ve subklinik ateroskleroz açısından ve metabolik sendrom açısından da hastaların yakından takibi gerektiği anlaşılmıştır.

10. REFERANSLAR

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (Suppl 3):S265-S272.
2. Tuncer T., Gilgil E., Kaçar C., Kurtaiş Y., Kutlay Ş., Bütün B., Yalçın P., Akarirmak Ü., Altan L., Ardiç F., et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Turkey: A nationwide study. *Arch. Rheumatol.* 2018;33:128–136.
3. Rossini M., Rossi E., Bernardi D., Viapiana O., Gatti D., Idolazzi L., Caimmi C., DeRosa M., Adami S. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol. Int.* 2014;34:659–664.
4. Kojima M., Nakayama T., Tsutani K., Igarashi A., Kojima T., Suzuki S., Miyasaka N., Yamanaka H. Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan: Prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. *Mod. Rheumatol.* 2019;30:941–947.
5. Tian X., Wang Q., Li M., Zhao Y., Zhang Z., Huang C., Liu Y., Xu H., Chen Y., Wu L., et al. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Immunol. Res.* 2021;2:1–14.
6. Scublinsky D., Venarotti H., Citera G., Messina O.D., Scheines E., Rillo O., Arturi A., A capture-recapture study in a city of Buenos Aires Province. *J. Clin. Rheumatol.* 2010;16:317–321.
7. Carmona L., Villaverde V., Hernández-García C., Ballina J., Gabriel R., Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology.* 2002;41:88–95. doi: 10.1093
8. Edwards CJ. Commensal gut bacteria and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Ağustos 2008;35(8):1477-14797.
9. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30–7.
10. Silman Aj, Macgregor Aj, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Et Al. Twin Concordance Rates For Rheumatoid Arthritis: Results From A Nationwide Study. *Rheumatology.* 1993;32(10):903–7.
11. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:120513.
12. Wordsworth BP, Salmon M. The HLA class II component of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* Haziran 1992;6(2):325-36.
13. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171:538–41.

14. Iaraskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLADR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38–46.
15. Caplan A, Cowen E. D., Gough J. Rheumatoid pneumoconiosis in a foundry worker. *Thorax*. 1958 Sep;13(3):181–184.
16. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med*. 2011;365(23):2205-2219.
17. Balsa A, Cabezon A, Orozco G, et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R62.
18. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink H, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):380-386.
19. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996; 85: 307–10.
20. Ospelt C. Synovial fibroblasts in 2017. *RMD Open*. (2017).
21. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb 28;62(2):383– 91.
22. Lebre M, Jongbloed, S, Tas S, Smeets TJ, McInnes IB, Tak PP. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP- dendritic cells with distinct cytokine profiles. *Am J Pathol*. 2008;172(4):940-950.
23. Podojil JR, Miller SD. Molecular mechanisms of T-cell receptor and costimulatory molecule ligation/blockade in autoimmune disease therapy. *Immunol Rev*. 2009;229(1):337-355.
24. Pieper J, Herrath J, Raghavan S, Muhammad K, Vollenhoven Rv, Malmstrom V. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013;14:34.
25. Warren HS, Campbell AJ, Waldron JC, Lanier LL. Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Ig-like receptors. *Int Immunol*. Ağustos 2001;13(8):1043-52.
26. Wisłowska M. [Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]. *Przegl Lek*. 1996;53(10):755-60.
27. Ostrowska M, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Nieciecki M, SudolSzopińska I. Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018 Apr 30;56(2):111–20.
28. Lee Goldman, Andrew I. Schaffer (2023) Goldman-Cecil Medicine Türkçe. Çev: Ünal S, Cilt 2 Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, s:1709-1714.
29. Pieter W Meyer , Ronald Anderson , James A Ker , Mahmood T Ally , Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease 2018; 29(5): 317-318
30. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569.

31. Salvador G. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology*. 14 Mart 2003;42(8):972-5.
32. Bas S, Perneger T V., Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford) [Internet]*. 2002 [a.yer 30 Temmuz 2023];41(7):809-14.
33. Lee Goldman,Andrew I.Schaffer(2023) Goldman-Cecil Medicine Türkçe.Çev:Ünal S,Cilt 2 26.Baskı,Ankara:Güneş Tıp Kitabevi, s:1714.
34. D’Cruz LG, McEleney KG, Cochrane C, Tan KBC, Shukla P, Gardiner P V., vd. Assessment of a dried blood spot C-reactive protein method to identify disease flares in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 03 Aralık 2020;10(1):21089
35. Fauci A, Langford C. *Harrison’s Rheumatology*. 3E bs. McGraw-Hill Education; 2013.
36. Lee Goldman,Andrew I.Schaffer (2023). Goldman-Cecil Medicine Türkçe.Çev:Ünal S,Cilt 2 26.Baskı,Ankara:Güneş Tıp Kitabevi, s:1709-1714.
37. Loscalzo,Fauci,Kasper,Hauser,Longo,Jameson (2022). :Harrison’s Principles of Internal Medicine Vol 2, 21. Edition, USA: Mc Graw Hill Education,s:10046-10055.
38. Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA. Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *Am J Med*. 2014;127:12–1839.
39. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690–1697.
40. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:2407–2415
41. Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2022). The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins. *Endotext [internet]*.
42. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Sodergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitaz GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17–28.
43. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol*. 2005;32:2311–2316.
44. Knowlton N, Wages JA, Centola MB, Alaupovic P. Apolipoprotein-defined lipoprotein abnormalities in rheumatoid arthritis patients and their potential impact on cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:165–169

45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ*. 2010;341:c6624.
46. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
47. Alberti, K.G.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.C.; James, W.P.; Loria, C.M.; Smith, S.C., Jr.; et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120, 1640–1645.
48. Hallajzadeh, J.; Safiri, S.; Mansournia, M.; Khoramdad, M.; Izadi, N.; Almasi-Hashiani, A.; Pakzad, R.; Ayubi, E.; Sullman, M.J.; Karamzad, N. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017, 12, e0170361. [CrossRef]
49. L. Cavagna, N. Boffini, G. Cagnotto, F. Inverardi, V. Grosso, and R. Caporali, “Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association,” *Mediators of Inflammation*, vol. 2012, Article ID 147354, 8 pages, 2012.
50. Cano-García, L.; Redondo-Rodríguez, R.; Manrique-Arija, S.; Domínguez-Quesada, C.; Crisóstomo Vacas, J.; Armenteros-Ortiz, P.; Ruiz-Vilchez, D.; Martín-Martín, J.M.; García-Studer, A.; Ortiz-Márquez, F.; et al. Prevalence of Malnutrition Factors in Older Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2023, 15, 3500
51. Masuko K. Angiopoietin-like 4: a molecular link between insulin resistance and rheumatoid arthritis. *J Orthop Res*. 2017;35(5):939–943. doi:10.1002/jor.23507
52. Vadacca M, Margiotta DPE, Navarini L, Afeltra A. Leptin in immuno-rheumatological diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(3):203–212. doi:10.1038/cmi.2010.75
53. Ferraz-Amaro, I.; González-Juanatey, C.; López-Mejías, R.; Riancho-Zarrabeitia, L.; González-Gay, M.A. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013, 2013, 710928.
54. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10 (11):691–696. doi:10.1038/nrrheum.2014.121
55. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Koletsos N, Gavrilaki E, Galanopoulou V et al. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *J Hum Hypertens*. 2020:1–9.
56. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J* 2009; 73(6): 977–985
57. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (3): 722-32

58. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors, Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, Pincus T, Avalos I, Stein CM *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3045 PubMed
59. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis, del Rincón I, Batafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):264 PubMed
60. Elevated triglyceride levels are associated with increased risk for major adverse cardiovascular events in statin-naïve rheumatoid arthritis patients: A nationwide cohort study, Choi W, Kang JH, Park JY, Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC *Semin Arthritis Rheum.* 2023;63:152274 PubMed PMID: [37844386](#)
61. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis, Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE et al, A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48 PubMed
62. Jagpal A, Navarro-Millan I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatology* 2018; 2: 10.
63. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445–451.
64. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:70–75.
65. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–1177.
66. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489–1497.
67. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714–1719
68. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, et al. Elevated plasma asymmetric dimethyl-l-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:809–819.
69. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833– 1840.
70. Chan AH & Schroder K İnflamazom sinyalizasyonu ve interlekin-1 ailesi sitokinlerinin düzenlenmesi. *J. Exp. Med* 217, e20190314 (2019).

71. Choe J-Y, Crain B, Wu SR & Corr M Interleukin 1 receptor dependence of serum transferred arthritis can be circumvented by toll-like receptor 4 signaling. *J. Exp. Med* 197, 537–542 (2003). [PubMed: 12591910]
72. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP & Teitelbaum SL IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest* 115, 282–290 (2005). [PubMed: 15668736]
73. Ito A et al. Degradation of interleukin 1 β by matrix metalloproteinases*. *J. Biol. Chem* 271, 14657–14660 (1996).
74. Libby P, Warner SJ & Friedman GB Interleukin 1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J. Clin. Invest* 81, 487–498 (1988).
75. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS & Gimbrone MA Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion.
76. Libby P Collagenases and cracks in the plaque. *J. Clin. Invest* 123, 3201–3203 (2013).
77. Loppnow H & Libby P Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J. Clin. Invest* 85, 731–738 (1990)
78. Feldmann M, Brennan FM & Maini RN Rheumatoid arthritis. *Cell* 85, 307–310 (1996).
79. Brennan FM & McInnes IB Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest* 118, 3537–3545 (2008).
80. Dayer JM, Beutler B & Cerami A Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J. Exp. Med* 162, 2163–2168 (1985).
81. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD & Mundy GR Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 319, 516–518 (1986).
82. Bathon JM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med* 343, 1586–1593 (2000).
83. Tanaka T, Narazaki M & Kishimoto T IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol* 6, a016295 (2014).
84. Srirangan S & Choy EH The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis* 2, 247–256 (2010).
85. Feng W et al. Combination of IL-6 and sIL-6R differentially regulate varying levels of RANKL-induced osteoclastogenesis through NF- κ B, ERK and JNK signaling pathways. *Sci. Rep* 7, 41411 (2017).
86. Weber B et al. Relationship between risk of atherosclerotic cardiovascular disease, inflammation, and coronary microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *J. Am. Heart Assoc* 11, e025467 (2022)
87. Davies R et al. The role of interleukin-6 trans-signalling on cardiovascular dysfunction in inflammatory arthritis. *Rheumatology* 60, 2852–2861 (2021).

88. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ & Nakayamada S Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat. Rev. Rheumatol* 18, 133–145 (2022).
89. Garbers C, Aparicio-Siegmund S & Rose-John S The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr. Opin. Immunol* 34, 75–82 (2015).
90. Ivashkiv LB IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol* 18, 545–558 (2018).
91. Krishnamurthy P et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates Left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR. *Circ. Res* 104, e9–e18 (2009).
92. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;**23**:469-80.
93. Dougados M, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:62–8.
94. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(23):2696–8.
95. McGill HC Jr. McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002; 105(23): 2712–8.
96. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67(5):968–77.
97. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, et al. BodySize and Fat Distribution as Predictors of Coronary Heart-Disease among Middle-Aged and Older Us Men. *American Journal of Epidemiology*. 1995; 141(12):1117–27.
98. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004; 25(4):342–8.
99. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005; 28(7):1769–78.
100. Grzechnik, K., & Targońska-Stępnia, B. (2023). Metabolic syndrome and rheumatoid arthritis activity: an analysis of clinical, laboratory, and ultrasound parameters. *Nutrients*, 15(22), 4756.
101. Tune, J. D., Goodwill, A. G., Sassoon, D. J., & Mather, K. J. (2017). Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Translational Research*, 183, 57-70.
102. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;**21**:907-27.

103. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836–43.

