

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

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA DOKU  
VE RENKLİ DOPPLER EKOKARDİOGRAFİ  
BULGULARI**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Doç. Dr. Remzi Çevik**

**Dr. Mehmet Tahtasız**

**UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR – 2009**

## ÖNSÖZ

Romatoid artrit tüm dünyada en sık görülen enflamatuvar romatizmal hastalıktır. Çeşitli derecelerde fonksiyon bozukluklarına neden olması ve genellikle hayat boyu sürmesinden dolayı bir çok medikal ve paramedikal soruna yol açmaktadır.

Bu ciddi problemlerden dolayı, gerek etyopatolojisi ve gerekse tedavi yöntemleri açısından yaygın olarak araştırılmaktadır. Bu araştırmalara rağmen etyolojisi halen aydınlatılamamıştır. RA eklemlerde ilerleyici hasar oluşturabilmesinin yanında birçok sistemi etkileyebilmektedir.

Bu çalışma romatoid artritte önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen kalp tutulumunu Doppler Ekokardiografi yöntemiyle saptamak için tasarlandı.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen sayın hocam Prof.Dr.A.Jale Saraç'a, tez hocam sayın Doç.Dr.Remzi Çevik'e, yine bu uzun süreçte her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Doç.Dr.Ali Gür ve Doç.Dr.Kemal Nas'a saygılarımı sunarım.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım dahiliye, nöroloji ve ortopedi ve travmatoloji ana bilim dallarının hocalarına teşekkür ederim.

Tez çalışmasında yadımını esirgemeyen, Kardiyoloji ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. M.Siddik Ülgen, Doç. Dr. Sait Alan, Dr.Ali Fuad Kara, Dr.Zihni Bilik ve Dr.Ata Akıl'a teşekkür ederim. Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

**Dr.Mehmet TAHTASIZ**

DİYARBAKIR-2009

# İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1 ROMATOİD ARTRİT.....	2
2.1.1 ETYOLOJİ.....	2
2.1.2 PATOLOJİ VE PATOGENEZ.....	5
2.1.3 ROMATOİD ARTRİTTE KLİNİK BULGULAR.....	7
2.1.4 ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUVAR BULGULARI.....	15
2.1.5 ROMATOİD ARTRİTTE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	16
2.1.6 TANI.....	17
2.1.7 MORTALİTE.....	17
2.2 ROMATOİD ARTRİTİN TEDAVİSİ.....	19
2.2.1 ROMATOİD ARTRİTTE İLAÇ TEDAVİSİ.....	20
2.2.1.1 NON-STEROİD ANTİENFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ).....	20
2.2.1.2 GLUKOKORTİKOİDLER.....	21
2.2.1.3 YAVAŞ ETKİLİ ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR(DMARD).....	22
2.2.1.4 BİYOLOJİK AJANLAR.....	24
2.2.2 KAPLICA TEDAVİSİ.....	25
2.2.3 CERRAHİ TEDAVİ.....	25
<b>3.MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>30</b>
3.1 İstatistiksel İncelemeler:.....	33
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>34</b>
4.1 Laboratuvar Bulguları:.....	35
4.2 Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	35
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>49</b>
<b>6.ÖZET</b> .....	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>57</b>

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

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

Bir immün sistem hastalığı olan romatoid artritte gerek hastalığın kendisi, gerekse tedavide kullanılan ajanların yan etkisine bağlı olarak hemen hemen her organda hasar oluşabilmektedir. Romatoid artritte kalp tutulumu nisbeten sıktır. Perikardiyal effüzyon, kapak bozuklukları ve ritim bozuklukları oluşturabildiği başlıca kardiyak bulgulardır.

Biz bu çalışmamızda, romatoid artritte kardiyak tutulumu, konvansiyonel ve doku doppler bulguları açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Burada romatoid artrit ile ilgili bilgi verildikten sonra, 48 tane romatoid artrit ve 22 tane de kontrol grubu fizik muayene, laboratuvar, radyolojik tetkikler, elektrokardiyografi(EKG), ekokardiyografi(EKO) bulgularıyla değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit bütün dünyada genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1' ini etkileyen, en sık rastlanan inflamatuvar artrit (1). Esas olarak periferik eklemlerin simetrik enflamasyonu ile karakterize, ancak diğer doku ve organları da kronik ve progressif olarak tutabilen bir hastalıktır.

Litaretürde, ilk olarak 1859 da Garrod tarafından tanımlanmıştır (2,3). İlk sınıflandırma ise 1958'de Amerikan Romatizmal Birliği(A.R.A) tarafından yapılmıştır (3,4). Bayanlarda yaklaşık iki kat daha fazla görülür. En sık 40-50 yaşlarında başlar. Kış aylarında daha fazla görülür (4,5). Çin'de görülme oranı yüzde 0,3 iken, Kuzey Amerika'daki Kızılderililerde yüzde 5'dir (6).

#### 2.1.1 ETYOLOJİ

Romatoid artritin etyolojisi halen bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

**Genetik Etkenler:** Monozigot ikizlerden biri hastalığa yakalandığında, diğerinde de görülme oranı yüzde 30 ile 50 arasındadır, kıyaslama yapılırsa genel toplumda bu oran yüzde 1'dir. Çift yumurta ikizlerinde ise bu oran yüzde 5 civarındadır (7).

Klas II MHC alellerinden HLA-DR4 RA'lı hastaların yüzde 70'inde bulunurken kontrollerde bu oran yüzde 30'dur. Romatoid artrite yatkınlık ve şiddet DR lokuslarının alfa zincirlerinin değişken bölgesindeki 70'den 74'e kadar olan amino asitlerle ilişkilidir (8).

HLADR2, HLADR5, HLADR7 gibi belirli HLADR allalleri romatoid artrit gelişimine karşı koruyucu olabilmektedir. HLADQ allelleri ise RA ya yatkınlığı arttırmaktadır (9).

**Cinsiyet:** Çoğu çalışmada kadın erkek oranı 2-3'e 1'dir. Asya Hintlilerinde oran 9:1, beyaz ırkta 2:1'dir (10).

Gebelik ilk trimesterde hastalık sıklıkla remisyona girmektedir, doğumdan sonra yüzde 90'ında alevlenir. Gebelikteki korunmanın mekanizması belli değildir (11).

**Enfeksiyon Ajanlar:** RA'nın genetik olarak yatkın bir kişide enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği düşünülmüştür. Mikoplazma, Epsitein-Barr virüs(EBV), sitomegalo virüs(CMV), parvovirüs ve rubella virüs gibi bir dizi ajan, hastalık için neden olarak gösterilmiş, ancak ikna edici kanıtlar ortaya konulmamıştır. Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu, mikrobiyal yapıların sinovyal dokularda birikerek kronik inflamasyon oluşturması, mikroorganizmanın yada mikroorganizmaya yanıtın eklem bütünlüğünü bozarak immun yanıt oluşturması olasılıklar arasındadır. Bir diğer olasılık mikroorganizmanın moleküler benzerliğinden dolayı eklem içinde çapraz reaksiyon veren belirteçlerin eksprese edilmesiyle oluşan mekanizmadır (9).

**Oto- İmmünite:** Romatoid artritte otoantijenlere karşı gelişen duyarlılık olayın başlangıcını oluşturur. Üzerinde en çok durulan otoantijenler değişikliğe uğramış immünoglobulinlerdir. RF'nin bir otoantikör olarak tanımlanması ve karakterinin belirlenmesi, otoimmünitenin RA'da rol oynadığına ait ilk direkt kanıttır. RF'nin yapımı RA'nın başlangıcından yıllar önce olur. Bazı hastalar başlangıçta seronegatif iken, seropozitif hale dönüşebilir (12). RF pozitif hastalarda kinik seyir daha ağırdır. IgG RF büyük miktarlarda romatoid artrit sinoviyal dokusunda üretir ve kendisiyle ilgili kompleksler oluşturur. RF'nin filojistik özelliklerinin sinovyal inflamasyonu başlattığına veya şiddetlendirdiğine yönelik açık kanıt vardır (13). RF üretimini zorlayan güç tam bilinmiyor fakat sonuçta RA sinoviyal sıvısında spontan olarak RF salgılayan farklılaşmış plazma hücreleri bulunur (14). IgG'nin nasıl immünojenik hale geldiği açık değildir. IgG ve IgM RF'ler en yüksek miktarda bulunurken eklem dışı belirtileri olanlarda IgE RF gösterilmiştir. RA'daki RF'ler paraproteinler yönünden farklıdırlar (15).

RA'lı hastaların serumlarında denatüre olmuş tip II kollojene karşı yüksek titrede antikor tespit edilmiştir. Bu kollojen bağ dokusunun yıkımından sonra immünojen hale geliyor (16).

RA'da bir kartilaj komponenti olan glikoprotein(gp) 39 otoantijen olarak kabul edilmiştir. Hastaların çok azında tanımlanabilmesine karşın anti gp 39 antikorları RA için oldukça spesifiktir (17).

RA'lı hastaların çoğunda sitrüllin içeren proteinlere karşı antikorlar (anti CCP) saptanır. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastaların yüzde 90'ından fazlasında bu antikorlar saptanmıştır (18). Patojenik rolleri kesin olmamakla birlikte, erken RA ile bazı RA'ların prelinik evrelerinde üretilirler. Erken dönemde progressif eklem hasarı riski olan RA'lı hastaların belirlenmesinde değerlidir.

***Diğer faktörler:*** RA'lı hastaların çok azında glukoz -6- fosfat izomeraza karşı oluşan antikorlar artrit tablosuna yol açmıştır, ancak bu durum RA için spesifik değildir (19).

RA'lı hastaların yaklaşık yüzde 60'ında ağır zincir bağlayıcı proteinlere(Bip) karşı otoantikorlar tespit edilmiştir, ki bunların spesifitesi yüzde 90'nın üzerindedir (20).

Isı -şok proteinler(HSP'ler) strese cevap olarak her türlü hücre tarafından üretilir. Mycobacterium tuberculosisin bazı HSP'leri ile insan HSP'lerin pek çok benzer yönü vardır. Bazı RA'lı hastaların sinoviyal sıvısında mikobakteriyel HSB'lere karşı artmış düzeyde antikorlar vardır (21).

Etyolojide çevresel faktörlerden RA gelişimi ile ilişkili olduğu ispatlanan tek faktör sigara içilmesidir (9). Bizim çalışmamızda da sigara ile RF pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı. Gut, şizofreni ve alkol tüketiminin ise RA insidansını azalttığı tespit edilmiştir (10).

## 2.1.2 PATOLOJİ VE PATOGENEZ

RA'da sinoviyal membran patolojinin primer yerleşme yeridir. Mikrovasküler hasar ve sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artış romatoid sinovitdeki en erken lezyondur. Bu yanıtı sebep olan uyarının özellikleri bilinmemektedir. Sonuçta sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısında artış ile birlikte, mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu görülmektedir. Klinik bulgular başlamadan önce, perivasküler infiltratta miyeloid hücreler baskındır. Semptomatik dönemde ise T hücreleri de bulunur. İlerleyen süreçte sinoviyum eklem boşluğuna villöz uzantılar oluşturur. Romatoid sinoviyumun endotelial hücreleri bu süreçte kullanılan çok miktarda değişik adezyon molekülleri eksprese ederler. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositleridir. B hücreleri ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu da görülür. Sinoviyal dokuda immünkomplekslerin lokal olarak oluşmasına yol açan hem poliklonal immünglobulin, hem de romatoid faktör otoantikorları üretilir.

Sinoviyal dokuya karşı gelişen antikorlar da inflamasyona katkıda bulunur. Sinoviyal dokuda ayrıca aktive mast hücre sayısında da artış olur. RA'deki sinoviyal fibroblastlar, kollojenaz ve katepsinler gibi eklem matriks yapılarını bozabilen enzimler üretirler. Osteoklastlar kemik erozyonunun olduğu bölgelerde daha belirgindir.

Sonuçta sinoviyumda aktive lenfositler, makrofaj ve fibroblastlardan salınan bu lokal sitokin ve kimokinler RA'nın pek çok patolojik ve klinik bulgusuna yol açar. Ek olarak TGF- $\beta$  gibi inflamasyonu yavaşlatan lokal faktörler de üretilir. Bu bulgular orijinal başlatıcı bir uyarı belirlenmemiş olsa da, RA oluşumunun immunolojik bir olay olduğunu göstermektedir. Yaygın görüşe göre inflamatuvar süreç T hücreleri tarafından yürütülmektedir, T hücre aktivasyonunun inhibe edilmesiyle hastalığın iyileşmesi, ayrıca benzer olmayan bulgular olsa da HIV ile enfekte olan yerleşmiş RA'lı hastalarda iyileşme olduğu bildirilmiştir. Romatoid sinoviyumdaki CD4<sup>+</sup> hücreler, baskın olarak proinflamatuvar sitokin olan interferon(IFN)-gama üreten TH-1 benzeri hücrelere farklılaşmaktadırlar ve antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-4'ü üreten TH-2'ye farklılaşma yetersiz olmaktadır. IFN- gama'nın devamlı salınması, makrofajları aktive ederek IL-1, TNF-alfa ve HLA moleküllerinin artışına yol açmaktadır. T hücreleri aynı zamanda B

hücreleri stimüle ederek antikor oluşturan plazma hücrelerine dönüştürmektedir. Komplemanların da aktive olmasıyla inflamatuvar süreci alevlendiren immünkompleksler oluşmaktadır.

T hücrelerinin sürekli aktive edilmesi; sürekli bir dış uyarana mı; yoksa değişik otoantijenlerden mi; yada ikisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Sonuçta romatoid inflamasyon, T lenfosit hücrelerinin sinovyum kaynaklı antijenlerle sürekli uyarılmasını yansıtmaktadır. Sinovyal sıvı eksudatif karakterdedir ve polimorfonükleer hücreler daha fazladır, sinovyal sıvıdaki akut inflamatuvar süreç, sinovyal dokudaki kronik inflamasyonun önüne geçmektedir.

Romatoid artritte oluşan kemik ve kıkırdak yıkımının kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Sinovyal sıvı kıkırdağı potansiyel olarak yıkılabilecek bir çok enzim içerdiği halde, yıkımın çoğu inflamasyonla sinovyumun yada pannusun komşuluğunda olur ve eklem kıkırdağını kaplayacak şekilde yayılır. Bu vasküler granülasyon dokusu(pannus), fibroblastlardan, küçük kan damarlarından ve çok sayıda mononükleer hücrelerden oluşur. Ayrıca doku hasarını kolaylaştırabilecek kollajenaz ve stromelisin gibi büyük miktarda yıkıcı enzimler üretir. IL-1 ve TNF pannus hücrelerini uyararak kollajenaz ve diğer nötral proteazların üretilmesinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Sonuçta bu iki stokin osteoklastların lokal kemik rezorbisyonu bölgesinde toplanmalarını stimüle eder.

RA'nın sistemik bulgularına sinovyumdan inflamatuvar efektör moleküllerin salınımı yol açmaktadır. Bunlar, halsizlik, yorgunluk ve yüksek serum akut faz reaktanları gibi RA bulgularının çoğuna neden olan IL-1, TNF ve IL-6 dır. Bunlardan TNF nin oldukça önemli rolü vardır. Bu, TNF blokerlerinin uygulanmasıyla belirtilerin iyileşmesiyle gösterilmiştir. Ek olarak, sinovyum içinde üretilen ve dolaşıma katılan immünkompleksler, sistemik vaskülit gibi hastalığın diğer özelliklerine neden olabilmektedir (9)

### 2.1.3 ROMATOİD ARTRİTTE KLİNİK BULGULAR

RA kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülür. RA' da beklenen yaşam ömrü 3-8 yıl azalmıştır ( 22). En sık 35-50 yaşlarda başlar.

**Başlangıç:** Hastaların yaklaşık üçte ikisinde, sinovit belirgin hale gelene kadar sinsi olarak halsizlik, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük ve hafif kas iskelet sistemi belirtileri olur. Bu dönem aylarca devam edebilir ve tanıyı güçleştirir (9). Yüzde 10 hastada ise yıllarca devam eden palindromik romatizma tablosunun ardından kronik hastalık tablosu gelişir (23).

Hastaların yaklaşık yüzde 10'unda ise başlangıç akuttur; poliartrit, ateş, lenfadenopati ve splenomegaliyi içeren bir tablo vardır (9).

Klasik tutulum; sabah sertliği ve küçük eklemlerin simetrik tutulumudur. 60 yaş ve üzerinde geç başlangıçlı RA'da büyük eklemlerin asimetrik ve ani tutulumu olur ve bunlarda kadın-erkek oranı eşittir. İlk olarak tutulan eklemler parmak eklemleri %40, omuz %20, ayak eklemi %20 ve el bilek eklemi %15 olarak bildirilmiştir (24).

**Klinik seyir:** Başlangıç şekli ne olursa olsun klinik seyir çok değişkenlik gösterebilir. Kısa aktif klinik ataklar, uzun progressif aktif ataklar şeklinde seyredebilir, şiddeti hafif veya ağır olabilir (25). Hastanın ileride prognozunun kötü olacağını gösteren parametreler arasında; şiddetli poliartiküler tutulum, romatoid faktör pozitifliği, beraberinde kardiyovasküler veya diğer sistemik problemlerin olmasıdır (26).

Klinik seyirde Amerika Romatizma Derneğinin belirlediği remisyon kriterleri kayıtlarda belirtilmelidir, yine seyirde progresyonu en iyi şekilde gösteren Health Assesment Questionnarie (HAQ) skoru kullanılmalıdır (27). Hastalığın erken evrelerinde elin tamamında görülen şişlik boksör eldiveni görünümü oluşturabilir (28,29). Distal radioulnar eklemi bir arada tutan fibroz ligament sinovit sonucu zayıflarsa, ulna dorsal yöne, hareket ederek belirgin hale gelir, buna kaput ulna sendromu adı verilir (30).

### **Romatoid artritte eklem tutulumu**

En sık tutulan eklemler; el bilekleri, metakarpofalangial eklemler(MKF), proksimal interfalangial eklemler(PİF), ayak bileği, metatarsofalangial eklem(MTF), diz, omuz, kalça ve dirsek eklemleridir. Distal interfalangial eklemler(DİF) genellikle tutulmaz. Sinovit el ve ayak eklemlerinde simetrik olarak izlenir.

*El* : RA'nın en sık ve en karakteristik değişiklikleri ellerde meydana gelir. PİF ,MKF, el bilek ve ulna başında ağırlı şişlikler izlenir. Flexor tendonlarda daha sık olmak üzere tenosinovit, interosseal kaslarda atrofi izlenir. En sık bulgu el bilek ekleminin extansiyon, parmakların flexiyon yönünde kısıtlanmasıdır. Median sinirin karpal tunnel içinde sıkışması ile tenar atrofi gelişebilir. MKF ve PİF eklemlerde sınırlı şişlik görülebilirse de hastalığın erken evrelerinde elin tamamında görülen şişlik 'boksör eldiveni' görünümü oluşturabilir (28,29)

*Mkf*: İleri evrelerde geri dönüşsüz doku hasarı meydana gelmesi ile 2 ve 5. parmakta başlayan ulnar deviasyon, distal radioulnar eklemden gevşeme ile birlikte ulna başında dorsale doğru protrüzyon, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri izlenir. Ulnar kollateral bağlar radially göre daha kısadır, dolayısıyla radialde gevşeme ulnar düzleme göre daha belirgindir. Eldeki kavramanın kuvveti ile ulnar deviasyon meydana gelir. Ulnar deviasyonu kompanse edebilmek için el bilekte radyal deviasyon meydana gelir (31). Bunun dışında el parmaklarında çeşitli deformiteler meydana gelir. Bunlar arasında düğme iliği(boutonniere) deformitesi; MKF ve DIF de hiper extansiyon, PIF de flexsiyon deformitesidir. Kuğu boynu(swan neck) deformitesi; MKF ve DIF de flexiyon, PİF de hiperextansiyon deformitesidir. El baş parmağında Z deformitesi görülebilir; MKF de flexsiyon, İF eklemden hiperextansiyon oluşur.

*Flexor tendon tutulumu*: Tendonlar da sinovyal kılıf ile kaplıdır ve inflamasyonlarına tenosinovit denir. Eğer bir parmağın aktif flexsiyon hareket açıklığı pasifden az ise tenosinovitten söz edilebilir.

Tetik parmak flexor tenosinovite bağlı olarak sık görülür. Çoğunlukla kılıf içindeki romatoid nodüle bağlı gelişir. Flexor tendonlarda rüptür izlenebilir. En sık

rüptüre olan tendon flexor pollicis longusdur. Şiddetli flexor tenosinovitte median sinir sıkışabilir, el bileğinin volar yüzünde ağrı, parmaklarda uyuşukluk, ileri durumda tenar atrofi ve kas güçsüzlüğü izlenir (31,23).

**Ekstansör tendon tutulumu:** Ektansör retinakulum altında, el bilek eklemi üzerinde şişlik ile kendisini gösterir. Hasta el bileğini extansiyona getirince ağrı ve şişlikte belirginleşme oluşur. İlerleyen erozyon tendonda rüptüre yol açabilir, aktif parmak extansiyonu kaybolur.

**Dirsek:** RA hastalarının yarısında dirsek tutulur ve bunların yüzde 10-20'sinde ciddi problem yapar. İlk olarak extansiyon kısıtlılığı oluşur, ancak hastanın yaşam aktivitesinde genellikle problem oluşturmaz (32). Eklemde medialindeki hasar ulnar sinirin tuzak nöropatisine neden olabilir. Lateralin hasarlanması ile radyal sinirin posterior interosseöz dalında tuzak nöropatisi oluşabilir. Romatoid dirsek tutulumunda olekranon bursiti de gözlenebilir. Bursitin rüptüründe ön kolda diffüz ödem oluşabilir (33).

**Omuz:** Özellikle ileri yaş başlangıçlı RA'lı hastalarda tutulur (24). Eklemde aşırı derecede destrüktif değişiklikler meydana gelene kadar omuz şikayeti olmayabilir, çünkü el, el bilek ve dirseklerin yardımıyla aktivitelerini devam ettirebilir.

Erozyonlar hem humerus başında, hemde glenoid çukurda izlenir. Subakromial bursit de gelişebilir. Sinovitte eklem hareket açıklıkları kısıtlanır. Rotator kılıfta inflamasyon oluşabilir ve humerus superiora doğru yer değiştirebilir.

**Ayak:** Yüzde 10 hastada ilk erozyonlar MTF eklemlerde izlenir (34). Subtalar ve talonaviküler eklemler sık tutulur, ancak değerlendirmede çoğunlukla gözardı edilir. Subtalar dislokasyon gelişebilir, buna sekonder peroneal kaslarda spazm gelişir, bu da sonuçta valgus deformitesine yol açar. Kalkaneus lateral malleole dayanır. İleri dönemde eklemde füzyon oluşur. Retrokalkaneal ve subaşiller bursitler oluşabilir. Aşil tendon rüptürü gelişebilir.

MTF eklemlerin sinoviti sonucu hastalar topuk üzerinde yürürler ve buna sekonder extensor digitorum longusun etkisiyle çekiç parmak deformitesi gelişir. Kadınlarda halluks valgus deformitesi sık görülür. Tibiotalar eklem daha az tutulur ve çok fazla fonksiyon kaybına yol açmaz (35).

**Diz:** İlerlemiş RA'larda yüzde 80 oranında dizler tutulur. Şişlik ve effüzyon mevcuttur. Erken bulgular extansiyon kısıtlılığı ve kuadriseps atrofisidir. Effüzyonun artması ile eklemle ilişkili bursalarda distansiyon-baker kisti oluşabilir, bu kist rüptüre olabilir ve derin ven trombozu ile karışabilir. Kıkırdak kaybı sonucu dizde valgus deformitesi artar. Tibiada posterior subluksasyon gelişebilir.

**Kalça:** Daha az sıklıkta tutulan bir eklemdir. Rotasyon ve abdüksiyon kısıtlılığı oluşur. Addüktör kontraktürü sonucu fonksiyonel kısalık oluşur. Progressif seyirli RA'da kalça tutulumu daha sıktır (36).

**Vertebra:** RA'da C1-C2 en sık tutulan bölgedir. Atlasın transvers bağı ve odontoidin arka kısmı arasında sinovyal bir eklem vardır. Bu eklemdaki inflamasyon nedeniyle denste erozyonlar, trasvers bağda da zayıflık meydana gelir. Transvers bağ C1'in C2 üzerine kaymasını engeller (37). Odontoid çıkıntı ve atlas arasındaki mesafe normalde 3mm veya daha azdır. Mesafe artarsa subluksasyondan bahsedilir. Mesafe 10mm'yi aşarsa spinal kordu zedeler. Şidetli RA bulguları olan hastaların yüzde 30'unda subluksasyon görülebilir (38). En erken ve en sık semptomu başın içine doğru yayılan ağrıdır. Diğer semptomlar parastezi, el fonksiyonlarının birden bire bozulması, duyu kaybı, anormal yürüyüş ve üriner retansiyon veya inkontinansdır (39). RA'da torakal ve lomber bölge tutulumu çok nadirdir.

**Temporomandibular eklem:** Eklem palpasyonunda hassasiyet ve hareket ile ağrı mevcuttur. Eklemdede radyolojik olarak erozyonlar ve kistik değişiklikler izlenir. Tutulum, klinik ve laboratuvar aktivasyon bulguları ile koreledir (40).

RA'da eklem tutulumları sonucu gelişebilecek deformiteler ve fonksiyon bozuklukları Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1**

**Romatoid artritte stabilite bozuklukları ve deformiteler ( 41)**

<b>Yeri</b>	<b>adı</b>	<b>bozukluk</b>
DİF eklemleri	Çekiç parmak	Dif fleksiyonu
PİF ve DİF eklemler	Butouniere def. Swan-neck def.	Pif fleks. DİF. ekstans Pif ekst. Dif fleks.
MKF eklemler		Ulnar deviasyon. Volar subluksasyon
<b>El bileği</b>		
Distal radio-ulnar eklem	Kaput ulna	Subluksasyon/dislokasyon
Radio-karpal eklem		Radial deviasyon Ulnar translokasyon
İnterkarpal eklemler	Distal ara segment Instabilitesi	Lunata dorsifleks. scafofid volar fleks.
	Volar ara segment Instabilitesi	lunata volar flks. scafofid dorsifleks.
<b>Kalça</b>	Protrusio asetabuli	Asetebulum medial duvarı ile ilioiskial hattın erkeklerde >3 mm, kadınlarda >6mm
<b>Diz</b>	Genu varus Genu valgus	Tibianın içe doğru deviasyonu Tibianın dışa doğru deviasyonu
<b>Ayak</b>		
1.MTF eklemler	Halluks valgus	1.MTF lat. Deviasyonu
MTF eklemler		lat.Devias.(1-4.MTF eklemler) hiperekstansiyon dorsal subluksasyon
PİF ve DİF eklemler		Hiperfleksiyon
<b>Servikal omurga:</b>		
Atlanto-aksiyal eklem	Atlanto-aksiyal subluksasyon	Atlanto-odontoid aralığın>3mm olması.
	Vertikalatlanto aksiyal subluksasyon	Odontoidin üste doğru yer değiştirmesi

## **Romatoid Artritte Sistemik Tutulum**

Romatoid artritte eklem tutulumu ön planda olmasına rağmen hemen hemen her organ sistemini ilgilendiren tutulum yapabilir ve artrit kliniği başlamadan önce yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir. Seropozitif, sistemik bulguları olan hastaların yaşam süreleri sağlam kişilere göre kısalmıştır (42,43).

**Romatoid nodüller:** Hastaların yüzde 20- 30'unda görülür. En sık dirsekte olekranon üzerinde, ön kol ektansör yüzde ve cildin basınca maruz kalan yerlerinde yerleşir. Plevra ve meninksler gibi bölgelerde de yerleşebilirler. Nodüller büyüklük ve kıvam açısından farklılık gösterirler. Nodüller histolojik olarak merkezde kollojen fibrilleri, kollojen olmayan filamentleri ve hücre kalıntıları içeren nekrotik mateyalden; HLA-DR antijenleri eksprese eden, palizat oluşturan makrofajları içeren orta tabakadan ve granülasyon dokusu içeren dış tabakadan oluşurlar (9).

Çoğunlukla seropozitif, progressif ve hastalık aktivitesi belirgin olan hastalarda görülürler. Tedavi ile nodüllerde gerileme olabilir. Metotreksat ile hastalık aktivitesi baskılsa bile nodül sayısında artış görülebilir (44).

**Akciğer tutulumu:** Plörit en sık rastlanan akciğer tutulumudur ve çoğunlukla asemptomatiktir. Romatoid plevral effüzyonlar eksuda karakterindedir. Plevral sıvıda RF pozitifdir. Plevral effüzyonlar ve plörezi spontan olarak gerileyebilir. Fibrozise sebep olabilir (45,46). Perikardit ile birlikte olan plörit yaşlı erkek hastalarda görülür. Seropozitif hastalarda parankim yapıda görülen nodüller çoğunlukla asemptomatiktir. Kavitasyon oluşturarak plevral effüzyonlara ve bronkopulmoner fistüllere yol açabilirler. Pulmoner nodüllerle birlikte pnömokoniozisin görülmesine Caplan Sendromu adı verilir. Hastalar kömür tozu, asbest ve silikaya maruz kalmışlardır. Çapları 1cm'den büyük çok sayıda nodül izlenir (47).

Eklem hastalığını takiben ciddi diffüz interstisiyel fibrosis ve alveolit tabloları görülebilir. Daha çok seropozitif erkek hastalarda görülür. Histolojik olarak lenfositik alveolit, nötrofillerden oluşan inflamasyon ve yaygın fibrosis vardır. Pulmoner fibroziste prognoz hastanın HLA grubuna(DR3, DR1, B40 pozitiflerde fazla), sigara öyküsüne ve alfa 1 antitripsin fenotipine bağlı olarak değişebilir (48).

Bronşiolitis obliterans pnömonisi genelde prognozu iyi olan ve steroidlere iyi yanıt veren bir pulmoner tutulum tipidir.

Pulmoner hipertansiyon önceden kabul edilenden daha sık görülür. Ekokardiyografiler RA'lı hastaların yüzde 30'dan fazlasında hafif pulmoner hipertansiyon bulunabileceğini göstermektedir. Hastaların çoğu asemptomatiktir (49). İlaçlara bağlı pulmoner yan etkiler de oluşabilmektedir(özellikle metotreksat ve leflunomid).

**Kardiyak tutulum:** Romatoid sürece bağlı olan belirgin kalp hastalığı nadirdir, ama olguların yüzde 50'sinde otopside asemptomatik perikarditin kanıtları saptanmıştır(9). Seropozitif ve nodülleri olan hastalarda görülme sıklığı artar. Romatoid artrit aktivitesinin baskılanması ile perikardit tablosu da geriler (50). Erkek hastalarda konjestif kalp yetmezliği görülme riski normal popülasyona göre daha siktir.

**Vaskülit:** Romatoid vaskülitte patolojik bulgu panarteritistir. Damar duvarının tüm tabakaları mononükleer hücrelerle infiltridir. Parmakların obliteratif endarteritisi vaskülitin en sık karşılaşılan görünümüdür. Bu damarlarda immunkompleks birikimi gösterilebilir (51). Vaskülit, şiddetli deforme edici artriti ve yüksek titrede RF'si olan hastalar dışında aktif değildir (52). Vaskülit RA'lı hastaların yüzde 1'den azında oluşur.

**Kas tutulumu:** Hemen hemen tüm romatoid artritli hastalarda eklem inflamasyonuna sekonder bir miktar kas atrofisi izlenir. Hafif sinovitis ve bununla orantılı olmayan yüksek sedimantasyon hızı olan hastalarda aktif miyozitisten şüphelenilmelidir (53).

Kas atrofisi en sık kuadriseps femoris ve el interosseöz kaslarında görülür (54).

**Kemik tutulumu:** RA'da başlangıçta hızlı kemik kaybı olmasına rağmen, gelecek on yıldaki kemik kaybı, tedavi edilmese bile beklenenden az bulunmuştur (55). Ancak RA'da glukokortikoidlerle ilişkili veya glukokortikoidlerden bağımsız

olarak yaygın osteoporoz gelişebilir. Dolayısıyla uzun kemiklerde stres kırıklarının insidansı yüksek bulunmuştur (56). Fibula, kırıkların en sık görüldüğü bölgedir. İnce yapılı yaşlı RA'lı hastada travma olmaksızın akut bacak ağrısı stress kırığını düşündürmelidir.

**Deri:** RA'da en iyi bilinen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir. Palmar eritem siktir, ancak Raynaud fenomeni nadirdir. Artrite bağlı cilt lezyonları görülebilir.

**Göz tutulumu:** Romatoid artrit hastaların yüzde 1'inden azında gözü tutar. Episkleritis, skleritis veya her ikisi etkilenen bireylerde sıklıkla uzun süreli hastalık ve nodüller vardır (9). Episklerit; nodüler veya diffüz olabilir, akut olarak gözde kızarıklık ve yanma meydana gelir ancak görme kaybı olmaz, sklerite göre daha selimdir ve haftalar içinde geriler. Skleritte ise şiddetli oküler ağrı ve koyu kırmızı renk değişikliğine neden olur, akıntı yoktur. Lokalize veya yaygın olabilir. Sklera veya tabakasına doğru granülatöz olarak rezorbe olabilir ve skleromalazi performans olarak adlandırılır. Tedavide kullanılan streoidler glokom ve katarakta, klorokin ise keratopati ve retinopatiye neden olabilir.

**Nörolojik tutulum:** En sık rastlanan nörolojik komplikasyon sinovyal hipertrofiye bağlı tuzak nöropatileridir. En sık görüleni karpal tünel sendromudur. Atlanto aksiyal eklem tutulumuna bağlı olarak servikal miyelopati görülebilir (38).

Santral sinir sistemi tutulumu olarak dura ve koroid plexusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir. Ekstradural yerleşimli nodüller sinir kökü kompresyonuna veya myelopatiye sebep olabilir (44).

**Kanser:** Özellikle lenfoma açısından belirgin risk artışı vardır (57). Gastrointestinal sistem kanserleri açısından ise istisna söz konusu olup RA' da risk azalmıştır (58).

**Renal hastalık:** Böbrekler RA'da direkt olarak nadiren tutulur. Daha çok indirek olarak, uygulanan tedavilerden etkilenirler. Nadiren yaygın vaskülitisi olan RA'lı hastalarda fokal nekrotizan glomerulonefritis görülebilir (1).

**Amiloidoz:** Uzun süreli aktif hastalığı olan hastalarda sekonder amiloidoz gelişebilir. Amiloid gelişimi için genetik yatkınlık saptanmamıştır. Üremi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile kendini gösterir. Hastalarda 5 yıllık survey yüzde 70-93 arasında değişir (23).

**Hematolojik bozukluk:** RA'da görülen aneminin pekçok sebebi vardır. Kronik hastalık anemisi olup normokrom normositerdir. Etkin olmayan bir eritropoezis vardır, RA remisyona girdiğinde durum normale dönecektir. Eozinofili ve trombositosis sıklıkla RA'ya eşlik eder. Şiddetli seropozitifli hastaların yüzde 40'ında eozinofili gözlenmiştir (59).

Hastalık aktivitesi ve eklem dışı tutulum ile trombositoz arasında da ilişki vardır (60).

### **Felty Sendromu**

Romatoid artrit ile birlikte lenfopeni ve splenomegalinin birlikte olduğu bir klinik tablodur. Uzun süreli ve ağırsif seyirli hastalarda daha sık görülür. Bakteriyel enfeksiyonlarda sık görülür (23).

## **2.1.4 ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUVAR BULGULARI**

Romatoid artrite özgü bir laboratuvar bulgu yoktur, ama laboratuvar bulguları tanı koyma, prognoz ve uygulanacak tedavide yol göstericidir.

IgG'nin FC kısmı ile reaksiyona giren otoantikörler olan romatoid faktörler hastaların üçte ikisinden fazlasında saptanmaktadır (9). Yaygın kullanılan testlerle daha çok IgM romatoid faktör saptanmaktadır.

RF sağlıklı kişilerin % 5'inde bulunur. RF'nin sıklığı yaşla artar. 65 yaş üzerindeki kişilerde % 10 -20 pozitifdir. RF RA için spesifik değildir, fakat RF'si yüksek olanlarda hastalığın seyri daha şiddetli ve ilerleyicidir (9).

RA'lı hastaların çoğunda sitrüllin içeren proteinlere karşı antikörler(anti CCP) saptanır. Anti-CCP'nin sensitivitesi RF'ye benzemektedir, ancak spesifitesi

daha yüksektir. Bu test erken dönemde progressif eklem hasarı riski olan RA'lı hastaların belirlenmesinde değerlidir (9). RA'lı hastalarda ayrıca fillagrin, kalpastatin ve spiliceosome komponentlerine(RA-33) karşı otoantikorlar gibi çok sayıda antikor bulunur.

Aktif RA'da sıklıkla normokrom normositer anemi görülür. Genel olarak anemi ve trombositoz hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Eozinofili ise genellikle şiddetli sistemik tutulumu gösterir (9). Sedimantasyon hızındaki artış hastalık aktivitesi ile doğru orantılıdır. Aktif hastaların yüzde 5'inde sedimantasyon normal bulunur (61). C-Reaktif proteinin yarılanma ömrü çok kısadır, inflamasyonla birlikte hızla konsantrasyonu yükselir ve inflamasyon geriledikten sonra hızla konsantrasyonu normale döner. Artmış CRP erozif hastalığa işaret eder (61).

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) vaskülitin eklendiği klinik durumların tanı ve tedavisinin takibi için yararlıdır (23).

RA'daki sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit varlığını doğrulamada yararlıdır, ancak bulgulardan hiçbiri spesifik değildir. Sıvı genellikle bulanıktır. Beyaz küre 5000- 50000/ µl arasında değişir, polimorfonükleer lökositler baskındır (9).

### **2.1.5 ROMATOİD ARTRİTE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Direkt grafiler hastalık tanısında ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde dekalsifikasyon ile birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. İlerleyen inflamasyon ile eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve erozif değişiklikler, subluksasyon ve eklemde ankiloz izlenebilir. Erozyonun ilk görüldüğü yerler, 2. ve 3. metakarp başlarının radial yüzü ile 3. PİF eklemi radyal ve ulnar yüzüdür (62). Hastanın takibi açısından düzenli direkt grafi ile değerlendirme yapmak gereklidir.

Direkt grafiler erken erozyonların izlenmesinde yetersizdir. MRI diğer radyolojik yöntemlere göre daha üstün kontrast rezolüsyon sağlama özelliğine sahiptir. Sinovitin değerlendirmesinde gadoliniumdietilen triaminepentasidik asit(Gd-DTPA) maddesi kullanılarak kontrastı daha belirgin hale getirmektedir. Gd- DTPA ile MRI bulgularının mikroskopik sinovit bulguları ile korele olduğu saptanmıştır. Ortalama 4 aydır RA tanısı alan hastalarda direkt grafilerde yüzde 15 oranında

erozyon saptanırken, MRI ile bu oranın yüzde 45 olduğu bildirilmiştir. MRI tedavinin takibinde de değerlidir (63,64).

Yapılan klinik çalışmalarda ultrasonografinin erozyonların tespit edilmesinde direkt grafiye göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (65).

Sintigrafi de tanı ve tedavide kullanılabilir. S

### **2.1.6 TANI**

Romatoid artrit tanısı için spesifik bir test yoktur. Tanısı halen klinik olarak konan bir hastalıktır. Tanı kriterleri 1987'de Amerika Romatoloji Cemiyeti(ACR) tarafından yeniden gözden geçirilmiş olup, tablo 2'de gösterilmiştir. Romatoid artrit tanısı için, yedi kriterden en az dördünün pozitif olması ve birden dörde kadar olan kriterlerin en az altı hafta görülmesi gerekir.

## **ROMATOİD ARTRİTTE KÖTÜ PROGNOZ KRİTERLERİ**

1. Eklemlerin çok sayıda tutulması ve büyük eklemlerin olaya katılması.
2. Ekstra- artiküler tutulumun olması.
3. Subkutan nodüllerin olması.
4. Erken fonksiyon kapasitesinin bozulması.
5. RF'ün yüksek titrede olması.
6. Israrlı aktif enflamasyonların olması.

### **2.1.7 MORTALİTE**

RA'in öldürücü olmayan fakat sakat bırakıcı bir hastalık olduğu bilinmekle beraber son yapılan çalışmalarda hastalığın erkeklerde ortalama yaşam süresini 6 yıl, kadınlarda ise 12 yıl kısalttığı saptanmıştır. Ayrıca eskiden sanıldığından çok daha fazla olarak, vakaların %20-50'sinin hastalığın direkt etkisi yada ilaçlara bağlı komplikasyonlar nedeni ile öldüğü gösterilmiş ve bu nedenle RA malign hastalıklarla bir tutulmuştur. Mortalite fonksiyonel kısıtlaması olanlarda da daha erken ve sıktır (54).

**Tablo 2: ROMATOİD ARTRİTTE TANI KRİTERLERİ**

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

## **2.2 ROMATOİD ARTRİTİN TEDAVİSİ**

Romatoid artrit tedavisinde amaç; ağrı ve inflamasyonun azaltılması, eklem yapılarının ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir.

RA'nın etyolojisi tam bilinmediğinden patogeneizde tam olarak açığa çıkarılmamıştır. Tedavide kullanılan ajanların pek çoğunun etki mekanizması tam bilinmemektedir ve tedavide büyük oranda ampirik kalmaktadır. Uygulanan çeşitli tedaviler, yakınmaları iyileştirmek ve eklem yapılarında ilerleyici hasarı önlemek umuduyla, inflamatuvar yada immünolojik sürecin nonspesifik olarak baskılanmasına yöneliktir (9).

RA tedavisinin başarılı olabilmesi için hasta ve ailesinin eğitimi, tedavinin temelini oluşturur. Hastalarda fonksiyonel olduğu kadar psikososyal bozukluklara da rastlanmaktadır. RA'nın belirtilerini hafifletmede bir çok fizik tedavi yöntemi yardımcı olmaktadır.

Akut dönemde; en yararlı olan durum eklemlerin fonksiyonel konumda istirahatıdır. İstirahat splinti deformite oluşmasını engeller ve sinovyal iskemik nekroz ihtimalini azaltır. Akut dönemde statik izometrik egzersizler yaptırılır.

Artrit ve tenosivitte uygulanan soğuk enflamasyonu ve ağrıyı azaltır, hareket açıklılığını artırır. Tens gibi alçak frekanslı akımlar, ağrıyı ve aneljezik ilaçlara duyulan ihtiyacı azaltırlar.

Subakut dönemde aktif yardımcı egzersizlere başlanmalıdır. Hasta, fizyoterapistin yardımıyla tolere edebildiği açıklıkta eklemi hareket ettirir. Bu hareketler ödemi azaltır. Parafin banyoları, hot pack, hidroterapi, infraruj gibi yüzeysel ısıtıcılar egzersizlerin yapılmasını kolaylaştırır ve toleransı artırır.

Kronik dönem eklemlerde yıkım, deformiteler ve sakatlıkla karakterizedir. Eklem çevresinde atrofi ve zayıflık gözlenir. Bu dönemde zaman zaman alevlenmeler olabilir.

Aktif artrit olmadığı zamanlarda yüzeysel ve derin ısıtıcılar uygulanabilir. Kontraktürleri açmak ve hareket açıklılığını arttırmak için uygun germe egzersizleri en iyi tedavi şeklidir. Eklemlere aşırı yük getirmeyen hareketler tavsiye edilir.

## **2.2.1 ROMATOİD ARTRİTTE İLAÇ TEDAVİSİ**

Tedavinin amacı ağrı ve inflamasyonu baskılamak, progresyonu ve deformite oluşumunu önlemektir. RA'da eklem harabiyeti esas olarak ilk iki yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle günümüzde ikinci basamak ilaçların erken dönemde başlanmasında görüş birliği vardır.

### **2.2.1.1 NON-STEROİD ANTIENFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)**

NSAİİ'ler en sık kullanılan ve hem analjezik, hem de antiinflamatuvar yararlar sağlayacak belkide RA'da en etkili yardımcı tedavi sınıfıdır. Bu ilaçların etki mekanizmaları, aynı zamanda GİS toksik etkilerinden de sorumludur. Yaşlı, steroid kullanan, peptik ülser öyküsü olanlar risk altındadır. Bunlarda tedaviye misoprostol eklenmesi uygun olacaktır. Genelde proksikam, ketoprofen ve endometazin; diklofenak, naproksen ve ibuprofene göre daha fazla GİS komplikasyonu riskine sahiptir. Diklofenak ve misoprostolün fiks kombinasyonu ile tedavide daha az endoskopik ülser olduğu bildirilmiştir (66).

#### **NSAİL İLAÇLAR:**

#### **KARBOKSİLİK ASİTLER**

##### **1. Asetil Salisilik Asit**

RA tedavisinde halen kullanılan bir ilaçtır. Özellikle enterik kaplı olanlarının GİS toksisitesi azdır.

##### **2. Asetik Asitler;**

###### **a. Fenil asetik asit türevi**

**Diklofenak:** Siklooksijenazı reverzibil olarak baskılar. Yarılanma ömrü 1,1 saattir.

Sinovyal sıvı PGE<sub>2</sub> supresyonu alımından sonra 8-12 saat sürer.

Dozu 2-3 x 25-50 mg/gün dür. Diklofenakın potasyum tuzu sodyum tuzundan daha hızlı absorbe edildiğinden akut ağrıda önerilir (54).

###### **b. İndol asetik asitler**

**İndometazin:** Suppozituar veya oral yolla günde 100-150 mg/gün ile devam edilir. Frontal baş ağrısı yapabilir.

**c. Piron karboksilik asitler**

**Etodolak:** 2x 200-400 mg/gün kullanılır. Yarılanma ömrü 6 saattir.

**3. Propionik Asit Türevleri**

**a. İbuprofen:** Düşük dozda aneljezik etkisi vardır. Antienflamatuvar etkisi 2100-2400 mg/gün dozlarında belirgindir.

Dozu 2-3x 200- 800 mg/gün dür.

**b. Naproksen:** Yarı ömrü 12-15 saat olduğundan günde 2 doz alınması yeterlidir.

Dozu 2-3x 250-500 mg/gün dür.

**c. Ketoprofen:** Prostaglandin sentezi yanında lökotrien sentezini ve lökosit fonksiyonlarını da baskılar. Dozu 2-3x 50 -100 mg/gün dür.

## ENOLİK ASİTLER

**1. Pirazonlonlar :** Kullanılmıyor

**2. Oksikamlar**

**a. Piroksikam:** Yarı ömrü 45 saattir. Siklooksijenaz yanında lipooksijenazı, nötrofil fonksiyonlarını, lizozomal enzimleri, serbest oksijen radikallerini ve lenfosit fonksiyonlarını etkiler. Dozu 1x20 mg. Renal yetmezlikte plazma seviyesi yükselmez.

**b. Tenoksikam:** Siklooksijenaz yanında lipooksijenazı da inhibe ederek lökotrienlerinde sentezini azaltır. Yarılanma ömrü 72 saattir. Dozu 1x 20 mg/gün

### 2.2.1.2 GLUKOKORTİKOİDLER

Hastalığı modifiye eden ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. DMARD'lar ile birlikte günde 10 mg dan fazla olmamak koşuluyla minimal morbidite riskiyle beraber iyi tolere edilip etkili görünmektedir. Kortikosteroidler, mineral metabolizması ve kemik hücre fonksiyonlarına direk etki ederek formasyonu azaltıp kemik kaybını arttıırırlar. Kortikosteroidler dozu yavaş yavaş azaltarak kesilmelidir.

Kortikosteroidlere bağlı osteoporozu önlemede bifosfonatlar vertebralarda kemik kaybını önlemede kullanılır. Ancak ilk olarak Ca-D vit denenmelidir.

Glukokortikoidlerin pulse tedavi şeklinde verilmesi, enflamatuar sürecin hızlı kontrolünü sağlar. 200mg-1gr dozlarda metilprednizolon ard arda üç gün bolus şeklinde uygulanır. Bu tarz uygulama, bazen 3-4 aya varan uzun süreli bir klinik yanıt sağlayabilir. Hipotalamik-pituiter aks üzerinde supressif etki yapmaz, kemik metabolizmasını etkilemez.

### **2.2.1.3 YAVAŞ ETKİLİ ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR(DMARD)**

Günümüzde en fazla reçete edilen DMARD metotreksat(MTX) dır. Sınıf olarak TNF-alfa inhibitörlerinin RA tedavisi için bugüne kadar elde olan en etkili tedaviler olduğu konusunda görüş birliği vardır. Çoğu olguda MTX, kombinasyon tedavisinin temel yapıtaşı olarak görev yapmaktadır. Üçlü tedavi olarak verilen MTX, Sulfasalazin(SSZ) ve hidrosiklorokin, tek başına MTX'e göre daha etkilidir (1). Geçen bir kaç yıl içinde, biyolojik ajanların MTX gibi küçük moleküllu ajanlar ile kombinasyonunun şiddetli ve uzun süreli hastalığı olanlarda çok etkili olduğu ve hastalığın radyoğrafik ilerlemesini yavaşlattığı kanıtlanmıştır (67,68).

*Antimalaryal ilaçlar:* Özellikle hafif hastalıkta kullanılırlar. Yan etkileri azdır. Yapılan çalışmalarda RA'da etkili olduğu kanıtlanmasına rağmen radyoğrafik ilerlemeyi durdurma yeteneği kuşkuludur. İlerleyici hastalığı olanlarda monoterapi olarak yetersizdir. Klorokin 250 mg/gün, HCQ ise 400 mg/gün dozunda kullanılır. 3-6 ay içinde etkisini gösterir. Yarılanma ömürleri 2-3 aydır ve vücuttan tamamen atılmaları 1-3 yıl sürebilir. Oral alınırlar, KC, dalak ve gözde birikirler. En önemli yan etkisi irreversibl toksik retinopatidir. 6 ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, myopati, nöropati gibi yan etkileri vardır. Klorokin, HCQ'dan daha etkili görünmekle birlikte daha toksiktir.

*Sulfasalazin:* Salisilik asit ve sülfonamidden sentezlenmiştir. Oral yolla 0,5 gr /gün ile başlanıp haftada bir 0,5 gr arttırılarak 2gr/gün'e kadar çıkarılır. 3-6 ay gibi bir sürede etkisi ortaya çıkmakta, genellikle ılımlı ve ileri dönem RA hastalarında tercih edilir.

Radyofik ilerlemeye etkisi HCQ'dan daha üstündür (69).

En sık yan etkisi dispepsi ve bulantı olup hepatik ve hematolojik yan etkileri nedeniyle, uzun süreli kullanımlarında bu yönden takibi gerekmektedir.

İlaç 6 aylık tedavi süresinde etkisiz ise kesilmelidir.

**Metotreksat:** Bir folik asit antogonisti olan metotreksat timidin sentezini ve sonuçta DNA sentezini bozar. Dozu 7,5-25 mg/gün'dür.

Klinik etkinliği 3-6 hafta sonra başlar. MTX klinik etkinliğine ek olarak tutulan eklemlerde yeni erozyonların ortaya çıkmasını geciktirir. MTX kombine kullanıldığında etkinliği artarken ve yan etkilerde artma görülmez.

MTX'in uzun süreli kullanımında toksit etkileri görülebilir. Akut pulmoner toksisite % 2-6 ortaya çıkmakta; fırsatçı enfeksiyonlar ve hipersensitivite pnömonileri görülebilmektedir.

Karaciğerde akut yetmezlik, hepatik fibrozis yapabilir. Pansitopeni nadir de olsa ortaya çıkabilir.

MTX kullanan hasta hamilelik düşünüyorsa hamilelikten 3 ay önceden MTX'ı bırakmalıdır. Bu durum erkekler için de aynıdır. Emziren kadınlarda kontrendikedir.

**Leflunomid:** Leflunomid, dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin nükleotidlerinin (üridin ve sitidin) de novo sentezini baskılar. Lenfositlerde bu enzim çok düşük olduğundan lenfositlerin çoğalmaları engellenir. Leflunomid monoterapi olarak da etkindir ve RA'nın radyografik ilerlemesini yavaşlatır. Hamilelikte kontrendikedir. Yan etkileri en sık diare, alopesi, deri döküntüleri ve KC enzimlerinde yükselmedir.

MTX ile kombine kullanılabilir. Dozu 20 mg/gün'dür.

#### **ALTIN TUZLARI, D- PENİSİLLAMİN, SİKLOSPORİN VE AZATIOPİRİN**

Günümüzde diğer tedavilerin yetersizliği veya yan etki gibi nedenlerle kullanılmadığı durumlarda kullanılmaktadırlar.

#### 2.2.1.4 BİYOLOJİK AJANLAR

Tümör nekrozis faktör-alfa(TNF-A) romatoid artritte inflamatuvar/proliferatif süreçlerin işlevini yürütmek için çok sayıda potansiyeli olan bir sitokindir. Yani bu faktörün RA'nın patogeneğinde major bir sitokin olduğu düşünülmektedir.

TNF inhibitörleri RA tedavisinde kullanılan sınıf olarak en etkili ajanlardır.

**Etanersept :** Rekombinant teknoloji ile üretilmiş bir insan füzyon proteindir. RA'da kullanılmak üzere onaylanan ilk TNF-Alfa inhibitörüdür. Hücre dışı TNF-Alfa yı bağlar. Haftada 2 gün 25 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Yeni geliştirilen formda haftada bir 50 mg enjeksiyon şeklindedir. Tedavinin başlangıcından sonra iki hafta içinde etkinlik belirtileri gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesiyle birlikte etkinliği kaybolur.

**İnfliksımab:** İnsan ve fare kaynaklıdır. 3-10 mg/kg intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Doz rejimi 0,2 ve 6. haftalarda, sonralarda ise 8 haftada bir infüzyonlar şeklinde 3mg/kg dır. Yarar sağlamazsa doz aralığı kısaltılır. Beraberinde MTX verilmesiyle hem daha kalıcı yarar sağlar, hemde daha az immünojenik özelliğe yol açar (70). Çalışmalarda RA'nın radyoğrafik ilerleme hızını yavaşlattığı gösterilmiştir.

**Adalimumab:** Tamamen insan kaynaklıdır. İki haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde verilir. Yetersiz yanıtta haftada bir verilir. MTX ile kombinasyonunda etkisinde artış olmuştur. Doz iki haftada bir 40 mg veya haftada bir 20 mg.

**Anakinra:** Rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Monoterapi veya metotreksat ile kombine kullanılabilir. Major yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır.

**Ritüksımab:** B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanarak B hücrelerinin tükenmesine yol açan monoklonal bir antikordur. Monoterapi veya metotreksat ile kombine kullanılabilir.

TNF alfa inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların çok az bir kısmında fırsatçı enfeksiyonlar gelişmiş, tüberküloz yeniden aktive olmuştur. 6 yıllık tedavi deneyiminde maligniteye rastlanmamıştır.

Nadiren multipl skleroz, optik nörit ve demiyelinizasyon yapabilir. Genellikle reversibildir. Demiyelinizan hastalık öyküsü olan veya nörolojik bulguları olan hastalarda kullanılmamalıdır.

### **2.2.2 KAPLICA TEDAVİSİ**

RA'nın akut döneminde kaplıca tedavisi kontrendikedir. Hastalığın subakut döneminde kaplıca kürü verilebilir. RA'li hastalarda kaplıca kürü olarak; tuzlu termal, akroterma, karbondioksit ve kükürtlü radyoaktif sular kullanılabilir.

### **2.2.3 CERRAHİ TEDAVİ**

Cerrahinin amacı, ağrıyı azaltmak ve fonksiyonları eski haline getirmektir. Sinovektomi, hasarı kısa bir süre için yavaşlatmasına rağmen sonucu değiştirmez.

#### **Düzeltilici cerrahi yöntemler:**

- Subluksasyon için; servikal füzyon.
- Artrodez
- Replasman artroplasti.
- Eksizyon artroplasti.

### **ROMATOİD ARTRİTTE KLİNİK OLARAK REMİSYON KRİTERLERİ KRİTERLERİ**

Kesin RA'lı hastaların, birbirini takip eden en az iki ay boyunca aşağıdaki kriterlerden en az 5'inin bulunması gerekir.

1. Sabah sertliğinin 15 dakikadan az olması.
2. Yorgunluk olmaması.
3. Eklem ağrısının olmaması.
4. Eklemde hassasiyet ya da hareketle birlikte ağrının olmaması.

5. Eklemde veya tendom kılıflarında, yumuşak doku şişliğinin olmaması.
6. Eritrosit sedimentasyon hızının, kadınlarda 30 mm/saat ve erkeklerde 20mm/saat'in altında olması (71).

## ROMATOİD ARTRİTTE KALP TUTULUMU

RA'te kardiyak tutulum, vaskülit ve granümatöz proliferasyona bağlı olarak çeşitli şekillerde görülebilir. Kardiyak tutulumu bir kaç mekanizma ile açıklayabiliriz. Bu mekanizmalar şunlardır; vaskülit, nodül formasyonu, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozis.

Ekokardiyografik gelişmeler, perikardit tanısını ve endokardiyal enflamasyonunu daha kolay ve daha spesifik olarak göstermektedir. Myokardiyal biopsi vasküler kateterle yapılmaktadır ve myokarditin tanı ve klasifikasyonunda gelişmeler sağlanmıştır.

**Perikardit:** RA'in en sık görülen kardiyak bir bulgusudur. Her ne kadar semptomatik perikardit rölatif olarak sık değilse de, RA'lı hastaların rastgele EKG değerlendirmelerinde ve otopsi çalışmalarında, hastaların %11-50'inde perikardiyal bulgu saptanmıştır (72). Bilinen perikarditli hastalarda, göğüs ağrısı esas şikayet olmakla birlikte, periferik ödem ve ortopne de görülebilir. EKG, alta yatan ileti defektini gösteren I. derece AV blok, en sık görülen değişiklik olmasına karşın, genellikle normaldir. Göğüs grafiği genellikle kardiyomegali ve/veya plevral efüzyonları gösterir. Tanı en sık ve hastaların % 30'un da perikardial efüzyonun gösterildiği ekokardiyografi ile kesinleştirilir. Perikardit, nodüllü ve seropozitif hastalarda sık görülür (73).

Perikardiyal sıvının incelenmesinde, RA'teki plevral efüzyonda görülene benzer bulgular vardır. Bunlar; değişken sayıda lökosit( $156$  ile  $336/\text{mm}^3$ ), yüksek protein, azalmış kompleman, glukoz konsantrasyonu düşüklüğü ve aktif romatoid faktör ve immün komplekslerin varlığıdır. Genellikle RA'li hastalar, kontrol altına alınınca perikardit düzelir. Semptomatik hastalar, genellikle non-steroidlere yanıt

verir. Bazen semptomları çok şiddetli olan ve bilinen tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, steroide gerek duyulabilir.

Konstriktif perikardit, uzun süren bir hastalık döneminden sonra ortaya çıkar. Bunlar genellikle ağır seropozitif olup ekstratiküller bulguların daha sık görüldüğü hastalardır. Bu hastaların çoğunda perikardit ve konstriksiyon bulguları klinik düzeyde vardır. Bu bulgular uzun bir zaman sonra, aniden gelişen tamponattan daha az dramatiktir. Bundan dolayı konstriktif perikarditi, konjestif kalp hastalığından ayırmak için çok şüpheli olmak gerekir. Konstriktif perikardit ile kardiyak tamponat arasındaki ayrım RA'li hastalarda zorlaşır. Kardiyak kompresyon ifadesi hem tamponatlı hemde perikardiyal konstriksiyonlu hastalar için kullanılır. Başlıca bulguları ödem, dispne, göğüs ağrısı, pulsus paradoksus ve perikardial frotmandır. Tanı genellikle ekokardiyografi ile konur. Ancak kardiyak kateterizasyon genellikle gereklidir. Kardiyak kompresyon tanısı konulunca tedavi hemen her zaman operesyonudur. Konstriktif perikardit sıklıkla fetaldir. Bundan dolayı erken cerrahi girişim gerekmektedir. Cerrahi girişimle, sadece perikardiyumun dış tabakaları alınabilmektedir ve visseral perikardit yerinde kalmaktadır. Bundan dolayı semptomlar devam edebilmekte ve relapslar olabilmektedir.

**Endokardit:** Endokardda daha çok subendokardiyal bölgede bağ dokusundaki nekrotik ve diğer lezyonlar nedeniyle bazen valvüler nodül vejetasyonlar görülebilir. Endokardiyal tutulum diffüz olabilir, fakat nadiren klinik anlamı vardır. İnfektif endokardit beklenenin aksine, romatoid kapakçık hastalıklarında az görülen bir komplikasyondur. RA'te, enfeksiyon predispozisyonlarının belirgin olması ve sürekli steroid tedavisine rağmen, infektif endokardit sık görülmemektedir (74).

**Myokardit :** Diğer bağ dokusu hastalıklarına rağmen, RA'te klinikçe belirgin myokardiyal tutulum azdır ve genellikle nonspesifiktir. Fakat fetal ölümcül nekrotizan myokardit, diffüz myokardial hastalık ve hipertrofik kardiyomyopati RA'li hastalarda rapor edilmiştir. Vaskülitli olanlarda myokardit ve konjestif kalp yetmezliği gözlenmiştir. Yine otopside, hastaların %15'inde non-spesifik fokal myokardit görülmüştür. Myokardiyal nodüller ise, hastaların % 5'den azında görülmüştür. RA'li hastalarda fokal myokardiyal fibrozis de görülebilir (75).

Granülomatoz gelişim, subkutan nodülleri anımsatmaktadır ve bu hastalık için spesifik olduğu düşünülmektedir. Myokardın, mononükleer hücreler tarafından diffüz infiltrasyonu, bütün myokardı tutmasına rağmen klinik bulgu vermeyebilir.

**İletim defektleri :** RA'li hastaların % 10'nun da I. derece A-V blok, en sık iletim sistemi anormalitesidir. Genelde eroziv nodüller hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar ve genelde kalıcıdır (76). RA'te iletim sistemi yapısında bulunan myokardiyal fibriller tutulduğunda aritmiler oluşabilmektedir. Bloklar, A-V nod veya his hüzmelerinin komşuluğundaki romatoid granülomlar, enfarktüs alanları, vaskülitler ve perikardiyumun enflamasyonu iletim defektlerine neden olur. Daha nadir olarak amiloidoz da kalp blokuna neden olabilir (71).

**Koroner arteritis:** Şiddetli RA ve aktif vaskülitli hastalarda, myokard enfarktüsü geliştiğinde, muhtemelen bu olayın nedeni büyük oranda koroner arterittir (71). Koroner arterit, yaşam sırasında çok az hastada teşhis edilmiştir (77,78) ve agresif tedavinin belirlenmesi için anjiyografi ile tanı desteklenmelidir. Otopsi çalışmalarında biraz daha yüksek insidans gösterilmiştir (vakaların % 20'si) (79).

Koroner arteritlerde, diğer vaskülit türlerinde olduğu gibi, siklofosfamid ve steroid ile erken agresif tedavi, belirgin düzelme sağlayabilir. Bunun için koroner arterit konusunda oldukça şüpheli olmak gerekmektedir.

**Kalp kapaklarının tutulumu:** Hastaların % 30'unda, ekokardiografik inceleme sonucu çeşitli derecede kapak tutulumu vardır. Fakat hastalık, genellikle post-perikardiyal efüzyon, aort kökü anormallikleri ve kapaklarda kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar (78). Bunun yanında bazı hastalarda valvuler kapak yetmezliği gelişir. Özellikle mitral kapak tutulumu sık görülür. Yetmezlik, stenoza göre daha sık görülmektedir (80). Mitral kapakçığına ek olarak, diğer kapakçıklar da tutulabilir. Aort kapakçık en sık tutulan ikinci kapaktır. Semptom oluşturabilecek kadar ileri derecede pulmoner ve triküspit kapak tutulumu çok az hastadan rapor edilmiştir. RA'te kapak lezyonları, kapak leafletlerini ve kapak ringlerini içermektedir ve bunlar patolojik olarak romatoid nodüllerle benzerlik gösterebilir. Bunlarda non-granümatöz valvüllerin inflamasyonu ve inflamasyonu izleyen fibrozis ile valv

leafletlerinde kalınlaşma görülür. Bu süreç periferal kısımları içeren valvüler leafletin merkezinde başlar ve bütün yaprakçığın tutulduğu diğer valvüler hastalıklardan ayrılır (81).

**Aortit:** Yapılan bir çalışmada ardışık otopsi serisinde 188 olgunun 10'unda (% 5) oluşan aortit insidansı, daha önceleri sanıldığından daha yüksekti (82). Bu 10 vakanın 3'ünde aortik intima tutulmuş, kalan 7 olguda media ve adventisyada sınırlı lenfoplazmotik infiltrasyon meydana gelmişti. 4 olguda torasik ve abdominal aorta tutulumu birlikte görülmesine karşın, torasik aorta en sık tutulmaktaydı. 3 olguda anevrizma oluşumu meydana gelmişti (83).

### 3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon klinik ve polikliniğine, 2007-2008 yılları arasında başvuran ve 1987 ACR kriterlerine göre kesin RA tanısı konan 48 hasta, yaş eşleştirilmiş 22 tane sağlıklı kişi üzerinde yapıldı.

Olgularımızın tümünde CRP, latex, tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı, ALT, AST, ALP, üre, kreatinin, hepatit markırları, trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, tetkikleri yapıldı. Tüm hasta ve kontrol gruplarına, detaylı bir hikaye ve tam bir klinik muayene yapıldı. Kardiyak semptomlar açısından göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, ayak ve bacaklarda şişme, efor kapasitesinde azalma sorgulandı. Hasta ve kontrol grubunun arteriyel kan basıncı ve radyal nabazanları alındı. Tele, EKG ve ekokardiyografileri çekildi.

Akut romatizmal ateş(ARA) hikayesi, hipertansiyon(HT), kardiyomiyopati(KMP), konjenital kalp hastalıkları, diabetes mellitus, nörolojik hastalık, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroit hastalığı, malignensi, gebelik, solunum yetmezliği ve diğer romatizmal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınanlarda çarpıntı, hipotansiyon, senkop, göğüs ağrısı ve dispne gibi kardiyovasküler sistem ile ilgili semptomlar yoktu.

RA'li hastalarda, hassas ve şiş eklemlerin sayısı, sabah sertliği, sabah sertliğinin süresi, eklem deformiteleri, romatoid nodüller, serum romatoid faktör düzeyleri, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar not edilerek değerlendirildi.

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

Perikardiyal yapı ve kapak incelemeleri için, parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal 4 ve 2 boşluk pencereleri kapsayan iki boyutlu ve M-mod ekokardiyografik çalışma yapıldı.

Sol atriyum ile sol ventrikülün birleşme noktasında, mitral anterior leafletin net olarak izlendiği parasternal uzun aks, apikal 2 ve 4 boşluktan kesitler alınarak,

M-mode ekokardiografi ile incelendi. Aort kapağı, parenteral uzun aks, kısa aks ve apikal 5 boşluktan kesitler alınarak değerlendirildi.

Ekokardiyografide, ejeksiyon fraksiyonu (EF, N: % 55-80), pik erken doluş zamanı(E.N: 0.8 m/sn), pik geç doluş zamanı(A.N: 0.6 m/sn) ve E/A oranı(1'den küçükse diyastolik disfonksiyonunu gösterir), mitral deselerasyon zamanı(DT, N: 160-240 m.sn), isovolümetrik gevşeme zamanı(IVRT, N: 80-120 m.sn). sol ventrikül kitle(LVmas, hastanın kilosuna göre, N: kadın 110, erkek 130 kg) ve sol ventrikül kitle indeksine(LVMI) bakıldı. Aort ve mitral kapaklara, perikardiyal efüzyona bakıldı.

Perikardiyal inceleme için, perikardiyal yapının net olarak izlendiği ekokardiografik pozisyon sağlandıktan sonra, inceleme yapıldı. Posteriyor perikardiyal efüzyon varlığında, epikard posteriyor perikarddan sıvı- dolu, relatif olarak ekosuz bir boşlukla ayrıldı. Anterior perikardiyal effüzyon araştırıldı. Sağ ventrikül ön duvarı ile göğüs duvarı arasından ekosuz boşluk arandı. Perikardiyal ve kapak yapıları, uygun ekokardiyografik ayarlanmalar yapılarak, kapakların net olarak izlenebildiği pozisyonlarda M-mod ve 2 boyutlu ekokardiografi ile incelendi.

Sistolik fonksiyon parametrelerin ölçümü için, parasternal uzun akstan M-mod ekokardiografik ölçüm ile septum ve posterior duvar kalınlıkları, kalp endiyastolik ve endsistolik genişlikleri, EKG ile ilişkilendirilerek ölçüldü.

Renkli pulsed doppler ekokardiyografi ölçümlerle kapaklardaki kaçaklar değerlendirildi. Doppler ekokardiyografi transmitral akımdan, sol ventrikül doluş profilini bulmak için kullanıldı. Transuder apikal 4 boşluktan, mitral annulus ortasına dikkatli şekilde yerleştirildi. Transmitral akımı kaydetmek için, ultrasonik kan akımına paralel ve en yüksek net sinyalin alındığı alanda ölçümler yapıldı. Aşağıdaki değişkenler sol ventrikül doluş indeksleri olarak değerlendirildi. Pik erken (E), pik geç(A), transmitral doluş hızları ve onların oranı(E/A), E bacağıının inen eğimi(EF eğimi) ve deselerasyon zamanı(DT), isovolemik relaksasyon zamanı (IVRT, aortik valv kapanmasından, transmitral akımın başlamasına kadar geçen süre) ölçüldü.

Tüm M-mod 2 boyutlu ekokardiyografik ölçümler en az 3 ardışık kardiyak siklus alınarak hesaplandı.

Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diastolik fonksiyonlarının değerlendirilebildiği geleneksel pulsed wave doppler sisteminden farklı olarak kan akımını değil miyokard dokusunu hedefleyen doku doppler görüntüleme ile hastaların ekokardiografik incelemesi detaylı olarak yapıldı. Burada apikal 4 boşluk görüntülemede sol lateral ve sağ ventrikül serbest duvarı hedef alınarak spektral pulsed wave doku doppler incelemesi yapıldı.

Olguların doku doppler ekokardiyografik incelemelerinde aşağıda belirtilen toplam 28 parametre değerlendirilmiştir;

İnterventriküler septum diastolik diameter(İVSDd),

Sol ventrikül diastolik diameter(LVDd),

İnterventriküler septum sistolik diameter(İVSSd),

Sol ventrikül sistolik diameter(LVDSd),

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(EFsol),

Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(EFsağ),

Sol atrium diameter(LAd),

Aort kökü(AK),

Sağ ventrikül diastolik diameter(RVDd),

Sağ atrium diastolik diameter(RADd),

Mitral kapak erken diastolik dalga(MİT-E),

Mitral kapak geç diastolik dalga(MİT-A),

Mitral kapak erken diastolik dalga/Mitral kapak geç diastolik dalga oranı(MİT-E/MİT-A)

Mitral deselerasyon zamanı(MDT),

İzovolumetrik gevşeme zamanı(İVRT),

Sol ventrikül lateral duvar doku doppler erken diastolik dalga(Tsol-Em),

Sol ventrikül lateral duvar doku doppler geç diastolik dalga(Tsol-Am),

Sol ventrikül diastolik disfonksiyon(Tsol-Em/Tsol-Am),

Sol ventrikül lateral duvarı doku doppler sistolik dalga(Tsol-Sm),

Aort kapak maksimum akım hızı(AV),

Pulmoner kapak maksimum akım hızı(PV),

Sağ ventrikül serbest duvarı doku doppler erken diastolik dalga(Tsağ-Em),

Sağ ventrikül serbest duvarı doku doppler geç diastolik dalga(Tsağ-Am),

Sağ ventrikül diastolik disfonksiyon(Tsağ-Em/Tsağ-Am),  
Sağ ventrikül serbest duvarı doku doppler sistolik dalga(Tsağ-Sm),  
Pulmoner arteriyel basınç(PAB),  
Sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi(LV-MPI),  
Sağ ventrikül miyokardiyal perfüzyon indeksi(RV-MPI).

MPI global sol ventrikül performansını gösteren basit bir testtir. Pulced doppler incelemede örnek nokta sol ventrikül çıkış yolu ile mitral kapak arasına yerleştirilir. Kaydedilen Doppler trasesinden hesaplanan izovolümetrik kontraksiyon zamanı(IVCT) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı(IVRT) toplamı, aynı traseden bulunan ejeksiyon zamanına(ET) bölünerek myokardiyal performans indeksi bulunur.

$$MPI=IVCT+IVRT/ET$$

**3.1 İstatistiksel İncelemeler:** Çalışmada istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların(Ortalama±Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren çalışma ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırmalarında bağımsız(independet) student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametrelerde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada yer alan bulgular, ACR-1987 kriterine uygunluk gösteren, kesin tanı almış romatoid artrit(RA) hastaları ile kontrol grubu üzerinde yürütüldü.

Kontrol ve hasta gruplarının karakteristik özellikleri, sosyodemografik fiziksel ve klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. 48 RA’lı hasta grubunun 35’i kadın, 13’ü erkek idi. 22 kontrol grubunun 11’i kadın, 11’i erkek idi. RA, ve kontrol grubu yaş ortalaması sırası ile 52.0±9.4, 47.1±6.1 idi. (Tablo 1)

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri

Parametreler	RA n(%)	Kontrol n(%)	P
<b>Yaş</b>	52.0±9.4	47.1±6.1	0.308
<b>Boy</b>	157,26	161,77	0,169
<b>Kilo</b>	70,98	71,07	0,982
<b>Cins</b>			
<i>Kadın</i>	35 (72.9 )	11 (50.0)	0.102
<i>Erkek</i>	13 (27.1 )	11 (50.0)	
<b>Medeni Hali</b>			
<i>Evli</i>	38(79,2)	19(86,4)	0,081
<i>Bekar</i>	1(2,1)	0(0)	
<i>Dul</i>	9 (18,7)	1(4,5)	
<i>Boşanmış</i>	0(0)	2(9,1)	
<b>Eğitim</b>			
<i>Okuma-Yazma Bilmiyor</i>	33(68,7)	5(22,8)	0,011
<i>İlkokul Mezunu</i>	10(20,8)	10(45,5)	
<i>Ortaokul Mezunu</i>	1(2,1)	1(4,5)	
<i>Lise</i>	2(4,2)	2(9,1)	
<i>Üniversite Mezunu</i>	0(0)	3(13,6)	
<i>Yüksek Lisans/Doktora</i>	1(2,1)	1(4,5)	
<b>Sigara</b>	10(20,83)	2(9,09)	0,084
<b>Alkol</b>	2(4,17)	2(9,09)	0,521
<b>Şikayet başlama süresi(yıl)</b>	10,46±8,83		
<b>Tanı süresi(yıl)</b>	7,11±5,97		
<b>Sabah tutukluğu süresi(dk)</b>	102,31±103,42		

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri tablo-4’de gösterilmiştir. Sedimantasyon, CRP, RF, lökosit ve trombosit değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında RA’da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p< 0,05).

#### 4.1 Laboratuvar Bulguları:

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri

	Grup	Ortalama	Std. Sapma	P
ESH	Kontrol	8,41	7,07	0,000*
	RA	35,58	25,59	
CRP	Kontrol	4,29	3,46	0,004*
	RA	25,76	33,89	
RF	Kontrol	20,13	0,60	0,034*
	RA	250,95	497,52	
Alkalen fosfataz	Kontrol	74,82	20,67	0,640
	RA	77,83	26,45	
Total kolesterol	Kontrol	197,14	38,14	0,811
	RA	194,64	41,29	
Trigliserit	Kontrol	192,05	103,34	0,185
	RA	153,44	115,64	
Hgb	Kontrol	13,49	1,34	0,059
	RA	12,80	1,43	
Htc	Kontrol	39,23	3,42	0,075
	RA	37,41	4,11	
WBC	Kontrol	7,46	1,98	0,013*
	RA	9,21	2,90	
PLT	Kontrol	233,14	51,52	0,012*
	RA	305,70	125,93	

Romatoid artritli hastaların hastalık aktivitesi, tanı ve sertlik süresi, laboratuvar bulguları ve sigara arasındaki korelasyonlar tablo-5'te gösterilmiştir. RA'lı hastalarda CRP ile tanı süresi arasında negatif, sigara kullanımı ile RF düzeyi arasında ise pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ).

#### 4.2 Doppler Ekokardiyografi Bulguları

48 RA ve 22 kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olguda standart ekokardiyografik incelemenin yanı sıra tüm olguların sol ventrikül lateral ve sağ ventrikül serbest duvarına ait doku doppler incelemeleri yapıldı.

Tablo 6'da gösterildiği gibi, bu incelemeler esnasında 14 olguda dejeneratif kapak hastalığı, 1 olguda romatizmal kapak hastalığı, 12 olguda aort kapak yetersizliği, 14 olguda mitral kapak yetersizliği, 29 olguda triküspit kapak yetersizliği, 2 olguda pulmoner kapak yetersizliği saptandı. Olguların hiçbirinde

prolabe kapak, mitral kapak stenozu ve atriyal septal defekt, patent foramen ovale gibi konjenital anomali gözlenmedi. Ayrıca olgularda segmenter veya global duvar hareket bozukluğuna rastlanmadı.

**Tablo-5.** Romatoid artritli hastaların hastalık aktivitesi, tanı ve sertlik süresi, laboratuvar bulguları ve sigara arasındaki korelasyonlar.

		Tanı süresi	Sigara	Sabah sertliği süresi	DAS28	ESH	CRP	RF
Tanı süresi	r	1	-,018	-,007	-,111	-,224	-,392(**)	-,050
	p	.	,904	,965	,452	,p 6	,006	,736
Sigara	r	-,018	1	-,072	,084	,054	,122	,349(*)
	p	,904	.	,663	,571	,714	,413	,015
Sabah sertliği süresi	r	-,007	-,072	1	,495(**)	,306	,155	,047
	p	,965	,663	.	,001	,058	,353	,774
DAS28	r	-,111	,084	,495(**)	1	,612(**)	,379(**)	,117
	p	,452	,571	,001	.	,000	,009	,427
ESH	r	-,224	,054	,306	,612(**)	1	,574(**)	,195
	p	,126	,714	,058	,000	.	,000	,184
CRP	r	-,392(*)	,122	,155	,379(**)	,574(**)	1	-,019
	p	,006	,413	,353	,009	,000	.	,900
RF	r	-,050	,349(*)	,047	,117	,195	-,019	1
	p	,736	,015	,774	,427	,184	,900	.

\* p< 0.05, \*\* p<0.01

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol gruplarının doppler ekokardiografide saptanan kapak lezyonları

	RA (n:48)	Kontrol (n:22)	p
Dejeneratif kapak	9	5	0,699
RVKS	1	0	0,495
Aort yetm	9	3	0,598
Mitral yetm	11	3	0,520
Pulmoner yetm	0	2	0,034*
Triküspit yetm	21	8	0,677

Klasik ve doku Doppler ekokardiografi ölçümlerin değerlendirilmesi sonucunda; RVD, RAD, MIT-Em, MIT-Am, DT, IVRT, Tsol-Em, Tsol-Am, Tsag-Em, Tsag-Am, LV-MPI, SV-MPI, MIT-Em/MIT-Am, Tsol-Em/Tsol-Am, Tsag-Em/Tsag-Am olmak üzere toplam 15 parametrede istatistiksel olarak anlamlı sonuç

saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının klasik ve doku Doppler ekokardiografi bulguları Tablo 7 ve 8’de gösterilmiştir.

Bu ölçümlerin değerlendirilmesi sonucunda; RVD, RAD, MİT-Em, Tsol-Em, TsagEm, Mit-Em/Mit-Am, Tsol-Em/Tsol-Am, Tsag-Em/TsagAm, RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Mit-Am, DT, IVRT, Tsol-Am, Tsag-Am, SVMPI değerlerinde ise RA’lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol gruplarının klasik Doppler ekokardiografi bulguları

	Grup	Ortalama	Std. sapma	p
IVSD	Kontrol	1,04	0,13	0,763
	RA	1,03	0,17	
LVDD	Kontrol	4,50	0,34	0,984
	RA	4,50	0,44	
IVSS	Kontrol	1,25	0,12	0,595
	RA	1,27	0,17	
LVDS	Kontrol	3,43	0,39	0,501
	RA	3,37	0,38	
EFSOL	Kontrol	64,00	2,00	0,698
	RA	63,21	9,40	
EFSAG	Kontrol	59,95	4,46	0,430
	RA	60,73	3,44	
LAD	Kontrol	3,31	0,38	0,604
	RA	3,36	0,41	
AKOKU	Kontrol	2,71	0,40	0,596
	RA	2,66	0,37	
RVD	Kontrol	3,67	0,36	0,006*
	RA	3,38	0,42	
RAD	Kontrol	3,76	0,36	0,022*
	RA	3,53	0,40	
Mit-Em	Kontrol	0,71	0,12	0,014*
	RA	0,64	0,11	
Mit-Am	Kontrol	0,66	0,10	0,001*
	RA	0,82	0,20	
MitEm/MitAm	Kontrol	1,08	0,10	0,000*
	RA	0,82	0,21	
DT	Kontrol	180,91	25,43	0,000*
	RA	250,00	31,08	
IVRT	Kontrol	88,18	11,81	0,000*
	RA	112,08	14,73	

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarının doku Doppler ekokardiografi bulguları

	Grup	Ortalama	Std. sapma	p
Tsol-Em	Kontrol	12,39	1,95	0,000*
	RA	9,21	2,16	
Tsol-Am	Kontrol	10,55	1,78	0,000*
	RA	13,04	2,62	
Tsol-Sm	Kontrol	9,62	3,68	0,892
	RA	9,49	3,75	
AV	Kontrol	1,30	0,25	0,541
	RA	1,26	0,21	
PV	Kontrol	0,89	0,14	0,912
	RA	0,88	0,13	
Tsag-Em	Kontrol	12,11	1,71	0,000*
	RA	9,02	1,76	
Tsag-Am	Kontrol	11,26	1,63	0,000*
	RA	16,79	4,71	
TsagSm	Kontrol	13,17	3,01	0,837
	RA	13,01	3,12	
PAB	Kontrol	26,70	4,95	0,988
	RA	26,74	7,31	
LV-MPI	Kontrol	0,49	0,05	0,044
	RA	0,55	0,18	
RV-MPI	Kontrol	0,22	0,03	0,000*
	RA	0,57	0,21	
TsolE/TsolA	Kontrol	1,20	0,26	0,000*
	RA	0,72	0,18	
TsagEm/TsagAm	Kontrol	1,08	0,07	0,000*
	RA	0,59	0,24	

Romatoid artritli hastaların kardiyak bulguları ile hastalık aktivitesi, laboratuvar bulguları tanı süresi ve sigara arasındaki korelasyonlar Tablo-9 ve 10'da sunulmuştur. Bu ölçümlerin değerlendirilmesi sonucunda: Tsol-Am ile sabah sertliği süresi arasında, istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Sigara kullanımı ile RF düzeyi ve Tsol-Sm arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı. Yine aort kapak maksimum akım hızı ile tanı süresi arasında, Tsag-Am ile tanı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi.

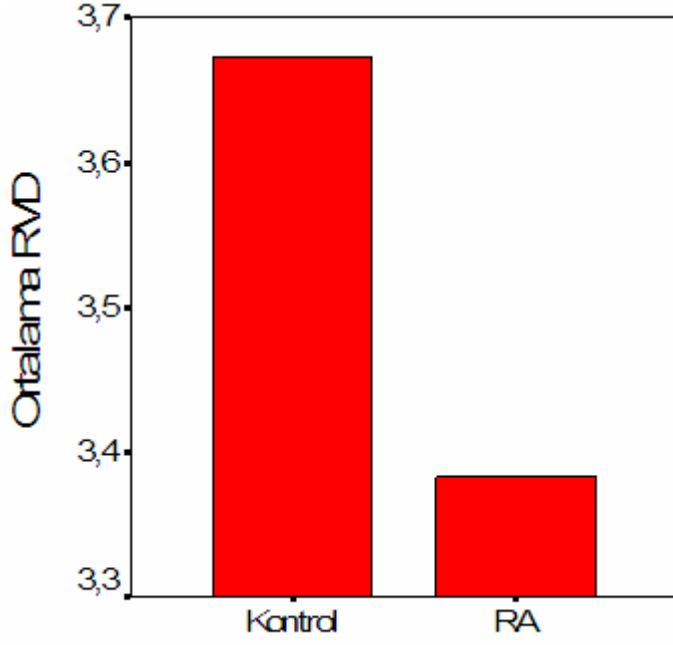
**Tablo-9.** Romatoid artritli hastaların konvansiyonel doppler bulguları ile hastalık aktivitesi, tanı ve sertlik süresi, laboratuvar bulguları ve sigara arasındaki korelasyonlar.

		Tanı süresi	Sigara	Sertlik süresi	DAS28	ESH	CRP	RF
IVSD	r	0,17	-0,11	-0,13	-0,11	-0,07	-0,09	0,12
	p	0,24	0,47	0,44	0,46	0,65	0,54	0,41
LVDD	r	0,12	-0,03	-0,03	0,01	0,12	-0,13	0,26
	p	0,43	0,82	0,87	0,92	0,41	0,37	0,08
IVSS	r	0,18	-0,03	-0,23	-0,17	-0,06	-0,01	0,04
	p	0,22	0,86	0,16	0,26	0,92	0,97	0,81
LVDS	r	0,13	-0,01	-0,05	0,15	0,10	-0,02	0,21
	p	0,38	0,97	0,74	0,32	0,52	0,90	0,16
EFSOL	r	0,06	0,09	0,17	0,05	0,11	0,08	-0,01
	p	0,68	0,56	0,30	0,74	0,46	0,61	0,95
EFSAG	r	0,28	0,05	0,08	-0,02	0,04	-0,13	0,28
	p	0,05	0,76	0,64	0,88	0,78	0,38	0,05
LAD	r	0,16	-0,13	-0,14	-0,06	0,01	-0,13	0,20
	p	0,44	0,37	0,39	0,67	0,96	0,39	0,18
AKOKU	r	-0,02	0,28	-0,13	-0,04	0,01	-0,06	0,19
	p	0,88	0,05	0,42	0,79	0,98	0,70	0,20
RVD	r	-0,06	-0,02	0,05	0,12	0,23	-0,02	0,15
	p	0,70	0,92	0,75	0,44	0,12	0,88	0,31
RAD	r	-0,08	-0,02	-0,02	0,14	0,15	-0,02	0,17
	p	0,57	0,87	0,91	0,33	0,31	0,89	0,25
Mit-Em	r	0,09	-0,17	0,27	0,15	-0,02	0,22	-0,01
	p	0,56	0,24	0,09	0,31	0,92	0,14	0,96
Mit-Am	r	0,19	-0,24	0,15	-0,03	-0,00	0,12	0,11
	p	0,18	0,09	0,36	0,82	0,10	0,43	0,44
DT	r	0,12	-0,07	-0,16	-0,19	-0,21	0,07	-0,18
	p	0,43	0,66	0,33	0,19	0,16	0,63	0,22
IVRT	r	0,22	0,06	0,16	-0,07	-0,14	0,06	-0,03
	p	0,13	0,69	0,32	0,62	0,34	0,72	0,86

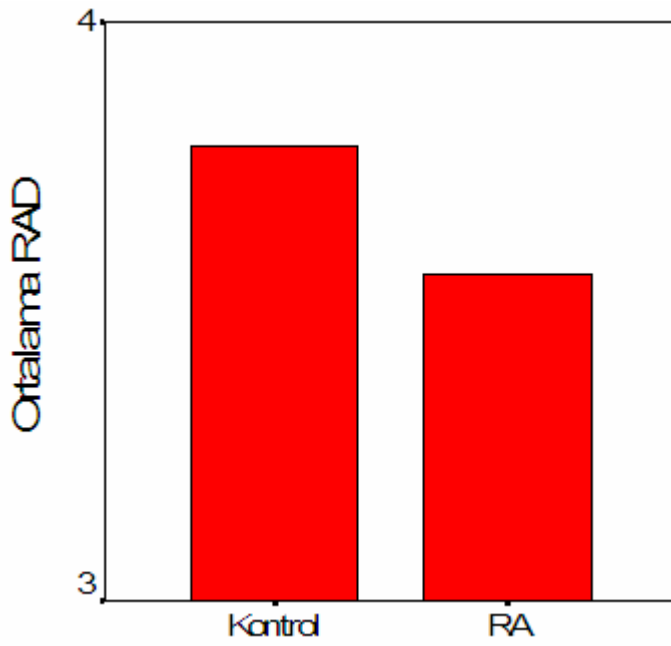
**Tablo-10.** Romatoid artritli hastaların doku doppler bulguları ile hastalık aktivitesi, tanı ve sertlik süresi, laboratuvar bulguları ve sigara arasındaki korelasyonlar.

		Tanı suresi	Sigara	Sertlik suresi	DAS28	ESH	CRP	RF
Tsol-Em	r	-0,19	0,25	-0,21	0,20	0,05	0,17	0,06
	p	0,19	0,09	0,21	0,17	0,76	0,24	0,69
Tsol-Am	r	0,07	-0,02	<b>-0,41(*)</b>	-0,10	-0,07	-0,11	0,08
	p	0,65	0,88	<b>0,01</b>	0,49	0,65	0,47	0,60
Tsol-Sm	r	0,02	<b>0,31(*)</b>	-0,27	0,20	0,12	0,00	0,26
	p	0,89	<b>0,03</b>	0,10	0,16	0,41	0,99	0,07
AV	r	<b>0,29(*)</b>	-0,16	-0,08	0,01	0,17	-0,07	0,05
	p	<b>0,05</b>	0,27	0,61	0,93	0,26	0,63	0,75
PV	r	0,13	-0,09	0,32	0,10	0,00	-0,08	-0,06
	p	0,40	0,55	0,05	0,49	0,98	0,62	0,66
Tsağ-Em	r	0,12	-0,01	0,01	0,18	0,07	0,16	-0,13
	p	0,42	0,96	0,94	0,23	0,63	0,27	0,36
Tsağ-Am	r	<b>0,31(*)</b>	-0,04	0,25	0,02	-0,02	-0,01	0,19
	p	<b>0,03</b>	0,79	0,13	0,89	0,88	0,96	0,20
Tsağ-Sm	r	0,03	-0,13	-0,02	-0,02	-0,09	-0,06	-0,03
	p	0,84	0,39	0,89	0,88	0,54	0,68	0,82
PAB	r	-0,14	-0,03	-0,15	0,17	0,41	-0,02	0,25
	p	0,53	0,90	0,55	0,44	0,05	0,92	0,24
LV-MPI	r	0,11	0,07	-0,05	0,03	-0,17	-0,05	-0,32
	p	0,47	0,66	0,74	0,86	0,26	0,74	0,08
RV-MPI	r	0,25	0,16	-0,05	-0,13	-0,26	-0,23	-0,04
	p	0,08	0,27	0,75	0,38	0,08	0,12	0,76

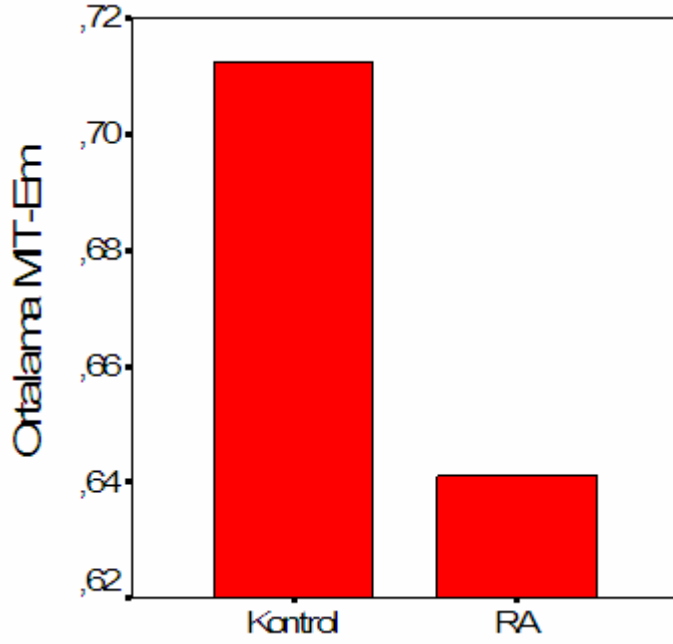
**Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunan Doppler bulguları grafikler halinde şekil 1-15'te gösterilmiştir.**



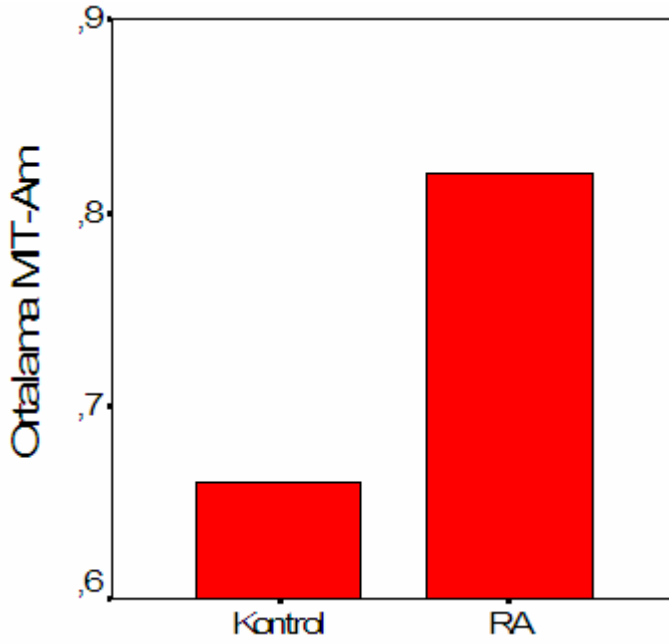
Şekil.1 Ortalama RVD değerleri.



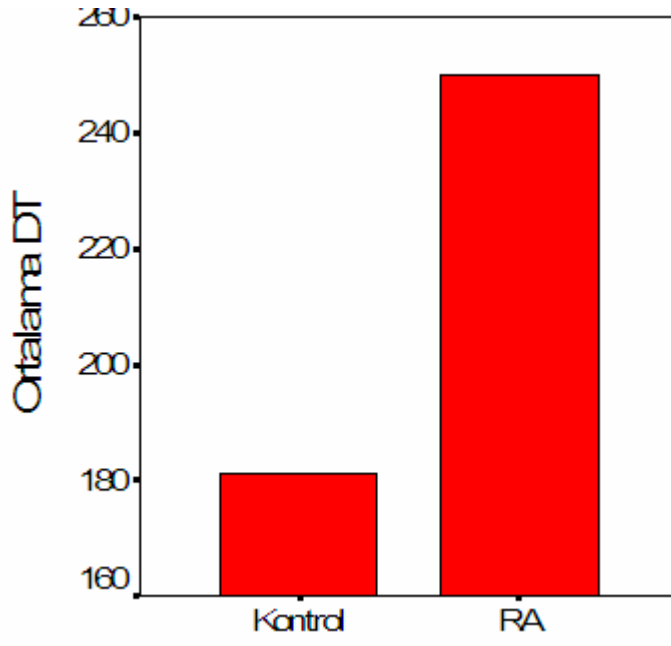
Şekil.2 Ortalama RAD değerleri.



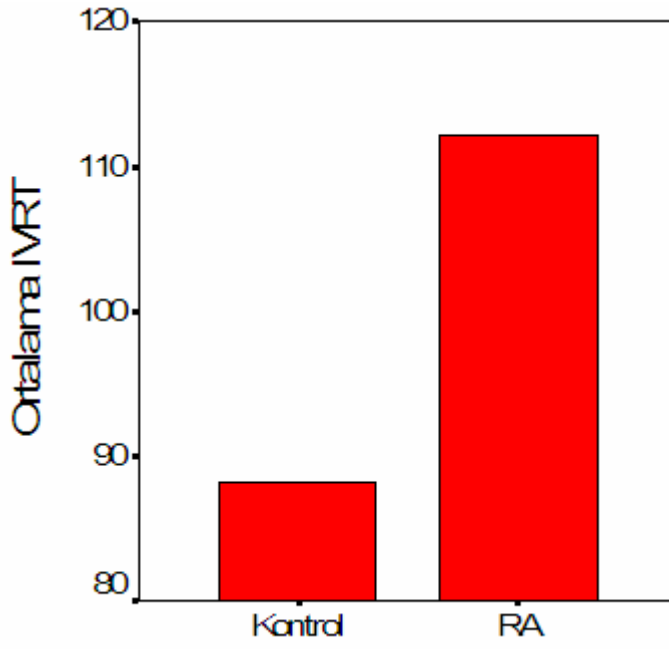
Şekil.3 Ortalama Mit-Em değerleri.



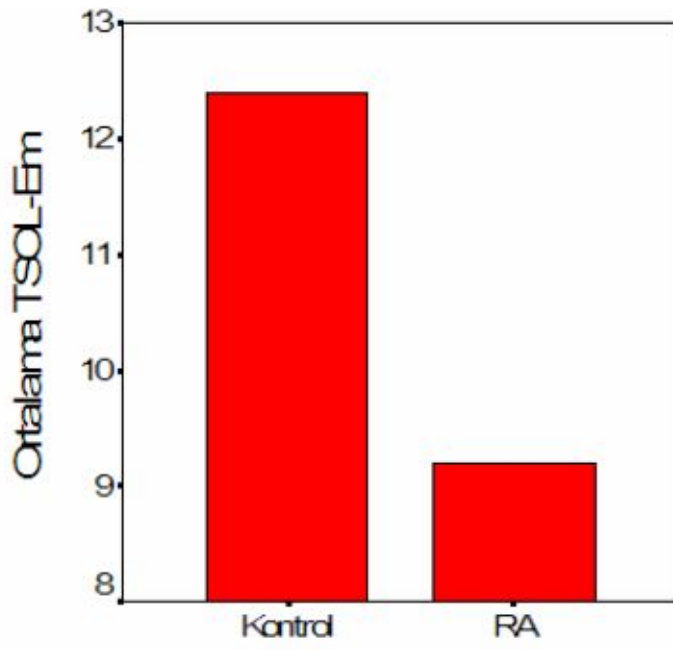
Şekil.4 Ortalama Mit-Am değerleri.



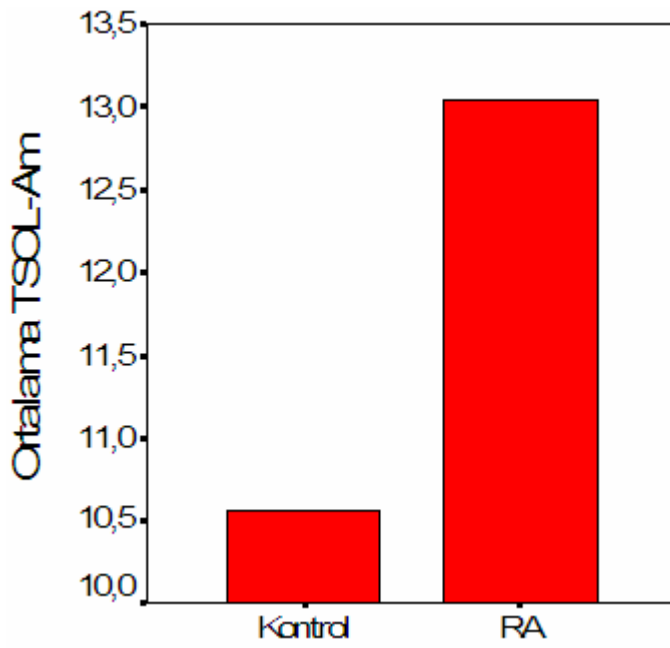
Şekil.5 Ortalama DT değerleri.



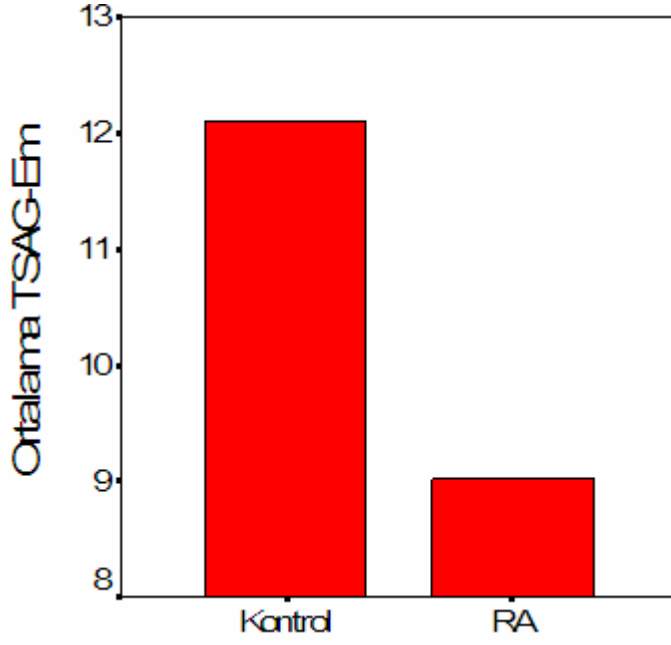
Şekil.6 Ortalama IVRT değerleri.



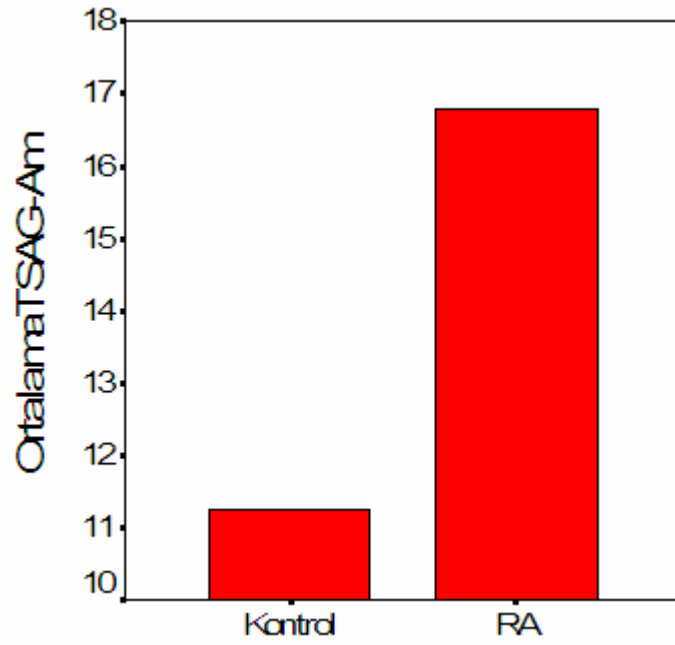
Şekil.7 Ortalama Tsol-Em değerleri.



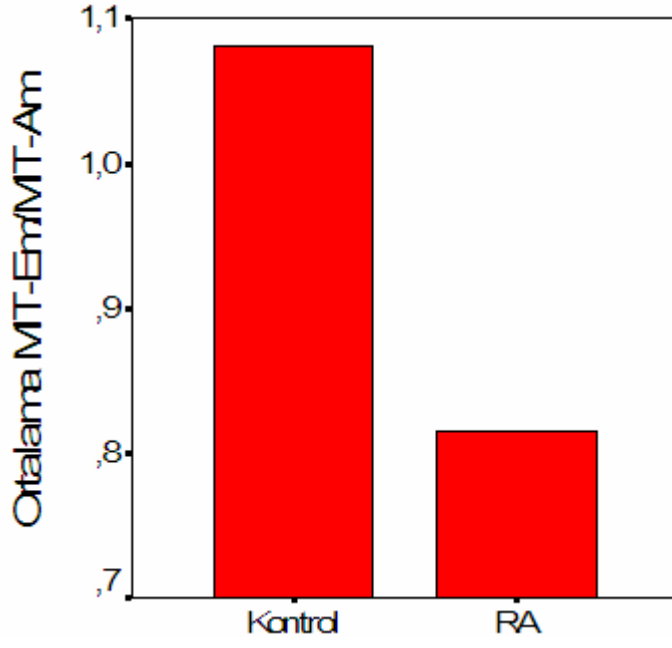
**Şekil.8** Ortalama Tsol-Am değerleri.



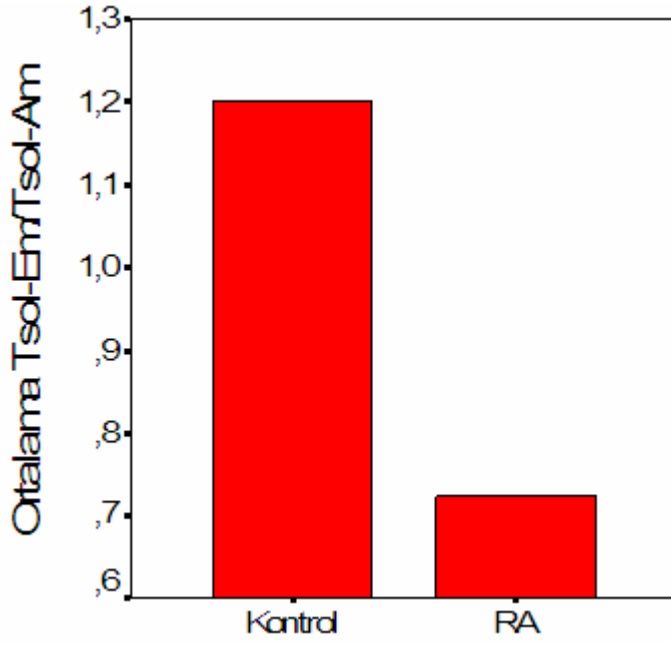
**Şekil.9** Ortalama Tsag-Em değerleri.



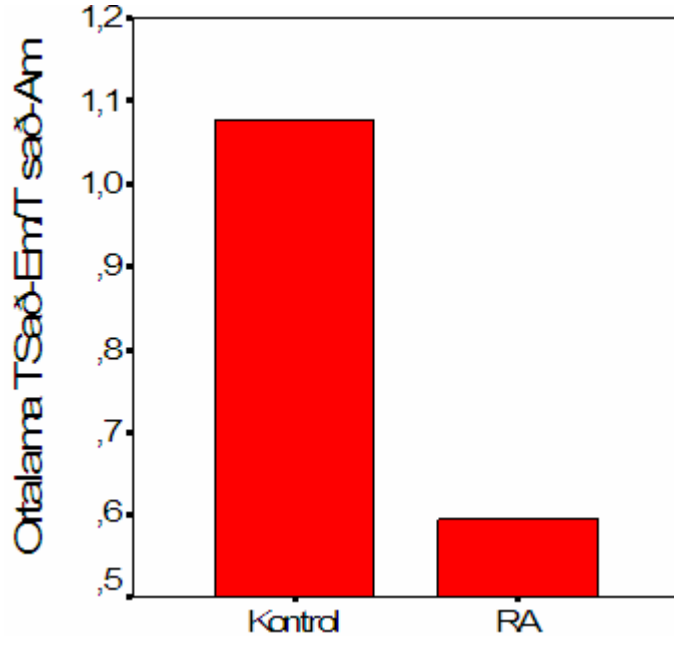
**Şekil.10** Ortalama Tsag-Am değerleri.



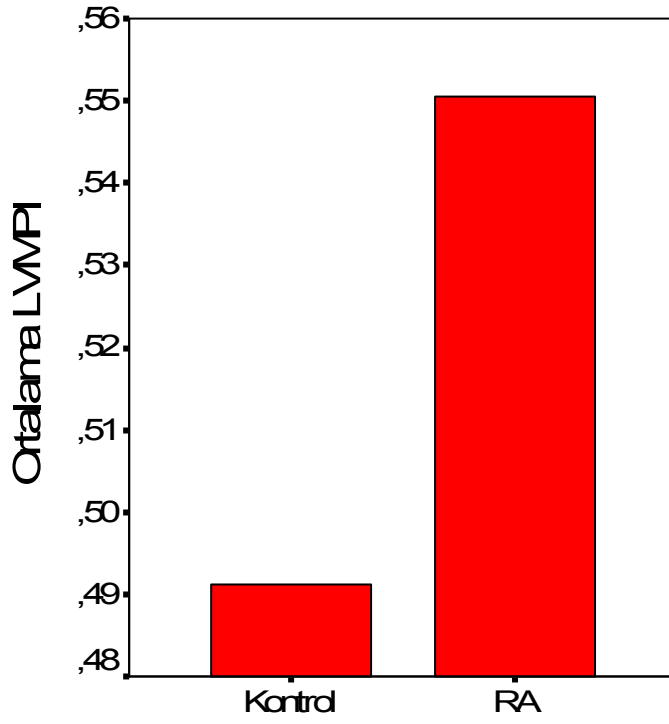
Şekil.11 Ortalama Mit-Em/Mit-Am değerleri.



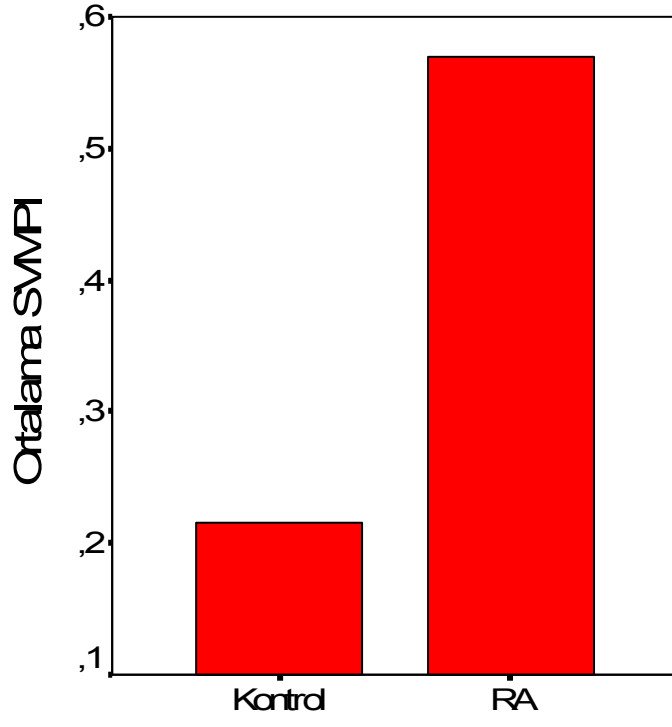
Şekil.12 Ortalama Tsol-Em/Tsol-Am değerleri.



Şekil.13 Ortalama Tsag-Em/Tsag-Am değerleri.



Şekil.14 Ortalama LV-MPI değerleri.



Şekil.15 Ortalama RV-MPI değerleri.

## 5. TARTIŞMA

RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riski normal kişilere göre daha fazladır. RA'daki ölümlerin neredeyse yarısı kardiyovasküler sebeplerden kaynaklanmakta olup, çoğunlukla miyokardiyal enfarktüs veya konjestif kalp yetmezliğine bağlıdır. Bu yüzden, morbidite ve mortalitenin ana sebebi romatoid kalp rahatsızlığından ziyade iskemik kalp rahatsızlığı olduğu iddia edilebilir. Bunun sebebi henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir (84).

Kardiyak tutulum, RA'da sıkça rastlanan postmortem ve ekokardiyografik bir bulgudur. RA'da kardiyak tutulumun bir çok formu tanımlanmış olmasına rağmen, mevcut literatürde bu hastalarda diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde ekokardiyografi ve doppler kullanan çalışma sayısı azdır. Sol ventrikül(LV) diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel ekokardiyografide tespit edilen mitral akış hızları; kalp hızı, yaş, önyük ve ardyük gibi bir çok faktörden etkilenmektedir. Diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesindeki bu sınırlandırmaların üstesinden gelmek için yeni doppler parametreleri geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi Doku Doppler Görüntülemedir(TDI). TDI yeni bir ekokardiyografik teknik olup, miyokardiyal segmentlerin ve diğer kardiyak yapıların hızlarını ölçmek için doppler prensibini kullanmaktadır. Longitudinal miyokardiyal lif hareketinin bozulması, erken miyokardiyal disfonksiyon ve iskeminin hassas bir belirtisidir. Bu yüzden, TDI rutin ekokardiyografide önemli bir araç olabilir. Bu teknik, hem istirahat ve hem de stres ekokardiyografisi esnasında bölgesel miyokardiyal fonksiyonun gerçek kantitatif ölçümünü mümkün kılmaktadır. TDI, konvansiyonel doppler tekniklerinin çeşitli faktörlerden etkilenebilen değerlendirmelerin dezavantajına sahip olmayan diyastolik sol ventriküler disfonksiyonun teşhisinde büyük potansiyele sahiptir (85). Bizim çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinden AV ile romatoid artrit tanı süresi arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak yukarıda da ifade ettiğimiz gibi akış hızı parametreleri birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle bu korelasyonun pozitif bulunması tek başına anlamlı olmayabilir.

RA'lı hastalarda LV diyastolik disfonksiyonu genelde; iskemi neticesinde bozulmuş miyosit gevşemesi ve interstisyel fibröz veya hipertrofi gibi olağan yapısal değişikliklere bağlanmaktadır (85). Bunun yanında diyastolik bozukluktan sorumlu tutulan bir çok mekanizma mevcuttur; kalp kasının fibröz skarı, nodüler

granüloamatöz, miyokartidis veya arteritis, amiloidoz ve RA tedavisinde kullanılan kardiyotoksik tedaviler (86). Her iki ventrikülü etkilemesi muhtemel artmış fibroblast faaliyeti sonucu kollajen birikimi ve miyokardiyal fibröz oluşumu, mümkün etiyolojik mekanizmalar olarak görülmüştür. Otopsi çalışmalarında hastaların yaklaşık %20'sinde miyokardiyal fibröz ve inflamasyon bildirilmiştir (86).

Endotelial disfonksiyon ve hasarda, dislipidemi, aterosjenik lipoprotein faktörleri, adezyon molekülleri, interleukin-1 ve TNF dahil proinflamatuvar stokinlerin önemli rolü bulunmaktadır. Bu hastalarda inflamasyonun klinik belirtileri kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir (86). İnflamasyon; aterogenez ve tromboz, konjestif kalp yetmezliği gelişimini hızlandırabilir. İnflamasyona karşı tıbbi tedavi, hastanın kardiyovasküler rahatsızlık risk faktör profilini etkileyebilir. Örneğin, klorokinin kardiyotoksik yan etkileri vardır. D-Penicillamine ve altın tuzlarının vaskülitte sebep olabileceği ve bunun da miyokardiyal disfonksiyona sebep olabileceği bilinmektedir. Sülfasalazin, metotreksat, steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidlerin bilinen doğrudan kardiyotoksik yan etkileri yoktur. RA tedavisinde sık olarak kullanılan bu ajanların da kalpte diastolik disfonksiyonun nedenlerinden olması muhtemeldir (85).

Antiromatik tedavilerin organizmaya zararlı etkileri ve bunun yanı sıra RA'da kullanılan bir çok DMARD'ların incelenmesi artmış endotelial fonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte DMARD terapisinin RA'da mortaliteyi artırdığına dair somut bir delil yoktur. Aksine, DMARD tedavisinin RA'da aslında prognoza olumlu etki ettiği gösterilmiştir (86).

Kortikosteroidler, ateroskleroz için bir risk faktörü olarak; hipertansiyon, dislipidemi ve diyabete önyak olabilir. Bununla birlikte, bir çok çalışmanın sonuçları, koroner kalp rahatsızlığı geçmişi olan RA hastalarında kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkilerinin, aslında faydalı olduğunu öne sürmektedir (86).

Erken dönem ve eskiden beri hastalığı varolan RA hastalarında endotelial disfonksiyon gözlemlenmiştir. Kardiyovasküler risk faktörü olmayan ve düşük hastalık aktivitesi gösteren 32 genç ve orta yaş RA hastasında da endotelial disfonksiyon bulunmuştur (84).

Her ne kadar RA bir ömür boyu süren ve tedavi edilemeyen bir hastalık olsa da, hiperlipidemi veya hipertansiyon gibi diğer aterosklerotik risk faktörlerini değiştirerek kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri geciktirilebilir (84).

Asemptomatik RA hastalarının doppler görüntüleme gibi hasas tekniklerden elde edilen uzun dönemli takip verileri mevcut olmamasına rağmen, yakın zamanlardaki 10 yıllık seri içindeki mortalite raporları, halihazırda RA'da kullanılan agresif tedavi stratejilerinin faydalı etkilerini teyit etmektedirler (87). Sonuç olarak, RA hastalarında, DD olarak tespit edilen sublinik miyokardiyal disfonksiyon mevcuttur. İnflamasyon, bu hastalarda gözlemlenen kardiyak bulgularla bağlantılı olabilir. Standart tedavilerle yapılan 5 yıllık takibin, önemli bir kötüleşme olmadan kardiyak fonksiyonu muhafaza ettiği görülmektedir. RA hastalarında kardiyak disfonksiyon üzerinde agresif anti-inflamatuar tedavinin etkilerini belirlemek için daha büyük popülasyonlarla ek çalışmaların yapılması gereklidir.

RA'daki tüm ölümlerin %40-50'si kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Genel nüfusa göre artmış bir oran önerilmekte ve daha erken meydana geldiği bildirilmektedir (88). RA hastalarının önemli bir kısmında sağ ventriküler diyastolik fonksiyon bozulmuştur. Sistolik veya diyastolik disfonksiyon RA hastalarında kardiyak tutulumun neticesidir. RV ve LV'nin sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonunu ve kardiyak anormallikleri tespit etmek için doppler ekokardiyografisi hassas ve noninvazif bir yöntemdir. Anular ve miyokardiyal hızların ölçülmesi yoluyla bölgesel veya global sol ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde TDI çok faydalıdır. Aynı teknik, triküspit anulus ve bölgesel miyokardiyal hızların ölçülmesi yoluyla RV fonksiyonunu değerlendirmede uygulanabilir. RV serbest duvar ve trikuspid anulusun TDI hız ölçümleri, sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonu hakkında bilgi verebilir (88).

Bir çok çalışmada (89,90) konvansiyonel mitral Doppler parametrelerinden E, A, ve E/A oranı, RA'lı hastalarda LV diyastolik fonksiyon değerlendirmesi için incelenmiştir. Bu parametrelerden, E ve E/A oranı, RA'lı hastalarda kontrol grubuna nazaran daha düşük bulunmuştur. Birdane ve arkadaşlarının çalışmasında Em ve Am hızları ve Em/Am oranı, atriyo ventriküler doppler parametreleri ve pulmoner venöz doppler akışları istatistiki olarak anlamlı bulunmamış iken, literatürle uyumlu olarak, kontrol grubuna nazaran RA hastalarında her iki ventrikülde DT ve IVRT uzamış olarak

bulunmuştur (86). Yaşa bağılı olarak diyastolik fonksiyonun tedrici bozukluğu hakkında yeterince bilgi vardır (85). Di Franco ve arkadaşları (91) RA'lı hastalarda hastalık müddeti ve mitral akış parametrelerinden E/A oranı arasında üçlü bir korelasyona işaret etmişlerdir. Montecucco ve arkadaşları (92) RA'lı hastalarda diyastolik disfonksiyon ve hastalık müddeti arasında bir korelasyon ileri sürmüşlerdir. Mitral anular hareketin doku Doppler görüntülenmesi transmitral akış üzerinde miyokardiyal gevşemenin etkisini düzeltmek için kullanılmıştır ve diyastolik fonksiyonun iyi bir prediktörü olarak kullanılmaktadır (87). Bizim çalışmamızda sol ventrikül mitral kapak üzerinden PW Doppler ile diastolik akım dalgaları incelendi. Bu incelemede elde edilen verilerin analizinde MIT-Em dalga hızında azalma, MIT-Am dalga hızında ise artış saptadık. Bunun sonucunda diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak kabul edilen MIT-Em/MIT-Am oranının  $<1$  olduğu gözlemlendi. Ayrıca diyastolik disfonksiyon parametrelerinden sayılan DT ve IVRT'de de uzama saptadık. Bu veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç daha önce bu konuda yapılmış olan çalışmaları destekler niteliktedir. Arslan ve arkadaşları(85) tarafından yapılmış olan çalışmada hastalık süresi ile diastolik parametreler arasında pozitif korelasyon saptanmış olup bizim çalışmamızda da doku doppler parametrelerinden Tsag-Em ile aynı korelasyon gözlemlendi. .

Çalışma sonuçlarını değerlendirdiğimizde RA grubunda sağ ventrikül boyutları normal sınırlar dahilinde olmasına rağmen istatistiksel olarak kontrol grubuna oranla daha geniş olarak saptadık. Bu sonucun hastalık ile ilişkilendirilmesi söz konusu olabilir. Ancak normal sınırlar dışına çıkmamış olması klinik anlamlılığını azaltmaktadır.

Diyastolik disfonksiyon ile sol atriyal hacim arasındaki ilişki hakkında yapılan bir popülasyon bazlı çalışmada, hafif diyastolik disfonksiyonda sol atriyal hacmin artmadığı belirlenmiştir. Diyastolik fonksiyonun doppler verileri ile sol atriyal hacim genişlemesi arasındaki korelasyon yeterince güçlü olmayabilir (86). Bizim çalışma sonuçlarına göre de atriyal boyutlarda anlamlı bir fark saptanmadı.

RA'daki RV diyastolik disfonksiyonundan bir çok işlev sorumlu olabilir. RA'lı hastalarda LV diyastolik disfonksiyonu; hipertrofi veya interstisiyel fibröz, inflamasyon, vaskulit ve iskemiden kaynaklanan relaksasyon kusuru gibi nedenlere bağılı olabilir. Bununla birlikte, bu yapısal anormallikler sadece LV'yi etkilemekle

kalmayıp tüm kalbi etkilemektedir. Bu yüzden, RA'lı hastalarda RV diyastolik disfonksiyonu görülebilir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki, sağ kalp disfonksiyonunun en yaygın sebebi LV disfonksiyonu ve onun farklı patofizyolojik etiyojileridir (88). İnterventriküler septum yoluyla ventriküler bağıllık, RV diyastolik disfonksiyonun önemli bir mekanizmasıdır.

Yukarıda belirtilen sebeplere ek olarak, pulmoner fibrözis, sağ ventriküler diyastolik disfonksiyona sebep olabilir. RA hastalarında pulmoner hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Bu genelde RA ilişkili bir akciğer patolojisinin neticesidir. Sağ ventriküler IVRT nin uzunluğunun derecesinin, kronik obstrüktif akciğer rahatsızlığındaki pulmoner arteriyel basıncın derecesi ile ilişkili olduğu da bulunmuştur (88). Aynı şekilde, Tei ve çalışma arkadaşları (93), normal kişilerle karşılaştırıldığında primer PHT'da IVCT ve IVRT'nin uzadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda pulmoner hipertansiyon saptanan RA'lı hastaya rastlanmadı. Ancak bizim çalışmamızda sigara ile doku doppler parametrelerinden Tsol-Sm arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Bu sigaranın RA prognozu üzerine bilinen olumsuz etkisinin kardiyak etkilenimle ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu verilerin daha anlamlı olabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sol ventrikül lateral duvarı ve sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden doku doppler incelemeleri yaptık. Bu incelemeler sonucunda Tsol-Em ve Tsag-Em dalga hızlarında azalma, Tsol-Am ve Tsag-Am dalga hızlarında ise artış saptadık. Yine konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak kabul edilen Tsol-Em/Tsol-Am ve Tsag-Em/Tsag-Am oranları  $<1$  olarak hesap edildi. Bu veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar, RA'lı hastalarda doku doppler incelemesi ile saptanan diastolik disfonksiyonun varlığını göstermektedir. Bu sonuçlar daha önce bu konuda yapılmış olan çalışmalarla uyumludur.

Bizler bununla yetinmeyip global ventrikül performansının bir göstergesi olan MPI hesaplaması da yaptık. RA grubunda kontrole göre sağ ve sol ventrikül için ayrı ayrı hesaplamalar sonucunda her iki ventrikül MPI değerlerinde artma saptadık. İstatistiksel hesaplamalarda da anlamlı sonuçlar elde ettik. Bu veriler ışığında daha önce literatür bilgisini destekleyen diyastolik disfonksiyon varlığını tespit etmemizin yanında RA'lı hastalarda her iki ventrikül global performansının da bozulduğunu

söyleyebiliriz. Aynı zamanda RF pozitifliği ve titresi ile romatoid artrit hastalık şiddeti arasında ilişkinin mevcudiyeti bilinmektedir. Elde ettiğimiz verilerin ışığında LV-MPI ile RF titresi arasında pozitif korelasyon saptadık. Ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Bu da bize kötü prognoza sahip RA'lı hastalarda sol ventrikül global performansı arasındaki ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Bu verinin anlamlı hale gelmesi için daha geniş sayıda hasta ile yapılacak yeni çalışmaları ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılmış bazı popülasyon çalışmaları RA hastalarında kalp yetmezliğinin daha yüksek bir yaygınlıkta olduğunu göstermektedir. Bu artış, muhtemelen prematür ateroskleroz ile neticelenen artmış inflamatuvar faaliyetle ilişkilendirilmiştir (86). Rincon ve arkadaşları, karotid intima/media kalınlıklarının, 631 hasta üzerinde RA hastalık süresinin muhtemel etkileri olup olmadığını aynı yaş grubunda analiz etmişler ve yeni tanı hastalara oranla uzun süredir RA tanısı almış hastalarda daha fazla ateroskleroz olduğunu bulmuşlardır. RA'nın başlangıcından sonra aterogenezisin hızlandığını ve sistemik inflamasyonun yaşa bağlı kardiyovasküler rahatsızlık riskini artırabileceğini öne sürmüşlerdir (84). Diyastolik disfonksiyonun iskemik kalp hastalığının bir göstergesi olduğu bilinen bir gerçektir. Bizim çalışmamızda her ne kadar iskemik kalp hastalığına yönelik girişimsel tetkikler yapılmamış olsa dahi elde ettiğimiz diyastolik disfonksiyonun muhtemel nedenleri arasında aşikar iskemisi bulunmayan hastalarında bulunduğunu söylemek mümkündür.

Sonuç olarak, klasik ve doku doppler incelemesi RA'lı hastalarda diyastolik disfonksiyonun varlığını göstermektedir. Hastalık tanı süresi ve sigara kullanımı doku doppler bulguları ile daha anlamlı bir ilişki göstermektedir. Klinik olarak iskemi bulgusu olmayan Doppler ekokardiografi ile diastolik disfonksiyon saptanan RA'lı hastalarda, koroner anjiyografik görüntüleme yapılarak kardiyak morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan aterosklerotik kalp hastalığının erken evrede saptanması mümkün olabilecektir. Bunun için daha kapsamlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. RA hastalarının takibinde konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiografik değerlendirme, kardiyovasküler etkilenimin tanımlanmasında ve tedavisinin planlanmasında gerekli, non invazif ve uygulanabilir yöntemlerdir.

## 6.ÖZET

Romatoid artrit (RA) eklemlerde ve organlarda yaptığı hasarlar sonucu fonksiyon kaybı, sosyal ve psikolojik problemler nedeniyle ülkemizde de önemli hastalıklar grubuna girmektedir. Romatoid artritte kalp tutulumu nisbeten sıktır. Perikardiyal effüzyon, kapak bozuklukları ve ritim bozuklukları oluşturabildiği başlıca kardiyak bulgulardır.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon klinik ve polikliniğine 2007-2008 yılları arasında başvuran 1987 ACR kriterlerine göre kesin RA tanısı almış 48 hasta ve 22 sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı. Tüm hasta ve kontrol grubu tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör, CRP, ALP, trigliserit, total kolesterol, EKG, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 48 RA'lı hasta grubunun 35'i kadın, 13'ü erkek olup yaş  $\pm$ ortalaması  $52.0 \pm 9.4$  idi. kontrol grubundaki 22 kişinin 11'i kadın, 11'i erkek olup, yaş ortalaması  $47.1 \pm 6.1$  idi. Konvansiyonel ve doku doppler değerlendirilmesi sonucunda; RVD, RAD, MİT-Em, Tsol-Em, TsagEm, Mit-Em/Mit-Am, Tsol-Em/Tsol-Am, Tsag-Em/TsagAm, değerleri RA'lı hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Mit-Am, DT, Tsol-Am, Tsag-Am, LV-MPI, RV-MPI değerlerinde ise hasta grubunda kontrol grubu göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sabah sertliği süresi ile Tsol-Am arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Sigara kullanımı ile RF düzeyi ve Tsol-Sm arasında; tanı süresi ile aort kapak maksimum akım hızı ve Tsag-Am arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Romatoid artritli hastalarda kardiyak etkilenmede artış mevcuttur. RA'lı hastalarda konvansiyonel ve doku doppler değerlendirme, mortalitenin önemli bir nedeni olan kardiyak komorbid hastalığın belirlenmesinde ve tedavisinin planlanmasında anlamlı veriler sağlayan non invazif, yararlı ve uygulanabilir yöntemlerdir.

## 7.SUMMARY

RA causes loss of function as a consequence of damages in joints and organs, and consequently; it causes social and psychological problems, which brings it among the most significant groups of diseases in our country. Pericardial effusion, valve deformation and pararrhythmia are the major cardiac findings it can cause.

This study was carried out on 48 patients with definitive diagnosis according to ACR criteria of 1987 and 22 healthy people of control group in the period of 2007- 2008 in the clinics and out-patient department of physical therapy and rehabilitation in School of Medicine in Dicle University. All patients and control group were estimated with complete blood, sedimentation rate of red blood cell, rheumatoid factor, CRP, ALP, triglycerid, total cholesterol, EKG, conventional and tissue doppler ecocardiography.

Of the patient group with RA, 35 were female, 13 were male, and the mean age was  $52.0 \pm 9.4$ . 11 of 22 people in control group were female and 11 were male and their mean age was  $47 \pm 6.1$ . According to the assessment of conventional and tissue doppler, RVD, RAD, MIT-Em, Tsol-Em, TsagEm, Mit-Em/Mit-Am, Tsol-Em/Tsol-Am, Tsag-Em/TsagAm parameters were found to be significantly lower in patients with RA than control group. Yet in Mit-Am, DT, Tsol-Am, Tsag-Am, LVMPI, RVMPI parameters, the patient group was found to be significantly higher than control group.

There was a significant negative correlation between morning stiffness time and Tsol-Am. There was a significant positive correlation between smoking and RF, and Tsol-SM; and between duration of disease diagnosis and aort valve maximum flow rate, and Tsag-Am.

Increased cardiac involvement is present in patients with Rheumatoid arthritis. Conventional and tissue Doppler assessment are beneficial and practical methods, and providing meaningful data for detecting and planing treatment of comorbid cardiac disease in RA patients.

## KAYNAKLAR

1. Firestin GS. Romatoid Artrit in Etiyolojisi ve patogenezi. In; Haris ED (Ed) Kelley Romatoloji. (Çev.Ed: Arasil T.). Ankara Güneş Kitabevi. 2006. ss: 996-1042.
2. Halberg P. Rheumatoid arthritis: History. In: Klippel J.H, Dieppe P.A(Eds). Rheumatology second edition. Mosby, London. 1998: 5: 1-1
3. Tolgöz G. Kas- iskelet ve kollajen doku hastalıkları İlişin G.(Ed) Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, ss 1929-1932
4. Fleming A, Crown J.M, Corbett M. Early Rheumatoid disease I. onset II. patterns of joint involvement. Ann. Rheum. Dis. 1976, ss: 357-363
5. Jacoby RK, Jayson M.I.V Cosh J.A. Onset, early stopes and prognosis of rheumatoid arthritis: A clinical study of 100 patients with 11 year, follow up. Br. Med. J. 1973 ss: 96-100
6. Garry S. F.: romatoid artrit in etiyojisi ve patogenezi in textbook of rheumatology , edited by Kelley Wn, Harris ed, Ruddy S. Philadelphia, Wb Saunders 1993 pp. 833-873
7. Silman AJ, Pearson JE: Supplement review: Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4: S;625, 2002.
8. Boki KA, Drosis AA, Tzioufas GA, et al: Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. Ann Rheum Dis. 52:517, 1993.
9. Lipsky PE. Romatoid Artrit. In; Faui AS.( Ed) HARRISON Romatoloji. (Çev.Ed: Soy M.). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2007. ss: 85-104.
10. Edmonds JP: Rheumatoid arthritis in Clinical Rheumatology. Edited by Howe HS. Singapore, National Arthritis Foundation, 1997, pp. 54-111.
11. Brennan P, Barrett J, Fiddler M, et al: Maternal-fetal HLA incompatibility and the course of inflammatory arthritis during pregnancy. J Rheumatol 27:2843, 2000.
12. Bonagura VR, Wedgwood JF, Agostino N, et al: Seronegative rheumatoid arthritis, rheumatoid factor cross reactive idiotype expression, and hidden rheumatoid factors. Ann Rheum Dis. 48:488, 1989.
13. Rawson AJ, Hollander JL, Quismorio FP, Abelson NM: Experimental arthritis in man and rabbit dependent upon serum anti-immunoglobulin factors. Ann NY Acad Sci 1968:188, 1969.
14. Reparón-Schuijff CC, van Esch WJ, van Kooten C, et al: Functional analysis of rheumatoid factor-producing B cells from the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 41:2211, 1998.
15. Carson DA, Chen PP, Kipps TJ: New roles for rheumatoid factor. J Clin Invest 87:379, 1991.
16. Rowley M, Tai B, Mackay IR, et al: Collagen antibodies in rheumatoid arthritis. Significance of antibodies to denatured collagen and their association with HLA-DR4. Arthritis Rheum 29:174, 1986.

17. Sekine T, Masuko-Hongo K, Matsui T, et al: Recognition of YKL-39, a human cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann rheum Dis* 60:49, 2001.
18. Union A, Meheus L, Humbel RL, et al: Identification of Citrullinated rheumatoid arthritis-specific epitopes in natural filaggrin relevant for antifilaggrin autoantibody detection by line immunoassay. *Arthritis Rheum* 46:1185, 2002.
19. Corr M, Firestein GS: Innate immunity as a hired gun: But is it rheumatoid arthritis? *J Exp Med* 195:F33, 2002.
20. Blass S, Union A, Raymackers J, et al: The stress protein BiP is overexpressed and is a major B and T cell target in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44:761, 2001.
21. Oda A, Miyata M, Kodama E, et al: Antibodies to 65Kd heat-shock protein were elevated in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatology* 13:261, 1994.
22. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M: cause of death in 81 autopsied patients with RA. *J Rheumatol*, 21: 33-36, 1994.
23. Wolheim FA: Rheumatoid arthritis in Oxford Textbook of Rheumatology edited by Isenberg DA pp: 1004-1019, 1998.
24. Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Rheumatoid arthritis in the elderly. *Exp Gerontol* 34: 463-671, 1999.
25. Pincus T, Callahan LF: What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 19: 123-151, 1993.
26. Van Zeben D, Breedveld FC: Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1 44:33-1, 1996.
27. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA: The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in RA: *J Rheumatol* 15: 1480-1488, 1988.
28. Ahern MJ, Smith MD: Rheumatoid arthritis. *MJA* 166: 156-161, 1997.
29. Towheed TE, Anastassiades TP: Rheumatoid hand. *Can Fam Phys* 40: 1303-1309, 1994.
30. Özdoğan H. Rheumatoid arthritis. Karaaslan Y.(Ed). *Klinik Romatoloji, Medico Graphics Ajans ve Matbaası, Ankara, 1996; 282-283.*
31. Duncan AG, Hastings DE: Clinical features of early, progressive and late disease in Rheumatology edited by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-Wolfe pp:5.3.1- 5.3.14, 1998.
32. Van der Heijde D M: Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol Suppl* 2 34: 74-78, 1995.
33. Yasuda M, Ono M, Naono T, Nobunaga M: Multiple rheumatoid bursal cysts. *J Rheumatol* 16: 1986-1988, 1989.
34. Grassi W, De Angelis R, Lamana G, Cevrini C: The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol Suppl* 1 27: 18-24, 1998.
35. Evi N: Stress fractures of the distal fibula presenting as monoarticular flares in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37: 1555-1556, 1994.
36. Lethimaki M Y, Kautiainen H, Hamalainen M M ve ark: Hip involvement in seropositive rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 27: 406-409, 1998.
37. Fujimara K, Fujimoto M, Owaki H, Kono J Nakase T, Yonenobu K, Ochi T: Cervical lesions related to the systemic progression in rheumatoid arthritis. *Spine* 19: 2052-2056.

38. Reiter M F, Boden S D: İnflammatory disorders of the cervical spine. Spine Dec 15 23: 2755-2766, 1998.
39. Akil M, Amos R S, Romatoid artrit: Klinik özellikleri ve tanı. Snaith M (Ed). ABC of rheumatology (çeviren: Sözudođru A.N ); 1997: 40-41.
40. Celiker R, Gökçe-Kutsal Y, Eryılmaz M: Temparomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis. Relationship with disease activity. Cand J Rheumatol 24: 22-25, 1995.
41. Resnick D, Sartorius D. Imaging of rheumatoid arhritis. In Kelly W, Haris E.D, Ruddy S, Sledge C.B(Eds). Text book of Rheumatology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 650-699, 1989.
42. Soderlin MK, Nieminen P, Hakala M: Functional status predicts mortality in a community based rheumatoid arthritis population. J Rheumatol 25(10): 1895-1899, 1998.
43. Matteson EL, Cohen MD, Conn DL: Clinical features and systemic involvement in Rheumatology edited by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-Wolfe pp: 5.4.1-5.48, 1998.
44. Combe B, Didry C, Gutierrez M: Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for RA. Eur J Med 2: 153-156, 1993
45. Bohndorf K, Schalm J: Diagnostic radiography in rheumatoid arthritis: benefits and limitations. Bailliere's Clin Rheumatol 10:3, 399-407, 1996.
46. Hassfeld W: Demonstration of a new antinuclear antibody that is highly spesific for rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum 32: 1515-1520, 1989.
47. Kelly C A: Rheumatoid arthritis: Other rheumatoid lung problems. Bailliere's Clin Rheumatol 7:17.
48. Despaux J, Manzoni P, Toussirot E, Auge B, Cdoz J P, Wendling D: Prospective sudy of prevalence of bronchiectasis in rheumatoid arthritis using high resolution computed tomography. REv Rhum Emg Ed 65: 453-461, 1998.
49. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, et al: Raised ulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology 39: 1320-1325, 2000.
50. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, VollersenRS: Rheumatoid pericarditis. Clinical features. Medicine 69: 81-91, 1990.
51. Fischer M, Mielke H, Glaefke S, et al: Generalized vasculopathy and finger blood flow abnormalities in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 11: 33-37, 1984.
52. Mongan ES, Cass RM, Jacox RF, et al: A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. Am J Med 47: 23-25, 1969.
53. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, et al: Rheumatoid myositis: clinical and histologic features and possible pathogenesis. Arthritis Rheum 27: 737-748, 1984.
54. Dişlen N, Romatoid artrit. Karaaslan Y. (Ed). Klinik Romatoloji; Medico Gaphics Ajans ve Matbaası, Ankara, 86-110, 1996.
55. Kroot E-JJA, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefjit MC: Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade ofthe disease. Arthritis Rheum 44:1254-1260, 2001.
56. Madison PJ, Bacon PA: Vitamin D deficiency, spontaneous fractures and osteopenia in rheumatoid arthritis. BMJ 4:433-435, 1974.

57. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1-2, 2000.
58. Gridley G, Mc Laughelin JK, Ekblom A, et al: Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl cancer Inst* 85:307-311, 1993.
59. Winchester RJ, Koffler D, Litwin SD, et al: Observations on the eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 14: 650-665, 1971.
60. Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al: Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 42: 545-549, 1983
61. Hamuryudan V. Romatoid artritite laboratuvar. *Romatoloji gündemi*.1: 1: 8-9, 1996.
62. Resnick D, Niwayama G, Rheumatoid arthritis and the seronegative spondyloarthropathies: Radiographic pathologic concepts. In Resnick, Niwayama G(Eds). *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 2 edition W.B. Saunders Company. Philadelphia. 894-952, 1988.
63. Vreugdenhil G, Baltus CAM, Van eijk HG, Swaak AJG: Anemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 29: 105-110, 1990.
64. Lackner K J, Shcllosser U, Lang B, Scmitz G: Auto antibodies against calpastatin in rheumatoid arthritis: epitope mapping and analysis of patient sera. *Br J Rheumatol*, 37: 1164-1171, 1998.
65. Borg AA: Antibodies to cytokines in inflammatory arthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 27: 186-195, 1997.
66. Onel D. Romatizmal Hastalıklar. *Tayf Ofset*, İstanbul, 326-327, 1994.
67. Lipsky PE, van der heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Antitumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group *N Engl J Med* 343(22): 1594-1602, 2000.
68. Weinblatt ME, Kremer JM; Bankhurst AD, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340: 253-259, 1999.
69. Van der Heijde DM, vanRiel PL, Nuffer-Zwart IH, et al: Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1(8646): 1036-1038, 1989.
70. Infliximab (package insert). Malvern, Penn, Centocor, 2002.
71. Haris ED, Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelly W, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB.(Eds). *Textbook of Rheumatology* fifth edition. WB Saunders Company. London, 899-923, 1997.
72. Bonfiglio T. Atwaer. EC. Heart disease in patients with seropositive RA. *Arch. Intern. Med.* 124: 714-719, 1996.
73. Hara KS, Ballard DJ, Isrum DM. Et al: Rheumatoid pericarditis: Clinical features and survival *Medicine*, 69: 81-91, 1990.
74. Kelley CA, Bourke JP, Malcolm A, et al: Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis. A. Longitudinal study. *Q J. Med.* 75: 461-470, 1990.
75. Mione S, Valentini G, Giunta A. Cardiac involvement in RA: an echocardiographic study. *Cardiology*, 83: 234-239, 1993.
76. Ahern M, Lever JV, Losh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 42:389-397, 1983.

77. Van Ablada-Kuipers GA, Brujin JA, Westedt ML. Coronary arteritis complicating rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 45: 963-965, 1986.
78. Morris PB, Imber MJ, Heinsimer JA. Rheumatoid arthritis and coroner arteritis. *Am. J. Cardiology.* 57: 689-695, 1986.
79. Cosh JA, Lever JV. The aortic valve. In Ansell BW, Simkin PA.(Eds). *The heart and rheumatoid disease.* London. Butter Worths International Medical Reviewes. *Rheumatology*, 2: 83-119, 1984.
80. Corrao S, Salli L, Arnonne S, et al. Cardiac involvement in 16: 253-256, 1995.
81. Chapter 55. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Arthritis and Allied conditions.* In: Kopman LW.(Ed). *A Textbook of Rheumatology 13 th Edition volume I.* Williams & Wilkins. London, 1075-1077, 1997.
82. Coblyn S J, Weinblatt EM. Chapter 56. Rheumatic diseases and the heart in *Braunwald Heart Disease.* In: Braunwald E(Ed). *A. Textbok of Cardiovascular Medicine.* W B. Saunders Company. Philadelphia, 1776-1778, 1996.
83. Cene H, Stollerman M D. Rheumatic fever and other rheumatic disease of the heart. *Heart Disease (Ed. Braunwald E).* W B. Saunders Comp. 1721-1742, 1992.
84. Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J atherosclerosis* (198). 2008: 332-337.
85. Arslan S, et al. Diastolik function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clinical Rheumatology* (2006) 25: 294-299.
86. Birdane A, et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. *J compliation vol. 24, no: 5,* 2007: 485-493.
87. Yazıcı D, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. *Clinical Rheumatology* (2008) 27: 647-650
88. Seyfeli E, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. *Atissue Doppler echocardiographic study.* *Int J cardiovasc imaging* (2006) 22: 745-754
89. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D (2003) Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 22:84–88
90. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M (2003) Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 24:141–146
91. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A et al (2000) Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 59:227–229
92. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, Rossi S, Grandi AM, Caporali R, Finardi G (1999) Impaired diastolic function inactive rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 17:407–412
93. Tei C, Dujarkin KS, Hodge DO et al (1996) Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 9:838–847