

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SAĞ KALP
FONKSİYONLARI VE PULMONER HEMODİNAMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ELİF VUSLAT KÖK

BOLU, TEMMUZ- 2022

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SAĞ KALP
FONKSİYONLARI VE PULMONER HEMODİNAMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ELİF VUSLAT KÖK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER

BOLU, TEMMUZ- 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Elif Vuslat KÖK tarafından hazırlanan “**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SAĞ KALP FONKSİYONLARI VE PULMONER HEMODİNAMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 28/07/2022

Jüri Üyeleri

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ
Düzce Üniversitesi

İmza

.....

.....

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi

beyan ederim.

.....

ELİF VUSLAT KÖK

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SAĞ KALP FONKSİYONLARI VE PULMONER HEMODİNAMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF VUSLAT KÖK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER

BOLU, TEMMUZ - 2022

XVII+56

Giriş ve Amaç: Romatoid artrit (RA) etiyolojisinde farklı birçok etkenin rol aldığı kronik, otoimmün inflamatuvar eklem hastalığıdır. Hastalık sürecinde cilt, göz, akciğer ve kardiyovasküler tutulum gibi eklem dışı bir çok organ ve sistem etkilenmektedir. Kronik inflamasyon süreci kardiyak miyozitleri de olumsuz etkiler. RA'nın kardiyak tutulumu ile ilgili yapılan çalışmalar sıklıkla sol ventrikülle ilgilidir. Kompleks anatomisinden dolayı sağ kalbin değerlendirilmesi zordur. Yapılan pek çok çalışmada sağ ventrikül (RV) tutulumunun, hospitalize hastalarda mortalite ve majör komplikasyonları göstermede güçlü bir prediktör olduğu ekokardiyografik incelemelerle gösterilmiştir. Bu araştırmada sağ ventrikül fonksiyonları ve bununla yakından alakalı pulmoner arteriyel hemodinamiyi henüz semptomatik olmamış RA hastalarında değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18-65 yaş aralığındaki, ek hastalığı, sigara kullanımı, kardiyak ve pulmoner hastalık öyküsü olmayan 75 RA hastası ve 65 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Klinik, laboratuvar ve EKG bulguları not alındı, hastalık aktivite skorları hesaplandı. Ekokardiyografik olarak konvansiyonel parametreler, doppler parametreleri ve RV parametreleri (TAPSE, S', FAC, TEİ, RVOT-SE, pPTT) ölçüldü. İstatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, nabız, tansiyon ve konvansiyonel eko parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RA hasta grubunda TAPSE, S', FAC, RVOT-SE, pPTT kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü. RA hasta grubunda TEİ kontrol kişilerine kıyasla anlamlı derecede yüksekti. RA hasta grubunda hastalık süresi ile TAPSE, RVOT-SE ve pPTT ile negatif yönde

PAB ve TEİ ile pozitif yönde korelasyon saptandı. DAS28-CRP aktivite skoru ile TAPSE, FAC arasında korelasyon izlenmiştir. RA hasta grubunda pPTT ile TAPSE ve RVOT-SE ile pozitif yönde PAB ve TEİ ile negatif yönde korelasyon izlenmiştir. pPTT ve RVOT-SE için yapılan ROC analizinde pPTT için cut off değeri 169,5 ms olup sensitivite %61.3 spesifitesi %87.7, RVOT-SE için cut off değeri 0.64cm duyarlılık %69.3 özgüllük %67.7 bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda RA hastalarında subklinik evrede sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner arteriyel hemodinamik değişiklikler tespit edilmiştir. RA hasta grubunda literatürde ilk kez çalışılan RVOT-SE, pPTT sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü. RA hastalarında hastalık süresi ile TAPSE, FAC, pPTT, S' değerlerinin korele olduğu saptadık. Literatürde ilk kez S', RVOT-SE ve pPTT parametreleri çalışmamızda bakılmış olup, bulgularımız ışığında RA hastalarının subklinik evrede sağ ventrikül tutulumunu predikte ederek, hastaların tedavisini etkileyecek ve yön verecek ekokardiyografik parametreler olarak günlük pratiğimizde kullanılması düşünülebilir.

ANAHTAR KELİMELEER: romatoid artrit, sağ kalp fonksiyonları, ekokardiyografi

ABSTRACT

ASSESSMENT OF RIGHT HEART FUNCTIONS AND PULMONARY HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

THESIS IN MEDICINE

ELIF VUSLAT KOK

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASST.DR.MUJGAN GURLER)

BOLU, JULY 2022

XVII+56

Introduction and Aim: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune inflammatory joint disease in which many different factors play a role. During the disease process, many extraarticular organs and systems such as skin, eye, lung and cardiovascular involvement are affected. The chronic inflammatory process also negatively affects cardiac myositis. Studies on cardiac involvement of RA are often related to the left ventricle. Evaluation of the right heart is challenging due to its complex anatomy. Echocardiographic examinations have shown in many studies that right ventricular (RV) involvement is a strong predictor of mortality and major complications in hospitalized patients. In this study, we aimed to investigate right ventricular functions and related pulmonary arterial hemodynamics in patients with RA who are not yet symptomatic.

Materials and Methods: Seventy-five RA patients and 65 healthy volunteers, aged 18-65 years, without any comorbidity, smoking, or history of cardiac or pulmonary disease were included in the study. Clinical, laboratory and ECG findings were noted, and disease activity scores were calculated. Conventional parameters, Doppler parameters and RV parameters (TAPSE, S', FAC, TEI, RVOT-SE, pPTT) were measured echocardiographically. Statistical analysis was performed.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, gender, BMI, pulse, blood pressure and conventional echo parameters. TAPSE, S', FAC, RVOT-SE, pPTT were significantly lower in the RA patient group compared to the control group. TEI was significantly higher in the RA patient group compared to the control group. TAPSE, RVOT- SE and pPTT were negatively correlated with PAP and TEI, and DAS28-CRP activity score was correlated with TAPSE, FAC. In the RA patient group, pPTT was positively correlated with TAPSE and RVOT-SE

was positively correlated with PAP and TEI. In the ROC analysis for pPTT and RVOT-SE, cut-off for pPTT was 169.5 ms sensitivity was 61.3%, specificity was 87.7%, cut-off value for RVOT-SE was 0.64cm, sensitivity was 69.3%, specificity was 67.7%.

Conclusion: In our study, subclinical right ventricular dysfunction and pulmonary arterial hemodynamic changes were detected in RA patients. The RVOT-SE, pPTT, which was studied for the first time in the literature, was significantly lower in the RA patient group compared to the control. We found that disease duration and TAPSE, FAC, pPTT, S' values were correlated in the RA patient group. S', RVOT-SE and pPTT parameters were examined for the first time in the literature in our study, and in the light of our findings, it can be considered to be used in our daily practice as echocardiographic parameters that will affect and guide the treatment of patients by predicting right ventricular involvement in the subclinical stage in RA patients.

KEYWORDS: **rheumatoid arthritis, right heart functions,**
echocardiography

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	v
ETİK BEYAN	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
TABLO LİSTESİ.....	xiv
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xv
TEŞEKKÜR.....	xvii
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Romatoid artrit.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etiyoloji	3
2.1.4 Patogenez.....	4
2.1.5 Klinik Bulgular.....	6
2.1.6 Laboratuvar Bulguları	12
2.1.7 Radyolojik Bulgular	14
2.1.8 Tanı.....	14
2.1.9 Klinik Seyir	15
2.1.10 Hastalık Aktivitesi Ölçülmesi.....	16
2.1.11 Tedavi	17
2.2 Ekokardiyografik İnceleme	21
2.2.1 B-mod Ekokardiyografi.....	21
2.2.2 M-mod Ekokardiyografi.....	21
2.2.3 Doppler Ekokardiyografi.....	22
2.2.4 RV Fonksiyonlarının Eko ile Değerlendirilmesi	22
2.2.5 Sağ Ventrikül Fonksiyonlarını Öngördüren Parametreler..	24
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1 Çalışma gruplarının seçimi ve çalışma tasarımı	28
3.2 Romatoid Artrit Hasta Takibi	29
3.3 Elektrokardiyografik İnceleme	30
3.4 Ekokardiyografik İnceleme	30
3.5 İstatistiksel Analiz	31
4 BULGULAR.....	33
4.1 Demografik ve Klinik Özellikler	33
4.2 Ekokardiyografik Özelliklerin Karşılaştırılması	36
4.3 RV Parametrelerinin karşılaştırılması	37
4.4 RV parametrelerinin diğer değişkenler ile korelasyonu	38
4.5 RV parametreleri için ROC analizi	39

5	TARTIŞMA	40
6	SONUÇ.....	46
7	KAYNAKLAR	47



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. RVFAC değerin hesaplanması.....	25
Şekil 2.2. TEİ (MPI) indeksinin hesaplanması.....	26
Şekil 2.3. RVOT-SE'nin ölçülmesi.....	26
Şekil 2.4. pPTT'nin ölçülmesi.....	27
Şekil 4.1. RV parametrelerine ilişkin ROC eğrisi	39



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri(77).	15
Tablo 4.1. Demografik verilerin karşılaştırılması-1	33
Tablo 4.2. Demografik verilerin karşılaştırılması-2	33
Tablo 4.3. RA Hastalarının Klinik Özellikleri-1	34
Tablo 4.4. RA Hastalarının Klinik Özellikleri-2	34
Tablo 4.5. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.6. Hemodinamik özelliklerin karşılaştırılması	36
Tablo 4.7. Klasik Ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması	36
Tablo 4.8. Doppler Ekokardiyografi parametrelerin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.9. RV parametrelerin Ekokardiyografik olarak karşılaştırılması	38
Tablo 4.10. RV parametrelerin diğer değişkenler ile korelasyonu.....	38
Tablo 4.11. RV parametrelerinin RV disfonksiyonunu belirlemedeki etkisi ...	39
Tablo 4.12. RV parametrelerin RV disfonksiyonu için kesme değerleri	40

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACR	: American College of Rheumatology
Anti-ccp	: Anti siklik sitriline peptid
CRP	: C reaktif protein
CW	: Continous wave
DAS-28	: Hastalık aktivite skoru
DIF	: Distal interfalangeal eklem
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FAC	: Fraksiyone alan değişimi
FLS	: Fibroblast benzeri sinoviyosit
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İAH	: İntertisyel akciğer hastalığı
İVS	: İnterventriküler septum
İVGZ	: İnterventriküler gevşeme zamanı
İVKZ	: İnterventriküler kasılma zamanı
JAK	: Janus kinaz
LA	: Sol atriyum
LV	: Sol ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
ME	: Miyokard enfarktüsü

MG : Miligram
MMP : Matriks metalloproteinaz
MPI : Miyokard performans indeksi
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
MTF : Metatarsofalangeal eklem
MTX : Metotreksat
NSAI : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
NSİP : Non spesifik intertisyel pnömoni
PLAX : Parasternal uzun aks
PSAX : Parasternal kısa aks
PW : Pulsed wave
RA : Romatoid artrit
RANKL : Nükleer faktör κ B ligandının reseptör aktivatörü
RIMP : Sağ ventrikül miyokard performans indeksi
RF : Romatoid faktör
RV : Sağ ventrikül
RVEF : Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
RVOT : Sağ ventrikül çıkış yolu
RVOT-SE : Sağ ventrikül çıkış yolu sistolik ekskürsyonu
S' : Lateral triküspit anulus sistolik velositesi
Scl : Skleroderma
SKB : Sistolik kan basıncı
SLE : Sistemik lupus eritematozus
sPAB : Sistolik pulmoner arter basıncı
TAPSE : Triküspit anuler düzlem sistolik ekskürsyonu
TDİ : Doku doppler görüntüleme
TNF : Tümör nekrozan faktör
TY : Triküspit yetersizliği
UIP : Olağan intertisyel pnömoni
USG : Ultrasonografi
VAS : Visuel analog skalası
VKİ : Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresi ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, desteğini her zaman hissettiren saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürler ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı hocalarıma

İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde teorik ve klinik eğitime sağladıkları katkılardan dolayı başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Güray Can, Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Kösekli hocalarıma,

Tez aşamasında ve rotasyondaki eğitime sağladıkları katkılar dolayısıyla kardioloji bölümü öğretim üyelerine,

İç hastalıkları uzmanı olma yolundaki zorlu asistanlık sürecinde bölümümüzde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen kliniğimiz uzmanlarına,

Her zaman yanımda olan en büyük destekçilerim, başta sevgili eşim kardioloji uzmanı Dr. Zafer KÖK'e, minik kıvrıcık kuzum Ömer'ime, ilk öğretmenim canım annem ve babama, kardeşime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Elif Vuslat KÖK

Bolu - 2022

1 GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) etiyolojisinde farklı bir çok etkenin rol aldığı kronik, otoimmün inflamatuvar eklem hastalığıdır. Toplumda % 0.5-1 gibi oranla sık görülen RA, sadece poliartrit tablosundan ibaret değildir. Erken dönemde ve etkin dozda tedavi edilmediği takdirde eklem hasarı kaçınılmazdır. Devam eden hastalık sürecinde cilt, göz, akciğer ve kardiyovasküler tutulum gibi eklem dışı bir çok organ ve sistemin etkilenmesiyle hayat konforu bozulmakta sakatlık ve ölüm oranları artmaktadır(1).

Romatoid artrit patolojisinin temeli proinflamatuvar sitokinlerin artışından kaynaklanır. Yüksek hastalık aktivitesi ve kronik inflamasyon süreci kardiyak miyozitleri de olumsuz etkiler. RA hastalarında perikardit, valvüler hastalıklar, pulmoner hipertansiyon, ateroskleroz, interstisyel akciğer hastalıklarının meydana gelmesi mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilendirilmiştir. RA'nın kardiyak tutulumu otopsi serilerinde ve ekokardiyografinin (eko) kullanıldığı çalışmalarda sık rastlanan bir bulgudur(2).

Yapılan pek çok çalışmada sağ ventrikül (RV) tutulumunun, hastane içi mortalite ve majör komplikasyonları göstermede güçlü bir prediktör olduğu farklı eko metodlarının kullanılması ile ispatlanmıştır (3). Değişik hasta gruplarında RV işlevinin değerlendirilmesi bu açıdan önemlidir. RV'nin kendi kompleks anatomisinden dolayı değerlendirilmesi çeşitli zorluklar içerir. Rutin sağ kalp incelemesinde fraksiyonel alan değişimi (FAC), triküspid anulusun ölçülen sistolik ekskürsiyon (TAPSE), triküspid anulusun doku doppler analizi ile elde edilen sistolik hız (S'), miyokard performans indeksi (MPI), pulmoner arter basıncı (PAB) hesaplanır. Hastalıklar sağ kalbi homojen şekilde etkilemeyebilir bu nedenle sağ ventrikül çıkım yolunun sistolik ekskürsiyonunun (RVOT-SE), global sağ ventrikül işlevinde önemli bir yer tuttuğu Asmer ve ark yaptığı çalışmada gösterilmiştir (4).

Kardiyak ve pulmoner tutulumların erken safhada tanınması açısından eko önemli role sahiptir. Kolay ulaşılabilir, non invaziv, ucuz bir yöntem olan eko ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi RA'nın rutin seyri sırasında hastalarda meydana gelebilecek kardiyak disfonksiyonu henüz hastalar semptomatik değilken yakalayabilmek için son derece değerlidir. Literatüre bakıldığında RA hastalarının kardiyak fonksiyonlarının incelendiği çalışmalar sıklıkla sol ventrikül fonksiyonları ile alakalıdır. Sağ kalp olarak tanımlanan yapılar ve bu yapılarla yakın ilişkisi olan

pulmoner hemodinamik göstergelerin konu edildiği çalışma sayısı çok azdır. Biz de bu çalışmamızda kalp ve akciğer kaynaklı hastalık ve yakınması olmayan RA hastalarının sağ kalp fonksiyonları hakkında subklinik evrede (asemptomatik) bozulma oluyor mu? Hastalık aktivitesi ve RA hastalık süresi ile sağ kalp fonksiyonları hakkında bilgi veren parametreler arasında ilişki var mı? bu hastaları eko aracılığıyla görüntülemenin erken tanıdaki önemi nedir? sorularına klasik ve yeni birçok eko parametresi ışığında yanıt bulmayı amaçlamaktayız.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Romatoid artrit

2.1.1 Tanım

Romatoid artrit, sıklıkla sinoviyal sıvı ve membranı etkileyen, eklem hasarı yapabilen, kronik, otoimmün bir hastalıktır(5).

Yaşam kalitesi, işlevselliği ve sağkalımı olumsuz yönde etkileyen RA yalnızca eklem hastalığı değildir(6). Başlangıçta eklem yakınma ve bulguları ile seyrederken ileri dönemlerde kardiyak, pulmoner, cilt, oküler ve hematolojik anormallikler dahil çeşitli eklem dışı tutulumları olabilen multisistemik bir hastalık olarak düşünülmelidir(7).

2.1.2 Epidemiyoloji

Yetişkin nüfusta prevelansı yaklaşık %0,5-1, insidansı yılda %0,02-0,05'dir böylelikle toplumda en sık görülen kronik, eroziv ve inflamatuvar poliartrit olarak karşımıza çıkar(8). 2001-2002 yılları arasında İzmir'de yapılan bir çalışmada yaşam boyu RA kümülatif prevalansı %0,49 saptanmıştır(9). Kadınlar erkeklerden 3 kat daha sık etkilenir ve en sık 35-50 yaş arası kadınlarda görülür. Erkek cinsiyette genelde 60-80 yaş aralığında görülür ve 45 yaşından önce başlaması nadirdir(10).

2.1.3 Etiyoloji

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi hala net olarak bilinmemektedir. Genetik, hormonal ve çevresel birçok değişken rol oynamaktadır(11).

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Ailesinde RA tanılı hasta olan sağlıklı kişilerin RA geliştirme riski kabaca 3-5 kat artmıştır(12). Gen biliminde kullanılan çağdaş teknolojiler sayesinde tek yumurta ikizlerinde görülme riski yaklaşık %15, çift yumurta ikizlerinde ise yaklaşık %5 olduğu bulunmuştur(13). RA gelişiminde kişinin sahip olduğu genetik yükün hastalığın ortaya çıkmasındaki faktörlerden biri olduğu düşüncesini desteklemektedir. İnsan Lökosit Antijeni (HLA) MHC Klas II molekülleri genetik komponentin yaklaşık %30-50 kadarından sorumlu tutulmakta ve HLA DRB1'in kodladığı epitopun ciddi eklem tutulumu ve daha fazla eklem dışı bulgulara sebep olduğu gösterilmiştir(14). T hücre sinyalizasyonunda görevli PTPN22 genindeki varyant allelin RA gelişimini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir(15).

2.1.3.2 Hormonal faktörler

Kadınlarda östrojenin immün sistemi uyarıcı etkisinden dolayı RA kadın cinsiyette daha sıktır(16). Sinoviyal sıvı ve bellek T hücrelerinde östrojen reseptörleri bulunur(17). Östrojen T supresör hücre fonksiyonunu baskılar ve T helper hücre fonksiyonunu artırır(16). Antiöstrojen tedavi ajanlarından olan oral kontraseptif kullanımı ile hastalık riskinin azaldığı gösterilmiştir(18). Gebelik süresinde farklı birçok hormonal değişiklikten dolayı RA alevlenmesi daha az görülür. Doğumdan sonra devam eden emzirme sürecinde prolaktin seviyesindeki yükseklik hastalık aktivitesindeki artıştan sorumlu tutulmuştur. RA'lı erkek hastaların incelendiği bir çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla RA erkeklerinde androjen düzeyleri daha düşük bulunmuştur(19).

2.1.3.3 Enfeksiyonlar

Bakteriyel (Mycobacteria, Streptococcus, Mycoplasma, Escherichia coli, Helicobacter pylori) ve viral (kızamıkçık, Epstein-Barr virüsü, parvovirüs) enfeksiyonlar moleküler benzerlik yoluyla tolerans kaybı ve otoimmünite gelişimine neden olarak RA gelişiminde rol oynar(20). Sitrülline peptidi oluşturan enzimi katalizleyen ve böylece anti-sitrülline peptid antikorlarını arttıran Porphyromonas Gingivalis ajanına karşı oluşan antikor düzeyleri RA hastalarında daha yüksek titrelerde bulunmuş olup RA'lılarda periodontit sıklığındaki artışın sebebidir(21).

2.1.3.4 Çevresel faktörler

Sigara kullanımı ve tütün maruziyetinin iki kopya HLA-DRβ1 ortak epitop, PTPN22 pozitifliği olan kişilerde anti-CCP pozitif RA gelişim riski artmaktadır(22). Aşırı tuz tüketimi, obezite ve çevre kirliliği hastalık riskini arttırırken antiinflamatuvar özelliği olan omega-3 balık yağlarının klinik alevlenmeyi azalttığı RA etiyolojisinde çevresel faktörlerin etkisinin incelendiği birçok prospektif çalışmada ortaya konmuştur(23).

2.1.4 Patogenez

Romatoid artrit patogenezinin temelinde sinoviyal sıvıdaki myeloid ve plazmositik dendritik hücrelerin, T hücre aktivasyonu ve antijen sunumu yapan TNF α , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, HLA sınıf II molekülleri ve kostimülatör maddelerce uyarılması vardır böylelikle inflamasyon süreci başlar. İnflamatuvar

sürece T helper -17 hücrelerinden salınan IL-17'nin TNF- α ile birlikte fibroblast ve kondrosit aktivasyonunu uyarması katkıda bulunur. Yoğun lökosit infiltrasyonu, sellüler hiperplazi, hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, aktive T ve B lenfositler ve fibrin depozitlerin birikmesiyle sinoviyal zar genişler sinoviyumda çeşitli bozulmalar meydana gelir ve bu süreç eklem şişliği, pannus dokusunun oluşumu pannusun kemik ve kıkırdak dokuya invazyonu şeklinde sonlanır(24, 25).

CD4+ ve CD8+ T helper-1 lenfositlere makrofaj, dendritik hücre ve B lenfositler tarafından antijen sunulur ve immun yanıtın ilk adımı başlar. Aktive T lenfositlerden başta IL-1 ve TNF- α olmak üzere interferon (IFN)- γ ve interlökin (IL)-2 gibi sitokinlerin salınmasıyla makrofaj, fibroblast ve fibroblast benzeri sinoviositler uyarılır. Sinovyal fibroblast benzeri sinoviositler (FLS) romatoid sinoviyumda en fazla bulunan hücre grubudur. Fazla miktardaki FLS hücreleri oksijeni tüketir ve hipoksi sonucunda anaerobik glikoliz tetiklenir ve anjiyogenez uyarılır. Kronik inflamasyonun devamından anjiyogenezis sorumludur(24, 26). Tüm bu sitokinler aracılığı ile lenfosit kemotaksisi, damar geçirgenliği ve metalloproteinaz (MMP) üretimi artmaktadır(27). Matriks Metalloproteinazlar (özellikle de MMP-1, 3, 8, 13, 14 ve 16), tip II kollajen yapısını geri dönüşümsüz olarak bozar(28). IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler kıkırdak apoptozisine neden olur. Tüm bu olumsuz süreçler yüzey kıkırdak kaybı ve radyolojik olarak eklem aralığında daralma ile sonuçlanır(29). Lenfositler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilen nükleer faktör κ B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), pro-osteoklastlar üzerindeki reseptörüne bağlanarak (RANK) osteoklast dönüşümünü artırır ve böylece peri-artiküler osteopeni ve de kemik dokuda erozyonlar gelişir(30). B lenfositler otoantikor (artmış sitruline proteinlere karşı gelişmiş olan antikorları anti-CCP ve RF) üreten plazma hücrelerine dönüşür. Otoantikorlar kompleman aktivasyonu ve nötrofil göçünden sorumludur.

Proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α) kalp kontraktilesinde bozulma, miyokarttaki beta adrenerjik reseptörlerde azalma, kardiyak miyositlerde hipertrofiye yol açması gibi değişik mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler disfonksiyona sebep olabileceği MMP'ların da bu sürece katkı sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(31-34).

2.1.5 Klinik Bulgular

Hastalık eklem bulgularından önce ateş, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik gibi nonspesifik konstitusyonel semptomlarla başlar. RA'ya ait başlıca semptomlar yaklaşık bir saati bulan sabah tutukluğu, ağrı, eklem şişliğidir. Klinik tablo hafif, kendi kendini sınırlayan artritten, morbidite ve mortalite ile seyreden ekstraartiküler tutulumun da olabildiği multisistemik inflamasyona kadar değişebilir.

2.1.5.1 Eklem Tutulumu

Sinoviyal doku bulunan her yerde RA gelişebilir. RA sinoviyal eklemleri etkileyen simetrik ve kronik artrit tablosudur. Tutulum ilk olarak el bileği, metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerde başlar ve zamanla diz, dirsek, ayak bileği, kalça ve omuzların etkilenmesi ile tutulan eklem sayısı artar. Vertebraların tutulumu (servikal 1-2 hariç) nadirdir. Hastalığın daha geç dönemlerinde temporomandibular, atlantoaksiyal, akromiyoklavikuler ve sternoklaviküler eklemlerde de tutulum görülebilir.

2.1.5.1.1 El ve El bileği

El: MKF ve PIF eklemlerinde effüzyon, palpasyonla hassasiyet ve hareket kısıtlılığı vardır. Yıllar içerisinde hastalığın ilerlemesiyle geri dönüşümsüz ulnar deviasyon, radial deviasyon, MKF ekleminde fleksiyon kontraktürü, PIF ekleminde lateral bantların zayıflamasıyla kuğu boynu, boutonniere (düğme iliği) deformitesi görülebilir.

El bileği: Ulnar stiloidde belirginleşme, radial deviasyon el bileklerinin tutulumuna işaret eder. Sinoviyal proliferasyonun median sinire basısından dolayı karpal tünel sendromu görülebilir(35).

2.1.5.1.2 Dirsek ve Omuz

Dirsek ve Omuz: Dirsekteki sinovitin etkisiyle bası altında kalan ulnar sinirin sebep olduğu parestezi ve nöropati gelişebilir. RA'ya bağlı subkutan nodüller en sık dirsek bölgesinde görülür. Daha ileri hastalık dönemlerinde omuz tutulumu görülebilir, en sık superolateral humerus etkilenir. Omuz ekleminde efüzyona daha nadir rastlanır.

2.1.5.1.3 Ayak ve Ayak bileği

Ayak ve ayak bileği: MTF tutulan eklemlerin başında gelmektedir. Posterior tibial sinirin sıkışması sonucunda tarsal tünel sendromu gelişir ve ayak tabanında parestezi, ağrı ve ayak taban kaslarında g  s zl  k olabilir(36). Tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerin progresif hasarı neticesinde ayağın transvers ark kaybı meydana gelip yürüme bozukluklarına yol açabilir(37).

2.1.5.1.4 Diz

Diz: Üretilen fazla miktardaki sinoviyal sıvı patellanın çevresine kadar uzanır böylece muayene sırasında efüzyon kolayca bulunabilir. Fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı belirgin bulgulardandır. Popliteal fossadaki sıvı birikimi Baker kisti olarak adlandırılır ve kist rüptürünün ayırıcı tanısında derin ven trombozu ve tromboflebit unutulmamalıdır.

2.1.5.1.5 Kalça

Kalça: Kalça tutulumu olan hastalarda rotasyon hareketi uyluk, kasık ve belin alt bölgelerinde ağrı ve hareket kısıtlılığına sebep olarak yürüme bozukluklarını meydana getirir. Uyluğun lateral bölgesindeki ağrı trokanterik bursiti akla getirmelidir.

2.1.5.1.6 Omurga

Aksiyel iskelet: Servikal vertebralardan özellikle C1-C2 ekleminde kemik erozyonları ve ligaman kaybının sonucunda subluksasyon görülebilir. Hastada ağrı ve boyun hareketlerinde kısıtlılık vardır.

2.1.5.1.7 Diğer Eklemler

Krikoaritenoid eklem: Boğazda dolgunluk hissi, seste kabalaşma ve çok nadiren de olsa akut respiratuvar distrese neden olabilir(38).

Temporomandibular eklem: Eklem hassasiyeti ve hareketle ağrının artması dolayısıyla çiğnemeyi zorlaştıran bir tutulumdur. Bazı hastalarda palpasyonla krepitasyon hissedilebilir(39). Aynı hastada el eklemlerinde de tutulum varsa RA akla gelmelidir(40).

2.1.5.2 Ekstraartiküler Tutulum

Romatoid artrit hastalığının seyri boyunca %18-41 oranında cilt, göz, pulmoner, kardiyak, renal, vasküler, nörolojik, hematolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu görülebilmektedir(41). Eklem dışı bulgular RF pozitifliği ve HLA-DR4 ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletlerinde 424 RA hastasının katıldığı bir çalışmada eklem dışı bulguların kötü prognoz göstergesi olduğu, mortaliteyi 5 kat arttırdığı bildirilmiştir(42).

2.1.5.2.1 Cilt Tutulumu

Romatoid nodül en sık görülen eklem dışı bulgudur. Seropozitif hastalarda sıklığı artmıştır. Dirseklerde, el eklemlerinin dorsalinde, aşıl tendonunda, iskiyal ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipitalinde yani çoğunlukla basınca maruz kalan yüzeylerde gelişen ağrısız, sert ve alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Histopatolojik incelemede merkezinde fibrinoid nekroz, dışında makrofajlar ve en dışta kronik iltihap hücreleri olması ayırıcı tanıda önemlidir(43). Miyokard dokusunda ortaya çıkan visseral nodüller aritmilere sebebiyet verebilir(44). Genellikle romatoid nodülün travmatize olması sonucu ortaya çıkan cilt ülserleri daha nadir görülmektedir.

2.1.5.2.2 Göz Tutulumu

Sekonder Sjögren sendromuna bağlı olarak gelişen keratokonjonktivitis sikka (kuru göz) göz tutulumunun en sık görülen şeklidir. Episklerit, hastaların %1'den daha az oranda görülür, kendini sınırlar. Sklerit ise göz perforasyonuna (skleromalazi perforans) kadar ilerleyebilen ciddi bir durumdur. Sklerit tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3'ünde RA görüldüğünden dolayı sklerit tanılı hastalar RA yönünden incelenmelidir(45). Nadiren süperior oblik kasların etkilenmesine bağlı çift görmeye neden olabilir.

2.1.5.2.3 Hematopoetik Sistem Tutulumu

Anemi en sık hematolojik bozukluktur. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi en sık sebeplerdir. Tedavide kullanılan TNF alfa inhibitörü, metotreksat, azatiopürin, siklofosamid kaynaklı nötropeni vakaları çalışmalarda bildirilmiştir(46). RA, lökopeni ve splenomegali birlikteliği Felty Sendromu olarak adlandırılır bu sendrom RF/anti-CCP titresi yüksek olan seropozitif hastalarda görülür tabloya ateş, hepatomegali, trombositopeni ve enfeksiyonlara yatkınlık

eşlik edebilir(47). Trombositoz sıktır ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Eozinofili nadir görülür ve pulmoner fibrozis, plöroperikardit gibi eklem dışı bulgularla ilişkilidir.

2.1.5.2.4 Nörolojik Sistem Tutulumu

Romatoid artrit hastalarının %65 kadarında polinöropati bildirilmiştir ancak bunların yaklaşık %80'inin klinik yansıması yoktur. El bileği tutulumu sonucunda karpal tünel sendromu en sık tuzak nöropatidir. Merkezi sinir sistemi en sık atlantoaksiyel subluksasyona bağlı tutulur.

2.1.5.2.5 Romatoid Vaskülit

Eklem dışı bulguların çoğu vaskülit nedenlidir ilk sırada romatoid nodül gelmektedir. Seronegatif hastalarda görülme sıklığı azdır. Romatoid vaskülit hastalık geçmişi uzun, eklem hasarı yerleşmiş erkek hastalarda ortaya çıkar. Herhangi bir sistem bulgusu ile açıklanamayan belirtiler yanında kilo kaybının da olduğu RA hastalarında romatoid vaskülit akla mutlaka gelmelidir.

2.1.5.2.6 Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Tedavide kullanılan ilaçlara (özellikle steroid ve NSAİİ'lar) bağlı olarak karaciğer enzimlerinde yükselme ve gastrointestinal semptomlar meydana gelebilir.

2.1.5.2.7 Renal Tutulum

Romatoid artrite spesifik renal tutulum yoktur. Renal biyopsi sonuçlarında azalan sırayla membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit ve AA tipi amiloidoz saptanmıştır. Proteinüri hastalığa veya tedaviye bağlı olarak hastaların dörtte birinde görülmektedir. Yapılan çalışmalar albuminüri düzeyinin hastalık aktivitesi ile korele olduğunu ve takiplerde idrar albumin düzeylerine bakılmasını önermektedir(48).

2.1.5.2.8 Pulmoner Sistem Tutulumu

Romatoid artrit respiratuar sistemin tüm komponentlerini etkileyebilir.

Plevral effüzyon: RA tanılı hastaların otopsi çalışmalarında %21 oranında plevral efüzyon görülmüş bunların sadece %5'inde radyolojik görüntüleme tetkikleriyle efüzyon saptanabilmiştir(49). Sıvı eksüda vasküladır. Efüzyon miktarına göre değişen düzeyde nefes darlığı en sık yakınmadır.

Pulmoner nodül: RA'nın spesifik akciğer tutulumu olan nodüller periferik yerleşimli ve çoğunlukla herhangi bir semptom vermeden seyreder. Caplan sendromu romatoid faktör pozitifliği, obliteratif granülomatöz fibrozisin birlikte olduğu pnömokonyozdur(50).

İntertisiyel akciğer hastalığı (İAH): Mezenkimal hücrelerdeki aktivite artışı fibrozisin nedenidir. ABD'de 2003-2014 yılları arasında RA tanılı hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve RA-İAH prevalansı 100.000'de 3.2-6 olarak bulunmuştur(51). Hastaların %90'ı semptomatik değildir. Öksürük, nefes darlığı, solunum fonksiyon testlerinde bozulma olan hastaların görüntülemelerinde pulmoner parankimin hasarı ileri düzeydedir. İAH'nın altta yatan sebebi sitrülünlenmenin sinoviyal dokuda başlayıp oluşan antikorların çapraz reaksiyon yolu ile akciğerleri etkilemesidir. Erkek cinsiyet, sigara kullanımı (sitrülünlenmeyi tetikler), RF ve anti-CCP pozitifliği, hastalık süresinin uzun olması RA-İAH riskini arttırmaktadır. Pulmoner etkilenmenin derecesi ile RA ciddiyeti arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir(52). RA-İAH, interstisyel pnömoninin neredeyse tüm subtipleriyle karşımıza çıkabilmektedir. Usual interstisyel pnömoni (UIP) en sık rastlanandır. Non spesifik interstisyel pnömoni (NSIP) ikinci en sık görülendir(53). HRCT'de usual interstisyel pnömoni fibrozisle seyrederken, usual interstisyel pnömoni dışındakiler daha çok inflamasyonla seyretmektedir.

UIP (Usual İntertisiyel Pnömoni): HRCT'de çoğunlukla tek akciğer haciminde azalma, periferik septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği şeklinde görülür. Bal peteği görünümü akciğerin %8'inden fazlasını içeriyorsa UIP için çok tipiktir.

NSIP (Nonspesifik İntertisiyel Pnömoni): HRCT'de bilateral dağınık buzlu cam alanları sıklıkla görülür. Subplevral alanın korunması NSIP'i düşündürür ancak korunmayabilir. Retiküler opasiteler ve traksiyon bronşektazileri sık görülür. Bal peteği görünümünü UIP'e göre nadirdir(52, 54).

İlaçlara bağlı akciğer toksisitesi: Tedavide kullanılan NSAİİ, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanlar pulmoner toksisiteye yol açmaktadır. Metotreksat düşük doz (haftalık 20 mg'ın altında) kullanımında dahi %3-18 oranında toksisiteye sebep olabilir. En sık gözlenen pulmoner toksisite akut interstisyel pnömonidir. Leflunomid, İAH ve akciğerde yeni nodül oluşumuna sebep olabilir(55). Takeuchi ve arkadaşlarının Japonya'da, Ying Huang ve arkadaşlarının Çin'de RA hastaları

ile yaptıkları çalışmalarda RA hastalarının bir kısmında infliksimabın oluşturduğu interstisyel pnömoni tablosuna rastlamışlardır(56, 57).

Pulmoner hipertansiyon: Pulmoner arter basıncında yükselmeye sebep olabilecek pulmoner emboli ya da kardiyak patolojisi olmayan RA'lı hastalarda genellikle asemptomatik pulmoner hipertansiyon görülmektedir(58).

2.1.5.2.9 Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Kronik inflamasyon süreci ile oksidatif stres birlikteliği RA hastalarında kardiyovasküler sistem tutulumuna sebep olur. Diyastolik fonksiyonlar sistolik fonksiyonlara nazaran daha fazla etkilenmektedir.

2.1.5.2.9.1 Perikard

Kardiyak yapılar arasında en sık perikard etkilenmesine rağmen %10'dan daha az hastada perikarditin klinik bulguları olan göğüs ağrısı ve nefes darlığı ortaya çıkar. Ekokardiyografik incelemede asemptomatik perikardiyal effüzyon izlenir. Perikardiyal efüzyon sıvısı azalmış glukoz, artmış protein ile eksüdatif karakterdedir. Nadiren de olsa perikardiyal patolojilerin uzun süre devam etmesi fibröz perikardite yol açabilir ve hastalar konstrüktif perikardit tablosunda başvurabilir.

2.1.5.2.9.2 Miyokard

Romatoid artrit miyokardiyal tutulumu nadirdir ve genellikle asemptomatik seyirlidir. Sol ventrikülde diyastolik disfonksiyonun gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir(59).

2.1.5.2.9.3 Endokardit

Subendokardiyal bölgede nadiren valvüler nodüler vejetasyonlar görülebilir. Enfeksiyonlara yatkın olmalarına rağmen infektif endokardit sıklığında artış bildirilmemiştir(60).

2.1.5.2.9.4 Kapak Patolojileri

Romatoid artritli hastalarda en sık kalp kapak patolojisi mitral yetmezliktir(61). Genelde tek kapak etkilenir. Hastalarda ilk olarak valvüllerin non granümatöz enflamasyonu ardından sırasıyla fibrozis ve kapak leafletlerinde kalınlaşma meydana gelir. Kapak ringi adı verilen bu yapılar patolojik romatoid nodüllere benzemekte ve RA'nın kapak tutulumuna bağlı ortaya çıkan ileti bozuklukları ve yetmezliklerden sorumludur.

2.1.5.2.9.5 Miyokard Enfarktüsü

Romatoid artrit hastalarında, ME ve sessiz iskemi riski artmıştır(62). Bu durum hastalık süresi ve yüksek enfeksiyon değerleri ile ilişkilidir. Hastalık aktivitesi yüksek hastalar ME geçirdiğinde altta yatan neden koroner arterit olabilir. Ancak enfarkt genellikle miyokardiyal tabakanın küçük arterlerinde sınırlı kaldığından nadiren de olsa ölüme sebebiyet vermektedir.

2.1.5.2.9.6 Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği RA hastalarında yaklaşık 2 kat daha fazladır. Patolojik nodüller, interstisyel fibrozis ve iskeminin miyokard hücrelerinde kasılma ve gevşeme hareketinin bozulmasına yol açarak sistolik ve diyastolik disfonksiyon yaratarak kalp yetmezliği geliştirdiğine dair çalışmalar bildirilmiştir(63).

2.1.5.2.9.7 Aritmi

RA hastalarında aterosklerotik koroner arter hastalığına sekonder gelişen iskemi, kalp yetmezliği ve romatoid nodüllerin tetiklemesi ile gelişen aritmiler önemli bir mortalite nedeni olarak bildirilmektedir(63). Birinci derece kalp bloğu gibi elektrokardiyografik değişiklikler görülebilmektedir(64). RA'lı hastalarda QT ve düzeltilmiş QT intervalinin uzadığı izlenmiştir. Artan QT dispersiyonun ventriküler taşikardi eşiğini düşürdüğü, mortalite artışı ile ilişkili olduğu ve bu durumun hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(65, 66).

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Hastalık tanısının konması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yararlanır.

2.1.6.1 Akut Faz Reaktanları

İnflamasyonun nedeninden bağımsız olarak plazmada düzeyi artan ve tek bir hastalık için spesifik olmayan proteinlerdir.

2.1.6.1.1 C Reaktif Protein (CRP)

Hepatositlerden sentezlenen bir polipeptit olan CRP inflamasyondan 6 saat sonra serumda artmaya başlar yarı ömrü yaklaşık 18-19 saattir. Kompleman aktivasyonu ve opsonizasyonunu uyararak konakçı savunmasına yardım eder. Sebat eden yüksek CRP düzeyi eklem destrüksiyonu ve erozif hastalığa işaret edebilir ve tedavinin agresifleştirilmesi için klinisyeni uyarır(67).

2.1.6.1.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Pozitif akut faz reaktanlarından biri olan fibrinojen ve α , β , γ globülin gibi proteinler inflamasyon durumunda kanda artar ve eritrosit membranındaki negatif yükler ile etkileşir eritrositler birbirini iter. Tüp içine konulduklarında belli bir hızda çökerler bu hıza ESH denir. Aktif inflamasyon azalsa bile ESH'nın hala yüksek kalmasının nedeni fibrinojenin kanda uzun süre bulunmasıdır(68). ESH'ı yaş, cinsiyet, tokluk hali gibi çeşitli faktörlerden etkilenir ve yanlış sonuç verebilir. Karıştırıcı faktörlerden dolayı çalışmalarda tek başına değerlendirildiklerinde CRP'nin ESH'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(69).

< 40 yaş için: Erkek cinsiyette < 10-15 mm/saat, Kadın cinsiyette < 15-20 mm/saat
>40 yaş için: Erkek cinsiyette < Yaş /2, Kadın cinsiyette < (Yaş +10) /2 olarak hesaplanan değerler normaldir.

2.1.6.2 Seroloji

2.1.6.2.1 Romatoid Faktör (RF)

Romatoid faktör (RF) immunoglobulin G'nin (IgG) Fc bölümünü tanıyan bir otoantikordur. IgM, IgA ve IgG yapısında olabilir. En sık görülen ve rutin laboratuvar incelemelerinde kullanılan form IgM yapısındaki RF'dir(70). RF'nin özgüllüğü düşük olup RA'ya spesifik değildir. Spesifitesi %48-92, sensitivitesi %54-88 oranındadır(71). Yüksek titrede RF pozitifliği daha şiddetli eklem bulguları, eklem dışı tutulum ve prognozun daha kötü olabileceğini gösterir.

RA dışında RF'nin pozitif olabileceği çok sayıda durum olduğundan RF tarama testi amaçlı kullanılmamaktadır. RF'nin pozitif görüldüğü diğer durumlar:

- ✓ Sjögren sendromu (%90)
- ✓ Esansiyel mikst kriyoglobulinemi (%90)
- ✓ Kollajen doku hastalıkları (SLE, Scl, miyozitler)
- ✓ Yaşlı bireyler (> 60 yaşta %15)
- ✓ Çeşitli bakteriyel, paraziter hastalıklar (subakut bakteriyel endokardit, hepatit B ve C, lepra, tüberküloz, sifiliz)

2.1.6.2.2 Anti – CCP (Cyclic citrullinated peptide)

Sitrülin, arginin aminoasidinin değişikliğe uğramasıyla meydana gelen organizma için tehdit oluşturan sıradışı bir aminoasittir. Anti-CCP, iskelet yapısının dayanıklılığını arttırmak için keratin iplikçiklerine çapraz bağlanan

flagrin proteininin sitr linize formlarına karşı oluşan otoantikordur. Eklemlerde görülen otoimmün iltihabi süreçte argininin sitrüline dönüşümünün bir rol oynayabildiğine ilişkin görüşler mevcuttur(72). Anti-CCP antikörlerinin duyarlılığı %82, özgüllüğü %98,5 olarak saptanmıştır. Anti-CCP pozitifliği RA'nın klinik belirtileri ortaya çıkmadan yıllar önce saptanabildiği için erken dönem tanı konmasına ve RF negatif hastalarda tanının doğrulanmasına katkı sağlayabilir(73, 74).

2.1.7 Radyolojik Bulgular

Hastalığın erken dönem bulguları yumuşak doku şişliği, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma ve kemik erozyonlarını geç dönem bulguları ise; luksasyon, subluksasyonlar (ulnar deviasyon, atlantoaksiyel subluksasyon vb), deformitelerdir. (kuğu boynu, düğme iliği vb.) Kemik ödemi ve erken dönem erozyonlarını tespit etmede MRG ve USG direkt grafiden üstündür. USG'nin doppler özelliğinin kullanılması ile sinoviyal sıvının kanlanması incelenip hastalık aktivitesi hakkında fikir edinilen çalışmalar da mevcuttur.

2.1.8 Tanı

Tanı anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konur. RA tanı sürecinde uzun yıllar 1987 'American College of Rheumatology' (ACR) kriterlerinden yararlanılmıştır. Ancak 1987 ACR klasifikasyonuna göre erken hastalık tanısının konmasındaki yetersizlik ve RA tanısı konulduğu anda hastaların bir kısmında çoktan başlamış olan radyolojik eklem hasarı nedeniyle kriterlerde düzenlemeye gidilmiştir. RA'nın erken tanı ve tedavisine dolayısıyla komplikasyonların  nlenmesine odaklanılarak 2010 yılında ACR / "European League Against Rheumatism" (EULAR) yaptığı ortak çalışma ile yeni sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir(75). 2012 yılında Hollanda'da yapılan bir çalışmada, 1987 ACR kriterlerine göre klasifiye edilmemiş veya erken artrit olarak kabul edilen hastaların yaklaşık üçte biri 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri baz alındığında RA tanısı almıştır(76).

2010 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri A-B-C-D olmak üzere 4 kategoriye ayrılmıştır. RA tanısının desteklenmesi için hesaplanan toplam skorun 10 üzerinden 6 ve daha üstünde olması ve bu kriterlerin minimum 6 haftadır devam etmesi gerekmektedir(77). Bu yeni kriterlerin uygulanabilmesi için klinik olarak en az bir eklemde (DIF, 1. KMK ve 1. MTP eklem hariç) başka bir hastalıkla ilişkilendirilemeyen görüntüleme yöntemleri ile sinovitin tespit edilebildiği

eklemleri içermektedir(77). RA'nın erken tanısında anti-CCP antikor ve yeni sınıflama kriterleri önemli rol oynamaktadır(78).

Tablo 2.1. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri(77)

A. EKLEM TUTULUMU	
1. Bir büyük eklem	0
2. 2-10 büyük eklem	1
3. 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
4. 4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
5. >10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B. SEROLOJİ (Sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	
1. Negatif RF ve negatif Anti-CCP	0
2. Düşük pozitif RF ve düşük pozitif Anti-CCP	2
3. Yüksek pozitif RF ve yüksek pozitif Anti-CCP	3
C. AKUT FAZ REAKTANLARI (Sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	
1. Normal CRP ve normal ESH	0
2. Anormal CRP ve anormal ESH	1
D. SEMPTOM SÜRESİ	
1. <6 hafta	0
2. ≥6 hafta	1

Romatoid artrit (RA) için sınıflandırma kriterleri (Skora dayalı algoritma: A-D kategorilerinden gelen skorlar toplam 6-10 ise hasta RA olarak sınıflandırılır)

2.1.9 Klinik Seyir

Kalıcı eklem ve eklem dışı deformitelerinin yol açtığı sakatlıklar nedeniyle hayat kalitesi bozulur. Hastaların %10 kadarında klinik ağır ve prognoz kötü seyreder. Hastalık takibinde hasta yakınması, hassas ve şiş eklem sayısı gibi klinik bulguların yanı sıra ESH ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinden yararlanılır. RF ve anti-CCP hastalık takibinde kullanılmaz. İlaç toksisitelerinin takibi için tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri istenmelidir. RA'da kötü prognoz göstergeleri şunlardır(79):

1. RF pozitifliği
2. 20'den fazla eklemden inatçı inflamasyon
3. Ayak eklemlerinin tutulması
4. Eklem erozyonlarının olması
5. Ekstraartiküler tutulum varlığı
6. Şiş eklem sayısının çokluğu
7. ESH ve CRP yüksekliği
8. Diz, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulması
9. HLA DR4 varlığı
10. Romatoid nodüllerin varlığı
11. Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
12. Anemi
13. İleri yaşta olmak

2.1.9.1 Remisyon Kriterleri

ACR ve EULAR ortak bir çalışmayla remisyon kriterlerini yayınlamıştır(78). Yaklaşık 12 aylık bir sürede belirtilen kriterlerin devam ediyor olması gerekmektedir(80).

1. On beş dakikadan az süren sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı olmaması
4. Hareketle eklemden hassasiyet ve ağrı olmaması
5. Tendon kılıfları ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH erkeklerde 20 mm/sa, kadınlarda 30 mm/sa'ten az olması

2.1.10 Hastalık Aktivitesi Ölçülmesi

Romatoid artrit hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilmesi için ACR tarafından klinik ve laboratuvar bir takım parametreler içeren ölçüm indeksleri tanımlanmıştır. Hastalık aktivite indeksleri için DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, SDAI, RAPID3 tanımlanmıştır.

2.1.10.1 DAS-28 (Disease Activity Score-28) (Hastalık Aktivite Skoru-28)

DAS-28 değerini hesaplamak için 28 eklemde şiş ve ağrılı eklem sayısı, görsel analog skalada hastanın belirlediği değer ve ESH/CRP değeri kullanılır. Her iki omuz, diz, dirsek, el bileği, MKF ve PIF eklemlerinin değerlendirilmesi yapılır(80).

$$\text{DAS28-CRP} = (0.56 \times \sqrt{\text{hassas eklem sayısı}}) + 0.28 \times \sqrt{\text{şişmiş eklem sayısı}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP, mg/L} + 1) + 0.014 \times \text{hasta global} + 0.96$$

2.1.10.2 Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastaların total ağrı şiddetini değerlendirmek için kullanılır. En ağrısız durumun 0'ı, en şiddetli ağrının ise 10'u gösterdiği skala üzerinden VAS değerlendirilir.

2.1.11 Tedavi

Tedavide ana hedef ağrıyı sonlandırmak uzun vadede eklem hasarı ve eklem dışı hasara bağlı gelişebilecek sakatlıkları önlemektir. Hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını azaltmak için hastalık hakkında eğitim, egzersiz, diyet, sigarayı bıraktırma ve kilo kontrolü gibi nonfarmakolojik tedbirler tedavinin her aşamasında olmalıdır(81). Farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren ilaçlar tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Yan etkileri minimuma indirmek için tedavi bireyselleştirilmeli hastalar yakından takip edilmelidir.

2.1.11.1 Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Siklooksijenaz (Cox-1 ve Cox-2) enzimlerinin inhibisyonu ile prostaglandin sentezi engellenir böylece antiinflamatuvar ve analjezik etkiler ortaya çıkar. GİS ülserleri ve kanama, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, renal toksisite gibi sık görülen yan etkilere dikkat edilmelidir. NSAİİ'lerin RA prognozunu etkilemek eklem destrüksiyonunu önlemek gibi hastalığı modifiye edici etkileri olmadığından tedavide tek başına kullanılması önerilmez(82).

2.1.11.2 Glukokortikoidler (GK)

Etkisi kısa sürede başladığı için diğer ilaçların etkinliği başlayana kadar ağrı ve inflamasyonun kontrolü amaçlı köprü tedavisinde kullanılabilirler. GK'ler

inflamasyona karşı IL-1 salınımını azaltır. DMARD tedavisi ile tam yanıt alınamayan hastalarda hastalık aktivitesini kontrol etmek için düşük dozlarda prednizon veya eşdeğerine uzun vadeli devam edilebilmektedir. Ancak sklerit, vaskülit, intertisyel akciğer hastalığı gibi ekstraartiküler tutulumlarda yüksek doz steroid başlanır. GK kullanımına bağlı göz içi basınç artışı, osteoporoz, hipertansiyon, kilo alımı, cushingoid görünüm, gastrointestinal ülser, psikoz, hipotalamo-hipofizer aksın bozulması, lökositoz ve lenfopeni gibi istenmeyen etkilerle sık karşılaşılır(83). Her ne kadar hastalığın klinik bulgularını hafifletseler de bahsedilen yan etkilerden dolayı mümkün olan en düşük dozda kısa süreliğine kullanılmalıdır. Uzun süreli steroid kullanımının komplikasyonu olarak gelişen osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar, teriparatid ve denosumab da kullanılır.

2.1.11.3 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARDs)

Hastalığa bağlı semptom ve radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatıp fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini düzeltme potansiyelleri olduğu için DMARD olarak adlandırılırlar(82). RA tanısı alan hastalarda erken dönemde başlanması önem arz eder. DMARD'ların etkinliği (maksimum etki için 2-6 ay) geç ortaya çıkar ve tedavi kesildikten birkaç hafta sonra da etkiler devam edebilir. Kombinasyon tedavisi şeklinde kullanmak daha etkilidir.

2.1.11.3.1 Sentetik Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici ilaçlar

Metotreksat (MTX): Aynı zamanda folik asit metaboliti olduğundan DNA sentezini, hücresel replikasyonu ve onarımı inhibe eder. Aktif T hücre apoptozisi, adezyon moleküllerinin inhibisyonu, IL-1beta, IL-6, IL-10 üretiminin azaltılmasında rol oynaması antiinflamatuvar özelliğidir. Kontraendikasyon yoksa ilk tercih ilaçtır ve kombinasyon tedavilerinde hemen her zaman yerini alır. Haftada bir gün olarak oral, intravenöz ya da subkutan kullanılır. Tedavi başlangıcında 7.5-10mg/hafta dozu uygundur. Haftalık 20-25 mg'a çıkılması tedaviye yanıt alınamadığını düşündürür. Kemik iliği baskılanması, bulantı kusma, saç dökülmesi gibi yan etkiler folat replasmanı ile büyük oranda önlenir(84). Tedavi süresince kan sayımı, transaminaz ve kreatinin kontrolü ile monitorizasyon gerektirmektedir.

Leflunomid: Dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pirimidin sentezini bozar. Başlıca etkileri; dendritik hücre fonksiyonunu azaltarak antijen sunumunun ve sinoviyuma olan lenfosit infiltrasyonunun engellenmesidir. Nükleer faktör-kappa B (NFkB), Janus kinaz 1 (JAK1) ve JAK 3 yollarını da inhibe eder. Teratojendir. Diyare en sık komplikasyondur. Kemik iliği süpresyonu ve karaciğer enzim yüksekliği yapabilir. Günlük kullanım dozu 20mg'dır. Metotreksat kullanımına benzer olarak takiplerde hemogram, karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.

Sülfasalazin: Yapısında azo bağı ile sülfapiridine bağlı 5-aminosalisilik asit (5-ASA) bulunur. RA tedavisinde sülfapiridin kısmı etkilidir(85). NFkB inhibisyonu, TNF-alfa üretiminin inhibisyonu ve B hücre fonksiyon kaybı yapması inflamasyona karşı etkilidir.

Hidroksiklorokin: Radyografik ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmediğinden gerçek anlamda DMARD olarak kabul edilmemektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, B lenfositlerin uyarılmasını inhibe eder. En az toksik DMARD olduğundan gebelikte dahi kullanılabilirler. Uzun dönem kullanımında retinopati riskinden dolayı retinal muayene önerilmelidir(86).

2.1.11.3.2 Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (bDMARD)

Yüksek etkinliğe sahip bu ilaçlar maliyetlerin fazla olması nedeniyle ülkemizde DMARD'ların dirençli ya da kullanılmadığı hastalarda tercih edilir. Sitokin ve hücre yüzey moleküllerinin hedefi olan bu ilaçlar son yıllarda RA tedavisinin çığır açan ilaçlarıdır. Artmış enfeksiyon riskinden dolayı biyolojik ajanlar kendi aralarında kombine edilmemelidir.

Adalimumab: İnsan kaynaklı bu anti-tnf monoklonal antikor rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. İki hafta aralıklarla 40 mg subkutan olarak uygulanır(87).

İnfliksimumab: Klinik pratikte kullanıma girmiş ilk anti-tnf ajandır. TNF üreten hücreleri parçalayan kimerik monoklonal bir antikordur. İv şekilde uygulanması diğer TNF 'lerden farklıdır.

Golimumab: Tamamen insan kökenli TNF spesifik IgG1 monoklonal antikorudur.

Etanercept: İki TNFRII molekülünün hücre dışı bölgesi ve immunglobulin Fc parçasının füzyonu ile oluşan çözünür rekombinan insan proteindir(88).

Sertolizumab: Echerichia coli bakterisinde anti-tnf monoklonal antikorumun antijen bağlayan (Fab) parçasına polietilen glikol eklenmesi ile üretilir. Fc kısmının yoktur. Plesantayı geçemediğinden gebelik döneminde güvenle tercih edilebilir.

Abatacept: IgG'nin Fc parçasına kostimülatör modülatörü olan CTLA4'ün eklenmesi ile meydana gelen füzyon proteindir. Antijen sunan hücreler üzerinde CD80/CD86'ya bağlanmasının yanında T hücre üzerindeki CD28 ile etkileşimi inhibe ederek T hücresi aktivasyonu için gerekli ortak uyarıcı sinyalleri önler. 2005 yılında tümör nekroz faktör antagonistlerine yetersiz yanıt gösteren orta ila şiddetli aktif RA'lı hastaların tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanan ilk tedavi olmuştur(89).

Tocilizumab: IL-6 reseptör inhibitörüdür.

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir.

Rituximab: CD20 antijenini hedef alarak B hücre sayısını azaltan monoklonal antikordur. İnfüzyon öncesi 1000 mg asetaminofen ve 100 mg metilprednizolan ile premedikasyon önerilir. 50-100 mg/sa olarak başlanıp yarım saatte 50-100 mg/sa artırılarak 400 mg/sa maksimum doza çıkılır(90).

Tofasitinib: JAK 1ve JAK-3 inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda T hücre ve diğer lökosit fonksiyonlarını sınırlayarak sinoviyal enflamasyon ve yapısal eklem hasarını azalttığı gösterilmiştir(91).

2.1.11.4 Fizik tedavi ve egzersiz

Kas gücü kaybı ve eklem ağrısını azaltıp ileride gelişebilecek sakatlıkların önlenmesi için RA tanılı hastalarda fizik tedavi ve haftanın üç günü en az 30 dakika orta şiddetli egzersiz önerilmeli ve kişilerin bu konuda profesyonel destek alması sağlanmalıdır(92).

2.1.11.5 Cerrahi Tedavi

Cerrahi operasyonlar ile deformitelerin düzelmesi sonucunda eklemi kullanma yeteneği geri kazanılabilir. Romatoid artrit cerrahisinde sinovektomi, tendon rekonstrüksiyonu, eklem değiştirme, yumuşak doku gevşetme operasyonu ve artrodez gibi cerrahi operasyonlar yapılabilir(93).

2.2 Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografi yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak ultrasonografi tekniğini temeline dayanan kalbin hem anatomi ve fizyolojisinin yanı sıra hemodinamik fonksiyonlarının da incelenebildiği tanı yöntemidir. Hızlı, taşınabilir, noninvaziv ve ucuz olması gibi avantajları vardır.

3 temel ekokardiyografi tekniği vardır.

- ✓ M-mod, B-mod (2D,3D)
- ✓ Doppler ekokardiyografi; Pulse Wave (PW), Continuous wave (CW), Colour flow (CF) (renkli)
- ✓ Doppler ve Doku Doppler (TDİ) yöntemleridir.

Bu değerlendirmeler için; parasternal kısa aks (PSAX), parasternal uzun aks (PLAX), apikal iki , dört ve beş boşluk, subkostal kesit görüntüleri ve bu pencerelerin hastaya göre değişebilen modifiye pencerelerinden görüntüler alınır (94).

2.2.1 B-mod Ekokardiyografi

Kalbin morfolojisi ve fonksiyonu hakkında detaylı bilgi veren ekokardiyografinin esas uygulama şeklidir. Ekokardiyografik inceleme; parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4 ve 5 boşluk, suprasternal ve subkostal pencereleri içeren standart prob pozisyonunun iki boyutlu incelemesi ile başlar (95). Kalbe ait çaplar, alan, hacim gibi nicel ölçümlerin hesaplanmasının yanında doppler ve renkli akım görüntülemelerinin çıkarılmasındaki temeli de oluşturur (96).

2.2.2 M-mod Ekokardiyografi

M-mod kardiyak yapıların hareketi hakkında detaylı bilgi vermek için 2B ekokardiyografiyi tamamlayıcı niteliktedir (96). M-mod görüntü almak için 2B ekokardiyografik görüntüden tek bir düz çizgi hattı seçilir ve görüntü oynatılır. Dikey ekseninde derinlik veya uzaklık, yatay ekseninde ise zaman gösterilir. Yüksek çözünürlüğe sahip olduğundan hızlı örnekleme yapılabilir. Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu boyutu, interventriküler septum duvar kalınlığı, sol atriyum boyutu ve aort çapının ölçülmesinde standart bir yöntemdir

RV duvar hareketleri, RV sistolik fonksiyonlarını gösteren triküspit anuler plan sistolik ekskürsyonu (TAPSE), sağ ventrikül çıkış yolunun sistolik ekskürsyonu (RVOT-SE), kalp boşluklarının ölçümü, sol kalp duvar kalınlıkları gibi ölçümlerde kullanılmaktadır.

2.2.3 Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi, kalp ve büyük damarların (aort, pulmoner arter/ven) içinden geçen kan akımının hızını ölçmektedir (97). Doppler EKO'da temel olarak eritrositlerden yansıyan ses dalgalarının frekanslarındaki değişimler ölçülerek kan akımının yönü ve hızı hesaplanabilmektedir (98).

En sık kullanılan doppler ekokardiyografi nabızlı (pulsed wave) ve devamlı (continuous wave) doppler formlarıdır. Yüksek akım hızlarını ölçmede PW yetersiz kaldığından CW doppler metodu tercih edilir (99).

PW dopplerin kullanıldığı başlıca klinik uygulamalar; LVOT velositesi ölçümü, hacim ölçümleri, diyastolik disfonksiyon/dolum ölçümü, mitral giriş akım velositeleri, pulmoner ven ve hepatik ven velosite ölçümleridir.

CW dopplerin kullanıldığı başlıca klinik uygulamalar ; Pik-akım velosite ölçümü, kapak-basınç gradiyenti, basınç yarılanma zamanları, dinamik LVOT gradient, pulmoner arter basıncı ve sol ventrikül kontraktilite ölçümleridir (99).

Color Flow (Renkli akım) görüntülemesi temel olarak PW doppler prensiplerine dayanmaktadır. Kalp boşluğundaki kan akımı üç renkte (kırmızı, mavi ve yeşil) veya kombinasyonları şeklinde görüntülenmektedir. Akımın hızı, yönü ve türbülansın genişliği kan akımının rengini değiştirmektedir.

Doku Doppler (TDİ) görüntüleme; global sistolik ve diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için miyokard hareket hızlarını analiz eden yöntemdir. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden eritrosit akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde ise bu filtrasyon alt düzeye indirilerek miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir(100).

2.2.4 RV Fonksiyonlarının Eko ile Değerlendirilmesi

Sağ ventrikülü ekokardiyografi ile değerlendirmek endokard yüzeyinin hilal şeklinde düzensiz yapıda olması, retrosternal yerleşmesi, pulmoner hemodinamik değişikliklerden ve LV fonksiyonlarından etkilenme ve karmaşık kontraksiyon mekanizması sebebiyle zordur. Pulmoner vasküler direnç düşük olduğu için az miktarda kontraksiyon sonucu LV'ye kıyasla RV'den daha çok miktarda volüm atımına sebep olur (101). Tüm bu gerekçelerden kaynaklı RV fonksiyonları değerlendirilirken bir çok ekokardiyografik metod bir arada kullanılır. (102).

Apikal dört boşluk pencere: RV'nin görüntülenmesi için en sık kullanılan ve en faydalı bilgileri sağlayan penceredir. RV dilatasyonunun saptanması RV'e ait basınç ve volüm yüklenmesi açısından ilk bulgu olabilir.

Subkostal pencere: RV serbest duvar kalınlığının en iyi ölçüldüğü penceredir (102).

Parasternal uzun aks: RV sınırlarının ve apeksin çok iyi açılmaması nedeniyle RV değerlendirilmesinde çok fazla bilgi vermez (103). Ancak diğer pencerelerden RVOT'la ilgili yeterli bilgi edinilememesi halinde kullanılabilir.

Parasternal kısa aks-basis seviyesi: RV çıkış yolunun (RVOT) diastol sonu ve sistol sonu çapları değerlendirilir (104).

Sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken M-mod, 2B ekokardiyografi, doppler ve doku doppler gibi çeşitli ekokardiyografik yöntemlerden yararlanılır.

M-mod ekokardiyografi: RV duvar hareketleri, RV çap ölçümü, triküspit anüler plan sistolik ekskürsyonu (TAPSE), İVS hareketleri ve duvar kalınlığının değerlendirilmesinde kullanılır (102). Ayrıca son yıllarda RV fonksiyonunu gösteren yeni bir ekokardiyografik belirteç olan sağ ventrikül çıkış yolu sistolik ekskürsyonu (RVOT-SE) hesaplanırken de M-mod ekokardiyografi kullanılmaktadır.

2D ekokardiyografi: RV çapları, volümü, duvar kalınlıkları, İVS kalınlığı ve septal kurvatur değerlendirilmesinde kullanılır. 2B ekokardiyografide Simpson metodu ile RVEF ölçümü güvenilir değildir çünkü bu yöntemle RV endokard sınırları net belirlenemez ve infundibulum ölçülemez. RV volüm değerlendirmesinde kullanılan en doğru sonucu veren yollardan biri, apikal dört boşluk penceresinden değerlendirilen Simpson metodudur (105).

Doppler ekokardiyografi: RV diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Solunum paternindeki varyasyonların atım hacmini etkilemesi Doppler ile yapılan ölçümlerin dezavantajıdır (106). TY akım velositesi üzerinden RV diyastolik fonksiyonlarının Doppler ekokardiyografisi ile incelenmesi yapılır (105). Ayrıca TY jet akım velositesi üzerinden RV sistolik basıncı ve yükselme hızının hesaplanması ile RV sistolik fonksiyonu hakkında da fikir edinilir. (107).

Doku doppler görüntüleme: RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bölgesel ve kantitatif değerlendirilmesini sağlar. Apikal dört boşluk görüntülemesinde RV serbest duvarı bazal, mid ve apikal segmentlere ayrılarak longitudinal hareket

ölçülür. Radyal hareket için RV anterior duvarı parasternal uzun veya kısa aksta değerlendirilir. RV serbest duvar anulusuna ait ölçümler yapılır. LV’de olduğu gibi PW doku dopplerde RV erken dolum evresine ait E’ dalgası, atriyal kontraksiyona ait A’ dalgası ve sistole ait S’ dalgası izlenir. Triküspit anulus sistolik hızı (S’), global RV sistolik fonksiyonunun bir göstergesidir(108).

2.2.5 Sağ Ventrikül Fonksiyonlarını Öngördüren Parametreler

Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için: RIMP (sağ ventrikül miyokard performans indeksi), TAPSE, RVFAC (sağ ventrikül fraksiyone alan değişimi), S’ (doku doppler ile lateral triküspit anulus sistolik velositesi) parametreleri kullanılır. Ayrıca RV sistolik basıncı ve yükselme hızı ölçülerek RV sistolik fonksiyonu hakkında fikir vermesi açısından sPAB (sistolik pulmoner arter basıncı) ve son yıllarda sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren yeni parametre olarak tanımlanan RVOT-SE (sağ ventrikül çıkış yolunun sistolik ekskürsiyonu) de kullanılabilir (4).

Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB): CW Doppler ile elde edilen TY jet akım velositesi ve Bernoulli denklemi kullanılarak RV sistolik basıncı ölçülebilir. Pulmoner darlık yoksa RV ve pulmoner arter sistolik basıncı eşittir. Pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) modifiye Bernoulli eşitliği kullanılarak hesaplanabilir.

$$sPAB = 4v^2 + RA \text{ basıncı (v: pik triküspit yetersizliği hızı)}$$

Normal sPAB değeri ≤ 25 mmHg’dır. Doppler EKO ile pulmoner yetersizlik velositesi ve RV çıkış yolu akım velositesi ölçülerek de pulmoner arter basıncı değerlendirilebilir (94)

Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi (RV FAC): Fraksiyonel alan değişimi, diyastol sonu ve sistol sonu arasında, RV alanındaki değişimin yüzdesidir. Apikal dört boşluk görüntüde RV diyastol sonu ve sistol sonu alanlarının ölçümüyle şu formüle göre hesaplanır (Şekil 2.1)(94):

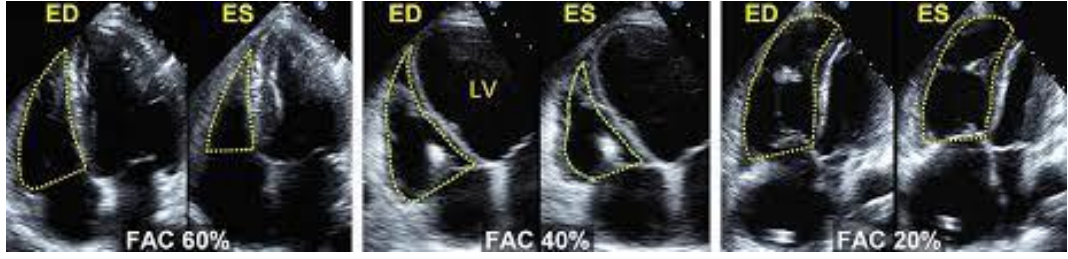
$$RV \text{ FAC (\%)} = (RVEDA - RVESA) / RVEDA$$

RVEDA: RV diyastol sonu alanı

RVESA: RV sistol sonu alanı

RVFAC $< \%35$ olması sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir(94).

RV FAC ve MRG yoluyla ölçülen RV ile EF arasında iyi bir korelasyon olduğu miyokard enfarktüsülü ve pulmoner hipertansiyonlu hastalarda prognostik değer taşıdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (109).



Şekil 2.1. RVFAC değerinin hesaplanması

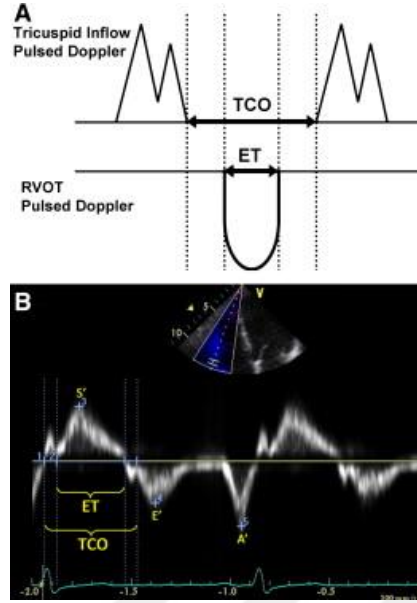
Triküspit Annuler Plan Sistolik Ekskürsiyonu (TAPSE): Triküspit anulus lateralinin apekse doğru uzunlamasına sistolik hareketini gösterir. TAPSE, RV'nin longitudinal fonksiyonlarını değerlendirmede kanıtlanmış yararlı bir indekstir. Normal değeri >1.6 cm'dir (94). Ölçüm apikal dört boşluk penceresinde triküspit anulus lateralinin sistolik ve diyastolik değişimleri arasındaki mesafe ölçülerek yapılır (104).

S': Triküspit anulusun lateralinden PW ve doku Doppler yöntemi ile hesaplanabilir. $S' < 10$ cm/sn olması RV sistolik fonksiyonundaki bozulmayı gösterir (94).

RIMP (MPI, TEİ indeksi): İlk kez Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(110). Sağ ventrikülün hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarını göstermesi nedeniyle global performans indeksi olarak da bilinir(111). İzovolümetrik kasılma (İVKZ) ve izovolümetrik gevşeme zamanlarının (İVGZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile veya triküspid kapak kapanıp-açılma zamanından (TCO) EZ' nin çıkarılıp sonucun EZ' ye bölünmesi ile de hesaplanır. (Şekil 2.2)(94). PW doppler ile $TEİ > 0,4$, doku doppler ile $TEİ > 0.55$ olması RV disfonksiyonunun direkt göstergesi olarak kabul edilir (110).

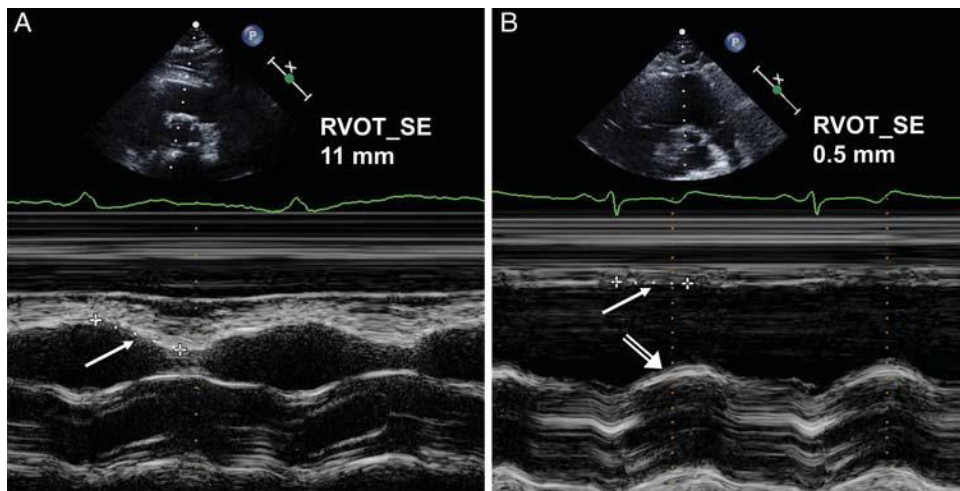
$$TEİ (MPI) \text{ indeksi} = (TCO - EZ) / EZ$$

$$TEİ (MPI) \text{ indeksi} = (İVKZ + İVGZ) / EZ$$



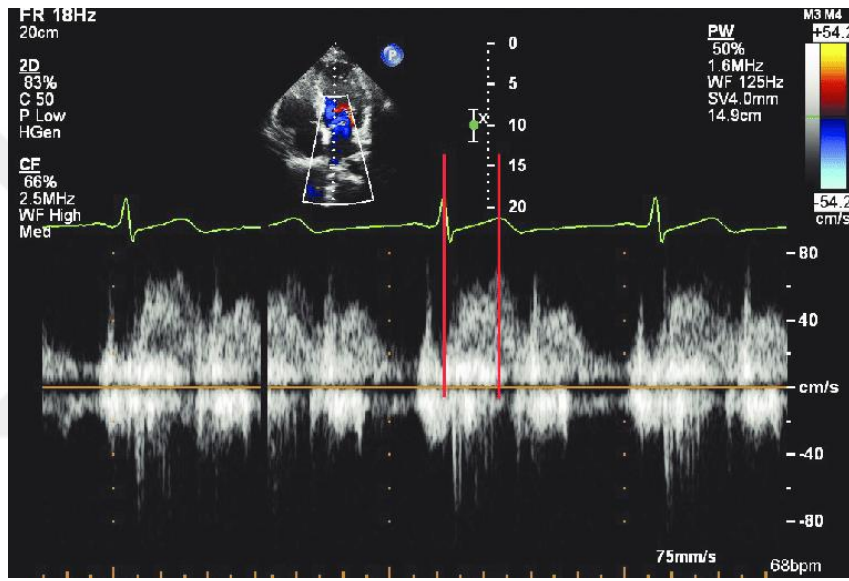
Şekil 2.2. TEİ (MPI) indeksinin hesaplanması

Sağ ventrikül çıkış yolu sistolik ekskürsiyonu (RVOT-SE): Parasternal kısa eksen pencerede aort kapağı seviyesinde M-mod ekokardiyografi kullanılarak ölçülür. RVOT-SE, RVOT ön duvarının sistolik hareketini ölçer (Şekil 2.3)(4). RVOT-SE'nin azalmış RV fonksiyonu olanlarda anlamlı olarak azaldığı göstermiştir. Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonunun göstergelerinden biri olarak kullanılabilir (4, 112).



Şekil 2.3. RVOT-SE'nin ölçülmesi

Pulmoner pulse transit zamanı (pPTT): Sistolik basınç dalgasının RVOT'tan pulmoner venlere (pulmoner kapaktan LA'ya kadar geçen süre) seyahat etmesi için geçen süredir. Geçen süre ne kadar kısa ise pPTT o kadar kısadır ve bu sürenin uzaması pulmoner vasküler stiffnesin arttığına işaret edebilir. pPTT, EKG'deki R dalgası tepe noktası ile karşılık gelen geç sistolik pulmoner ven akış hızı tepe noktası arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanır (Şekil 2.4). (işaretli yerler arasındaki zaman farkı) .Pulmoner ven akımı pulse doppler ile sağ üst pulmoner venden Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzlarına göre apikal 4 boşluk görünümünden incelenir(113).



Şekil 2.4. pPTT'nin ölçülmesi

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 27.04.2021 tarihli ve 2021/91 karar numaralı onayı ile Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji Polikliniğine başvuran RA tanısı alan veya RA tanısıyla takipli hastalar arasında yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen katılımcılara araştırmanın amacı hakkında etik kurul şartlarına uygun yazılı 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' hazırlandı ve katılımcıların rızası alındı. Çalışma sürecinde 2013 Kasım ayında açıklanan Helsinki Bildirgesinde belirtilen etik kurallara uyulmuştur.

3.1 Çalışma gruplarının seçimi ve çalışma tasarımı

Çalışmamıza İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran 2010 ACR/EULAR klasifikasyonuna göre RA olarak tanımlanan ve çalışmaya dahil edilme şartlarını sağlayan 18-65 yaş aralığındaki hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edildi.

Dışlama kriterleri

- Diyabetes mellitus
- Hipertansiyon
- KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), astım, kor pulmonale olanlar
- Pulmoner emboli öyküsü olanlar
- Sigara içicisi olmak
- Sinüs ritmi dışında olanlar (AF, atrial flutter, AV blok, sık VES, komplet dal bloğu)
- SVO ve KAH öyküsü olanlar
- Kalp yetmezliği olanlar (iskemik, dilate, hipertrofik)
- Belirgin kapak hastalığı olanlar (orta, ileri derecede yetmezlik, darlık)
- ABY ve KBY' si olan hastalar (GFR<60 ml/dk)
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Malignitesi olanlar
- Gebeler

- EKO’da yeterli görüntü ve ölçüm elde edilemeyenler
- 18-65 yaş aralığında olmayanlar
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyenler

Çalışma başlamadan önce yapılan istatistiksel olarak Allocation Ratio 1.5 orta güvenirlik ölçeği baz alınarak yapılan Power analize göre 75 RA hastası, 65 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 140 bireylik çalışma popülasyonu oluşturuldu. Çalışmamızın kontrol grubunu Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran RA tanısı olmayan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan sağlıklı gönüllüler oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan ayrıntılı bir anamnez alındı. Tüm RA hastalarının yaş, hastalık tanı süresi, RA tedavisinde kullanmakta olduğu ilaçları, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve ekokardiyografik olarak incelenen parametreler ayrıntılı olarak hasta takip formuna kaydedildi. Hastalardan rutin biyokimyasal tetkikler için alınan kanlar dışında ek kan örneği alınmadı. Fizik muayene yapıldıktan sonra hastalık aktivasyonunu belirlemek için DAS28-CRP skoru kullanıldı. DAS28-CRP skoru $\geq 3,2$ olan hastalar aktif RA hastası olarak kabul edilirken DAS28-CRP $< 3,2$ olan hastalar remisyonda kabul edildi.

3.2 Romatoid Artrit Hasta Takibi

Hastaların demografik bilgileri, boy ve vücut ağırlığı, vücut kitle indeksleri (VKİ), RA hastalık süresi, eklem dışı bulguları, hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), vizüel analog skalası (VAS), RA tedavisinde kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandı. Alınan kan örneklerinden hemogram parametrelerinden hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri kaydedildi. Biyokimyasal ve hormonal değerlendirme için istenen tetkiklerden RF, anti-CCP, ferritin, ESH, CRP, üre, kreatinin, eGFR, ALT, AST, glukoz, albumin değerleri not edildi.

Vizüel Analog Skala (VAS): Hastaların total ağrı şiddetini değerlendirmek için kullanıldı. En ağrısız durumun 0’ı, en şiddetli ağrının ise 10’u gösterdiği skala üzerinden VAS değerlendirildi.

Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28): Eklem muayenesinde her iki omuz, diz, dirsek, el bileği, MKF ve PİF eklemleri hassasiyet ve şişlik açısından değerlendirildi. Hassas ve şiş eklem sayıları not edildi. ESH'nın yaş, cinsiyet, anemi gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenmesi ve inflamasyondaki değişikliklere uzun sürede yanıt oluşturmamasından dolayı CRP içeren formül daha çok tercih edilmektedir. DAS-28 skorlaması ESH veya CRP değerini, VAS değerine ek olarak HES ve ŞES'nı içeren sabit bir formülle hesaplandı(114).

$$\text{DAS28-CRP} = (0.56 \times \sqrt{\text{hassas eklem sayısı}}) + 0.28 \times \sqrt{\text{şişmiş eklem sayısı}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP, mg/L} + 1) + 0.014 \times \text{hasta global} + 0.96$$
formülü kullanılarak hesaplandı.

3.3 Elektrokardiyografik İnceleme

Hastaların EKG' leri Nihon Kohden, Cardioflex, Japonya 12 kanallı EKG cihazı kullanılarak yapıldı. EKG çekimleri hastalar supin pozisyonda 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyonla yapıldı.

3.4 Ekokardiyografik İnceleme

Tüm ekokardiyografik incelemeler Philips EPIQ 7 cihaz ile (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA) yapıldı. Hastalar sol supin pozisyonda yatırıldı. Toplam üç kalp döngüsü kaydedilip ortalama değerlendirmeler alındı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, 2-D, CWP, PWD ve doku doppler yöntemi ile değerlendirme Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine göre yapıldı(113). Ekokardiyografi işlemi sırasında tek lead EKG kaydı sürekli alındı. LV boyutları, interventriküler septum (IVS), arka duvar (PW) ve sol atriyum (LA) ölçüldü. LVEF modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Doku doppler görüntüleme ile sağ ventrikül ve sol ventrikül giriş yolu akım profili ölçümü yapılmış olup: Erken (E) ve geç (A) dalga ventriküler dolma hızları ve E/A oranı ile ölçülmüştür. Miyokardiyal sistolik (Sm), erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) hızları örnek volüm septal, lateral mitral annulus ve sağ ventrikül triküspit anulusa yerleştirilerek elde edilmiştir.

Triküspid Anüler Plan Sistolik Ekskürsiyon (TAPSE) apikal 4 boşluk görüntülemeyen ölçüldü. M-mod ile uzunlamasına RV anulus triküspit halka düzlemi ve lateral duvara paralel sağ ventrikülün sistolik hareket mesafesi ölçülerek TAPSE hesaplandı.

RVFAC apikal 4 boşluk görüntüde sistol sonu ve diyastol sonu RV'nin yüzde alan değişikliği olarak hesaplandı.

Triküspit yetersizliği jetinden Bernoulli denklemiyle ($P = 4V^2$) sağ ventrikül-sağ atriyum basınç gradienti hesaplandı. Bu değere vena cava inferior çapına ve kollapsibilitesine bakılarak değerlendirilen tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) hesaplandı.

RVOT-SE, M-mod ekokardiyografi kullanılarak parasternal kısa eksen görünümünden elde edilen RVOT alanının büyütülmüş döngülerinden ölçüldü. Odak, kazanç ve kompresyon ayarlarının optimizasyonundan sonra usg ışını RVOT duvarlarına dik olacak şekilde maksimum RVOT çapında aort kapağı seviyesinde görüntüleme yapıldı. RVOT-SE, RVOT ön duvarının endokardiyal yüzeyinin sistolik ekskürsyonu olarak tanımlanmıştır.

TEİ(RIMP), Triküspit lateral anulustan TDI kullanarak hesaplanmış olup Sm süresi ejeksiyon süresi olarak ölçülmüştür (ET). Sm'nin sonu ile Em başlangıcı arasındaki süre, izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ), Am'nin sonu ile Sm'in başlangıcı arasındaki süre ise izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) olarak ölçülmüştür. MPI, izovolümetrik zamanların toplamının EZ'ye oranı olarak tanımlanmıştır.

$$TEİ (MPI) \text{ indeksi} = (İVKZ + İVGZ) / EZ$$

Pulmoner pulse transit zamanı (pPTT), Sistolik basınç dalgasının RVOT'tan pulmoner venlere (pulmoner kapaktan LA'ya kadar geçen süre) seyahat etmesi için geçen süredir. Geçen süre ne kadar kısa ise pPTT o kadar kısadır ve bu sürenin kısalması pulmoner vasküler stiffnesin arttığına işaret edebilir. pPTT, EKG'deki R dalgası tepe noktası ile karşılık gelen geç sistolik pulmoner ven akış hızı tepe noktası arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanır. Pulmoner ven akımı pulse doppler ile sağ üst pulmoner venden Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzlarına göre apikal 4 boşluk görünümünden incelendi(113).

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmıştır ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlandı ve “ki-kare” / “Fisher”ın kesin testleri” testleri ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirtildi. Sayısal değişkenlerin 2 grup arasında karşılaştırılmasında

normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler için "Student t" testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Pearson/Spearman korelasyon testleri ile korelasyon analizleri yapıldı. Kullanılan kriterlerin tanısal değerinin geçerliliğinin denetlenmesi için "ROC" (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanıldı. Cut off, sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4 BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza 140 katılımcı dahil edildi. Hasta grubu 75 RA hastası, kontrol grubu ise 65 (%4.4) sağlıklı bireyden oluşturuldu. RA grubu 65 kadın (%86.7) 10 erkek (%13.3) hasta kontrol grubu ise 56 kadın (%86.2) ve 9 erkek (%13.8) katılımcıdan oluşturuldu. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.93$).

Tablo 4.1. Demografik verilerin karşılaştırılması-1

		RA (n: 75)	Kontrol (n:65)	P
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	65 (%86.7)	56 (%86.2)	0.93
	Erkek	10 (%13.3)	9 (%13.8)	

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$, kıkare testi ile

Romatoid artrit hastalarının yaş ortalaması 47.09 ± 9.57 yıl kontrol grubunun yaş ortalaması 44.88 ± 9.7 yıldır. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.177$). Çalışmamıza dahil edilen gruplarda VKİ, hasta grubunda 27.32 ± 4.79 kg/m², kontrol grubunda 26.94 ± 3 kg/m² idi. Grupların VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak benzerdi($p=0.573$). Çalışma grubundaki hiçbir katılımcının ek hastalığı bulunmuyordu. Hasta ve kontrol grubunda sigara içicisi yoktu.

Tablo 4.2. Demografik verilerin karşılaştırılması-2

Parametre	RA (n=75) Ort. $\pm$ SD	Kontrol (n=65) Ort. $\pm$ SD	p
Yaş (yıl)	47.09 ± 9.57	44.88 ± 9.7	0.177
VKİ (kg/m ²)	27.32 ± 4.79	26.94 ± 3	0.573

VKİ: Vücut kitle indeksi, kg/m²; kilogram/metrekare, Ort: ortalama ss: standart sapma

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının hastalık süresinin ortalaması 89.19±87.82 aydı. Hastaların DAS28-CRP ortalaması 1.66±0.9 ve DAS28-ESH ortalaması 2.68±1.07 idi.

Tablo 4.3. RA Hastalarının Klinik Özellikleri-1

Parametre	RA (n=75) Ort. ± SD
RA Süre (ay)	89.19±87.82
DAS28-CRP	1.66±0.9
DAS28-ESH	2.68±1.07

DAS28: Disease Activity Score CRP: C-reaktif protein ESH: eritrosit sedimantasyon hızı Ort: ortalama ss: standart sapma

Hasta grubu DAS28-CRP aktivasyon skorlamasına göre aktif ve remisyonda olarak iki gruba ayrıldı. Hastalığın aktif döneminde olan 5 (%6.7); remisyon döneminde olan ise 70(%93.3) hasta vardı. RA tanılı hastalardan ilaç tedavisi almayanların sayısı 2 (%2.6), ilaç tedavisi alan hasta sayısı 73 (%97.4) olup ilaç tedavisi alanların da 15 (%20.5)'i bDMARD kullanmakta idi. Hastaların 25 (%33.3)'inin RF ve anti-CCP antikoru negatif, 50 (%66.7)'sinin RF ve/veya anti-CCP antikoru pozitif.

Tablo 4.4. RA Hastalarının Klinik Özellikleri-2

		RA (n=75) n (%)
Seroloji	Seropozitif	50 (%66.7)
	Seronegatif	25 (%33.3)
Hastalık aktivitesi	Remisyon	70 (%93.3)
	Aktif	5 (%6.7)
Tedavi alma durumu	Tedavi almıyor	2 (%2.6)
	Tedavi alıyor	73 (%97.4)
Kullanılan ilaç türü	bDMARD	15 (%20.5)
	Yok	58 (%79.5)

bDMARD: biyolojik Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

RA hastalarının WBC değeri 7.18±2.09 kontrollerin 6.88±1.66 mcL idi WBC değeri için gruplar benzerdi (p=0.340). RA hastalarının hemoglobin değeri 12.85±1.78 g/dL ve kontrol grubunun hemoglobin değeri 13,26±1,53 g/dL olup gruplarda anlamlı fark yoktu (p=0.148). Platelet değeri RA grubunda ortalama 292.43±63.37 hücre/mL kontrol grubunda 273.77±48.6 hücre/mL olarak görüldü

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.055$). Grupların kreatinin değerleri karşılaştırıldığında hastalarda 0.8 ± 0.14 mg/dL kontrollerde 0.83 ± 0.13 mg/dL ile benzerdi ($p=0.182$). Hastalarda ALT ortalaması 22.47 ± 12.15 sağlıklı kontrollerde ise 19.8 ± 8.96 U/L ile benzerdi ($p=0.148$). Hastaların AST ortalaması 20.65 ± 8.16 U/L sağlıklı kontrollerde ise 19.06 ± 5.88 U/L ile benzerdi ($p=0.329$). RA grubunda glukoz ortalaması 92.07 ± 9.47 mg/dL kontrol grubunda ise 89.29 ± 8.53 mg/dL görüldü glukoz ortalaması için gruplarda fark yoktu ($p=0.073$). Çalışmamıza dahil edilen RA grubunda serum CRP düzeyi 10.66 ± 19.07 mg/L, kontrol grubunda 1.3 ± 1.18 mg/L olarak ESH ortalaması 28.21 ± 22.17 mm/saat ve kontrol grubunda ESH ortalaması ise 11.32 ± 4.76 mm/saat olarak bulundu. RA hastalarının CRP ve ESH seviyeleri kontrollerden anlamlı derecede yüksekti($p=0.000$).

Tablo 4.5. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	RA (n=75) Ort. $\pm$ SD	Kontrol (n=65) Ort. $\pm$ SD	p
WBC (mcL)	7.18 $\pm$ 2.09	6.88 $\pm$ 1.66	0.340
HB (g/dl)	12.85 $\pm$ 1.78	13.26 $\pm$ 1.53	0.148
PLT (hücre/mL)	292.43 $\pm$ 63.37	273.77 $\pm$ 48.6	0.055
CRE (mg/dL)	0.8 $\pm$ 0.14	0.83 $\pm$ 0.13	0.182
ALT (U/L)	22.47 $\pm$ 12.15	19.8 $\pm$ 8.96	0.148
AST (U/L)	20.65 $\pm$ 8.16	19.06 $\pm$ 5.88	0.329
GLU (mg/dL)	92.07 $\pm$ 9.47	89.29 $\pm$ 8.53	0.073
CRP (mg/L)	10.66 $\pm$ 19.07	1.3 $\pm$ 1.18	0.000*
ESH (mm/saat)	28.21 $\pm$ 22.17	11.32 $\pm$ 4.76	0.000*

WBC: beyaz kan hücre sayısı, HB: hemoglobin, PLT: platelet, CRE: kreatinin, ALT: alanin aminotransferaz testi, AST: aspartat aminotransferaz testi, GLU: glukoz, CRP: C-reaktif protein ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, Ort: ortalama ss: standart sapma

Romatoid artrit hastalarının nabız ortalaması dakikada 74.97 ± 11.65 kontrollerin ise 74.63 ± 10.12 ile benzerdi ($p=0.854$). SKB ortalaması RA'larda 123.55 ± 14.66 mmhg kontrollerde 122.98 ± 14.39 mmhg bulundu iki grup arasında benzerdi ($p=0.820$). DKB ortalaması RA'larda 76.35 ± 9.06 mmhg sağlıklı kişilerde 75.31 ± 8.87 mmhg bulundu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.496$).

Tablo 4.6. Hemodinamik özelliklerin karşılaştırılması

Parametre	RA (n=75) Ort. $\pm$ SD	Kontrol (n=65) Ort. $\pm$ SD	p
Nabız (dk)	74.97 $\pm$ 11.65	74.63 $\pm$ 10.12	0.854
SKB (mmhg)	123.55 $\pm$ 14.66	122.98 $\pm$ 14.39	0.820
DKB (mmhg)	76.35 $\pm$ 9.06	75.31 $\pm$ 8.87	0.496

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, dk: dakika, mmhg: milimetre civa, Ort: ortalama ss: standart sapma

4.2 Ekokardiyografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Her iki grubun klasik eko parametreleri karşılaştırıldı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Klasik Ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	RA (n=75) Ort. $\pm$ SD	Kontrol (n=65) Ort. $\pm$ SD	p
EF (%)	63.36 $\pm$ 3.82	63.7 $\pm$ 2.39	0.536
LA (cm)	3.33 $\pm$ 0.38	3.41 $\pm$ 0.32	0.169
Aort çapı (cm)	3.05 $\pm$ 0.41	3.09 $\pm$ 0.33	0.520
Aort VMAX (cm/sn)	1.22 $\pm$ 0.15	1.18 $\pm$ 0.14	0.098
İVS (mm)	0.99 $\pm$ 0.2	0.97 $\pm$ 0.1	0.329
PW (mm)	0.93 $\pm$ 0.1	0.91 $\pm$ 0.09	0.255
LV diastol (cm)	4.55 $\pm$ 0.48	4.55 $\pm$ 0.26	0.983
R.atrium (cm)	3.49 $\pm$ 0.33	3.38 $\pm$ 0.41	0.096
R.atrium(apikobazal)	4.42 $\pm$ 0.44	4.34 $\pm$ 0.53	0.349
RV mid (cm)	2.6 $\pm$ 0.41	2.5 $\pm$ 0.39	0.126
RV bazal (cm)	3.32 $\pm$ 0.46	3.2 $\pm$ 0.34	0.085
RV longitudinal (cm)	7.01 $\pm$ 0.37	6.97 $\pm$ 0.41	0.541
RVOT diastol (cm)	2 $\pm$ 0.31	2.07 $\pm$ 0.29	0.184
Pul.VMAX (cm/sn)	0.94 $\pm$ 0.16	0.9 $\pm$ 0.13	0.117
PAB (mmhg)	20.63 $\pm$ 4.47	19.8 $\pm$ 2.67	0.180

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA: sol atrium, VMAX: pik velosite, İVS: interventriküler septum, PW: posterior duvar, LV: sol ventrikül, R.Atrium: sağ atrium, RV:sağ ventrikül, RVOT: sağ ventrikül çıkış yolu, PAB: pulmoner arter basıncı, cm: santimetre, sn: saniye, mmhg: milimetre civa, Ort: ortalama ss: standart sapma

Doppler ekokardiyografik parametreler A, E/A, Triküspid A, Triküspid E/A ve Triküspid a' dışında tüm gruplarda benzerdi. RA hastalarında A dalgasının ortalaması 74.55 $\pm$ 16.49 cm/sn kontrol kişilerinde ise 66.49 $\pm$ 12.08 cm/sn idi A dalga ortalaması hastalarda anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). E/A oranı RA'larda 1.04 $\pm$ 0.34 kontrollerde 1.22 $\pm$ 0.26 idi. E/A oranı RA grubunda anlamlı derecede düşüktü ($p=0.000$). Triküspid A dalgası RA'larda ortalama 53.57 $\pm$ 11.9 cm/sn kontrollerde 50.01 $\pm$ 7.02 cm/sn saptandı, hasta grubunun Triküspid A dalgası

anlamli derecede yuaksekti ($p=0.031$). Trikuşpid E/A oranı RA’larda 1.09 ± 0.32 kontrollerde 1.19 ± 0.16 idi. Trikuşpid E/A oranı RA grubunda anlamli derecede duşuıktu ($p=0.032$). Trikuşpid a’ RA’larda ortalama 14.42 ± 3.48 cm/sn kontrollerde 13.09 ± 2.13 cm/sn saptandı buylece hasta grubunun Trikuşpid a’ değeri anlamli derecede yuaksekti ($p=0.006$).

Tablo 4.8. Doppler Ekokardiyografi parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	RA (n=75) Ort. $\pm$ SD	Kontrol (n=65) Ort. $\pm$ SD	p
E (cm/sn)	75.13 $\pm$ 19.39	79.42 $\pm$ 13.68	0.129
A (cm/sn)	74.55 $\pm$ 16.49	66.49 $\pm$ 12.08	0.001*
E/A	1.04 $\pm$ 0.34	1.22 $\pm$ 0.26	0.000*
LAT e’ (cm/sn)	11.55 $\pm$ 3.01	11.94 $\pm$ 2.83	0.439
LAT a’ (cm/sn)	11.9 $\pm$ 2.74	11.3 $\pm$ 2.7	0.192
TRİ E (cm/sn)	56.19 $\pm$ 12.45	59.22 $\pm$ 10.01	0.113
TRİ A (cm/sn)	53.57 $\pm$ 11.9	50.01 $\pm$ 7.02	0.031*
TRİ E/A	1.09 $\pm$ 0.32	1.19 $\pm$ 0.16	0.032*
TRİ e’ (cm/sn)	11.55 $\pm$ 3.1	11.53 $\pm$ 2.49	0.960
TRİ a’ (cm/sn)	14.42 $\pm$ 3.48	13.09 $\pm$ 2.13	0.006*

LAT: lateral, TRİ: trikuşpid, cm: santimetre, sn: saniye, Ort: ortalama ss: standart sapma

4.3 RV Parametrelerinin karşılaştırılması

TAPSE ve pPTT ölçümleri RA hastalarının olduğu grupta sağlıklı kontrollere kıyasla anlamli derecede duşuk bulundu ($p=0.000$). Tei indeksi ise RA’larda kontrol grubuna göre anlamli derecede yuakse bulundu ($p=0.000$). S’ dalgası ortalama RA hastalarında 12.18 ± 1.52 cm/sn sağlıklı gönüllülerde 12.82 ± 1.05 cm/sn saptandı aradaki fark anlamlıydı ($p=0.004$). RA hastalarının ortalama FAC değeri 41.15 ± 5.16 kontrol kişilerinde ise 42.64 ± 2.91 bulunarak anlamli duşuk olduğu görüldü ($p=0.034$). RA hastalarının dahil edildiği grupta RVOT-SE ortalaması 0.60 ± 0.14 cm kontrol grubunda 0.67 ± 0.17 cm ve anlamli olarak duşuk bulundu ($p=0.005$).

Tablo 4.9. RV parametrelerin Ekokardiyografik olarak karşılaştırılması

Parametre	RA (n=75) Ort. $\pm$ SD	Kontrol (n=65) Ort. $\pm$ SD	p
TAPSE (cm)	2.11 $\pm$ 0.34	2.52 $\pm$ 0.29	0.000*
S' (cm/sn)	12.18 $\pm$ 1.52	12.82 $\pm$ 1.05	0.004*
FAC (%)	41.15 $\pm$ 5.16	42.64 $\pm$ 2.91	0.034*
TEİ (MPI)	0.61 $\pm$ 0.08	0.44 $\pm$ 0.06	0.000*
RVOT-SE (cm)	0.60 $\pm$ 0.14	0.67 $\pm$ 0.17	0.005*
pPTT (ms)	164.04 $\pm$ 27.35	184.26 $\pm$ 15.35	0.000*

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu, S': Triküspit anulus sistolik hızı, FAC: fraksiyone alan değişimi, TEİ (MPI): miyokart performans indeksi, RVOT-SE: Sağ ventrikül çıkış yolu sistolik ekskürsyonu, pPTT: Pulmoner pulse transit zamanı, cm: santimetre, sn: saniye, ms: milisaniye, Ort: ortalama ss: standart sapma

4.4 RV parametrelerinin diğer değişkenler ile korelasyonu

Yapılan korelasyon analizinde DAS28-CRP skoru ile Tei, RVOT-SE, S' ve PAB arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. DAS28-CRP ile sPAB ile TAPSE ve FAC arasında ise anlamlı derecede negatif yönde korelasyon saptandı. RA hastalarında pPTT ile RVOT-SE ve TAPSE ile pozitif, PAB ve Tei ile negatif yönde korelasyon mevcuttur. RA hastalık süresi RVOT-SE, S', FAC, TAPSE ve pPTT ile negatif yönde ek olarak RVOT-SE ve TAPSE ile olan ilişki anlamlı ve orta düzeyde korele idi. PAB ve Tei'nin RA süresi ile arasındaki pozitif yönde korelasyonun güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Tablo 4.10. RV parametrelerin diğer değişkenler ile korelasyonu

		RA		
		pPTT	DAS28-CRP	RA süre
RVOT-SE	r	0.246*	0.003	-0.441**
	p	0.033	0.977	0.000
S'	r	0.134	0.007	-0.161
	p	0.253	0.953	0.167
TAPSE	r	0.378**	-0.366**	-0.397**
	p	0.001	0.001	0.000
FAC	r	0.144	-0.229*	-0.152
	p	0.219	0.048	0.194
PAB	r	-0.435**	0.039	0.500**
	p	0.000	0.738	0.000
TEİ (MPI)	r	-0.430**	0.095	0.527**
	p	0.000	0.420	0.000
pPTT	r	1	0.028	-0.595**
	p		0.810	0.000

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu, S': Triküspit anulus sistolik hızı, FAC: fraksiyone alan değişimi, TEİ (MPI): miyokart performans indeksi, RVOT-SE: Sağ ventrikül çıkış yolu sistolik ekskürsyonu, pPTT: Pulmoner pulse transit zamanı, cm: santimetre, PAB: pulmoner arter basıncı, DAS28: Disease Activity Score CRP: C-reaktif protein, r: korelasyon katsayısı

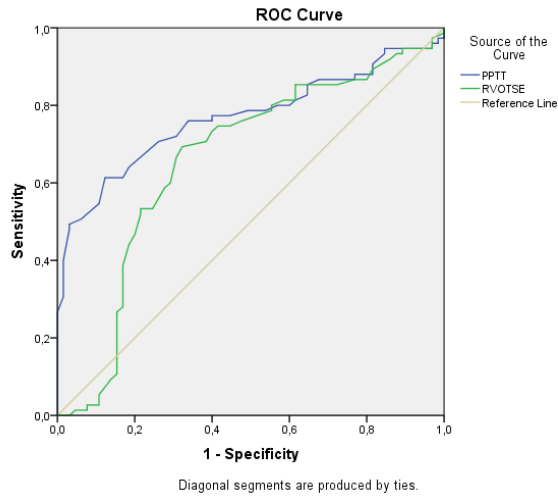
4.5 RV parametreleri için ROC analizi

Sağ ventrikül parametrelerinden olan pPTT ve RVOT-SE'nin RA hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonunu ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve cut off değeri belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.1). (pPTT için AUC: 0.768 CI: 0.689-0.848 p=0,000), (RVOT-SE için AUC:0.659 CI:0.565-0.754 P=0.001)

Tablo 4.11. RV parametrelerinin RV disfonksiyonunu belirlemedeki etkisi

Test Parametreleri	AUC	p	95% GA	
			Alt sınır	Üst sınır
pPTT	0.768	0.000*	0.689	0.848
RVOT-SE	0.659	0.001*	0.565	0.754

RVOT-SE: Sağ ventrikül çıkış yolu sistolik ekskürsiyonu, pPTT: Pulmoner pulse transit zamanı, AUC: eğri altında kalan alan, GA: güven aralığı



Şekil 4.1. RV parametrelerine ilişkin ROC eğrisi

Yapılan ROC analizinde RVOT-SE ile pPTT'nin RA hastalarında RV disfonksiyonunu predikte ettiren belirgin parametreler olduğunu bulduk. Çalışmamız, pPTT'nin en iyi ayrımı 169.5 ms cut off değerinde RV fonksiyonlarında %61.3 sensitivite (duyarlılık) ve %87.7 spesifite (özgüllük) ile RVOT-SE parametresinin ise en iyi ayrımı 0.64 cm cut off değerinde RV fonksiyonlarında % 69.3 sensitivite (duyarlılık) ve %67.7 spesifite (özgüllük) ile predikte ettiğini gösterdi.

Tablo 4.12. RV parametrelerin RV disfonksiyonu için kesme değerleri

Test Parametreleri	Kesme Değeri	Sensitivite	Spesifite
PPTT	169.50	0.613	0.877
RVOTSE	0.64	0.693	0.677

RVOT-SE: Sağ ventrikül çıkış yolu sistolik ekskürsyonu, pPTT: Pulmoner pulse transit zamanı

5 TARTIŞMA

Romatoid artrit sıklıkla eklem tutulumu ve buna bağlı kalıcı deformitelerle seyreden kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Sitokin salınımında artış ve inflamasyonun şiddetlenmesi RA'ya bağlı kalp, akciğer, cilt ve hematolojik sistem gibi birçok organ ve sistem tutulumuna sebep olur. Ekstraartiküler tutulumlara ait bulgular çoğunlukla asemptomatik kaldığından RA salt eklem hastalığı olarak yorumlansa da multisistemik bir hastalıktır. Hastalık seyri boyunca mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler ikinci sırada ise pulmoner kaynaklı hadiselerdir(115). Sağ ventrikül disfonksiyonunun mortalite ve morbidite oranlarını arttırdığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir bu nedenle farklı hastalık gruplarında sağ ventrikül işlevselliğinin değerlendirilmesi önemlidir. Pulmoner arter basıncı sağ ventrikül ile yakından ilişkili olan pulmoner hemodinaminin göstergesidir. RA'da kalp ve akciğer tutulumuna ait farklı birçok form tanımlanmış olmasına rağmen sağ kalp fonksiyonlarının ekokardiyografi ve doppler kullanılarak incelendiği çalışma sayısı literatürde azdır. Bu çalışmamızda klinik olarak kardiyak ve pulmoner yakınması olmayan RA tanılı hastalarda sağ kalp fonksiyonları ve sağ kalp ile yakından ilişkili pulmoner hemodinaminin konvansiyonel ve yeni ekokardiyografik parametreler ışığında değerlendirilmesini amaçladık.

Romatoid artrit kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha sık görülmektedir(10). Bizim çalışmamızda da klavuzlara benzer şekilde kadın/erkek oranı 4/1 bulunmuştur. Romatoid artrit hastalarının yaklaşık %70'inde RF ve/veya anti-CCP antikorları pozitifdir bu hastalar seropozitif RA hastası olarak tanımlanır(77). Çalışma grubumuzdaki hastaların seropozitiflik oranı %67'dir.

Romatoid artritli hastalarda kardiyak disfonksiyonu açıklayacak çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Ventrikül disfonksiyonuna neden olan mekanizmalar arasında miyokardiyal fibrozis, miyokardit, granüloamatöz lezyonlar, enfarktüs, vaskülit ve fokal inflamasyon sayılabilir(116-118). Devam eden

inflamasyon, immün aktivasyon ve sitokin salınımındaki artışın RA'nın kardiyak tutulumunda önemli etkenler olduğu bilinmektedir. Özellikle de TNF- α 'nın kardiyomiyozitlerin apoptozisini tetikleyerek ventriküler disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir (119, 120). Artmış fibroblast aktivitesi her iki ventriküldeki miyokardiyal inflamasyonu tetikler. Anti-TNF tedavinin kullanılması miyokard hücrelerindeki inflamasyonu azaltarak subklinik kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda düzelme sağlayabilir.

Sağ ventrikülün kendi karmaşık morfolojisi, yüzey anatomisi ve sol ventrikül işlevlerinden etkilenme ihtimalinden dolayı RV fonksiyonları birkaç bölgeden birçok parametre ile değerlendirilmeye çalışılır. Güncel kılavuzlar RV fonksiyonu değerlendirilirken en az 2 tane RV sistolik parametresinin kullanılmasını önermektedir(94). Bu yüzden bizde kendi çalışmamızda RV fonksiyonunu gösteren TAPSE, RVOT-SE, S', FAC ve TEİ gibi ölçümlerinin tek başına kullanılması yetersiz olacağından RV fonksiyonlarını gösteren birçok parametreye eş zamanlı baktık.

Maloberti ve ark.'nın (121) RA hastalarında sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını inceledikleri bir çalışmada, mitral E/A ve triküspit E/A velositelerinin daha düşük olduğunu mitral E/E' ve triküspit E/E' oranlarında anlamlı farklılık saptanmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına bakarak çalışmamızda RA hastalarının kontrol grubuna kıyasla mitral E/A ve triküspit E/A oranı benzer şekilde anlamlı düşük olduğunu saptadık. Bu veriler bize RA hastalarının sol ventrikülde olduğu gibi sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında da bozulma olduğunu düşündürmektedir.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonu hakkındaki öngördürücülerden biri olan TAPSE'nin azalması yoğun bakım ünitesinde nonkardiyak patolojiler sebebiyle yatan hastalarda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur(122). Yine TAPSE tarafından tahmin edilen RV sistolik disfonksiyonu genel popülasyonda artan kardiyovasküler hastalık ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (122, 123). RV fonksiyonunu belirlerken TAPSE'nin RA'lı hastalarda mortalite ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olup olmadığına dair yapılan çalışma sayısı literatürde azdır. Azpiri-Lopez ve ark. 67 RA hastasını dahil ettiği bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla RA'lılarda TAPSE değerini anlamlı olarak düşük bulup sağ ventrikül fonksiyonlarının istatistiki olarak daha kötü olduğunu tespit etmiş ve bu ekokardiyografik bulguların kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite üzerine

linik etkilerinin gösterilmesi ve gerekli hastalarda erken değerlendirme ve agresif tedavinin gerekliliği için prospektif çalışmaları önermişlerdir.(124). Benzer şekilde Nikdoust ve ark. da yaptığı çalışmada TAPSE değerini RA grubunda anlamlı olarak daha düşük bulmuştur(125). Biz de kendi çalışmamızda RA hastalarının ortalama TAPSE değerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulup sağ ventrikül sistolik fonksiyonunda sublinik etkilenme olabileceğini düşünmekteyiz. Bu hastaların takibinin yapıldığı çalışmalarla mortalite ve erken tedavi üzerine etkiler araştırılabilir.

Hastalık süresi arttıkça RA hastalarında RV için aşikar hale gelmemiş ventrikül fonksiyonlarında bozulmanın geliştiği Magda ve ark.'nın yaptığı çalışmada gösterilmiştir(126). Bu çalışmanın sonucuyla örtüşecek şekilde bizim çalışmamızda elde edilen TAPSE ölçümlerinin hastalık süresi ile negatif korele olduğu süre arttıkça TAPSE'nin azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç aslında miyokardiyal fonksiyonda bozulmaya yol açan kronik inflamasyonu yansıtmaktadır.

Global RV sistolik fonksiyonunun bir parametresi olan RV FAC prognostik değere sahiptir. Pulmoner embolektomi işlemi yapılan hastaların incelendiği çalışmalarda RV FAC değeri kalp yetmezliği, ani ölüm ve inmenin bağımsız öngörücüsü olarak bulunmuştur(127). 2020 yılında stress kardiyomiyopati hastalarında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre RV FAC, kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçları tahmin etmek için RV işlev göstergeleri arasında en yüksek prognostik değere sahip parametre olarak saptanmıştır(128). Yapılan bu çalışmalara ek olarak 522 hasta ile yapılan VALIANT ECHO çalışmasında RVFAC, bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuş olup, azalmış sağ ventrikül sistolik fonksiyonu, MI sonrası ölüm, ani ölüm, KY ve inme için majör bir risk faktörü olarak bulunmuştur.(129). Yapmış olduğumuz çalışmada da RA hasta grubunda RV FAC' ı anlamlı olarak düşük saptadık. Tüm bu çalışmaların ışığında RA hastalarında gelişebilecek kalp yetmezliği, kardiyovasküler olaylar ve ölüm tahmininde RV FAC ölçümünün kullanılması düşünülebilir.

Triküspid lateral anüler pik sistolik velositesi (S') RV sistolik fonksiyonunun iyi bir göstergesidir(108, 130, 131). Yapılan bir çalışmada S', %90 duyarlılık ve %85 özgüllük ile sağ ventrikül disfonksiyonu tahmini sağladığı gösterilmiştir(130).

Çalışmamızda RA'larda S' değerini kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük saptadık.

Böylece RA tanılı kişilerin FAC, TAPSE, S' dalga parametrelerinin belirli aralıklarda eko ile değerlendirilmesi hastalık seyrinde gelişebilecek sağ ventrikül yetmezliklerini önceden tahmin etmek için kullanılabilir.

Tei indeks (MPI) RV'nin hem sistolik hem de diastolik fonksiyonlarını göstermektedir(110, 111). Diğer yöntemlere kıyasla geometrik olmayan bir ölçümdür. Tei indeksi potansiyel olarak RV disfonksiyonunun noninvaziv göstergesidir. Yapılan bir çalışmada RV sistolik ve diastolik disfonksiyonu olan primer pulmoner hipertansiyonlu hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve Tei indeks anlamlı olarak hasta grupta yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada Tei indeks primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda semptomlar ve sağkalım ile ilişkili olan bir parametre olduğu belirtilmiştir(132). 2019 yılında 120 RA hastası ve 40 kontrol ile yapılan çalışmada aktif hasta grubunda MPI ortalaması yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(133). Çalışmamızda farklı olarak RA hastalarında Tei indeks (MPI) anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik ve RA hastalık süresi ile MPI arasında pozitif yönde korelasyon saptadık. Çeşitli romatolojik hasta gruplarında Tei indeks bakılmış olup; Efe ve ark. yaptığı çalışmada SLE grubunda Tei indeks (MPI) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(134). 2018 yılında yapılan bir çalışmada Scl hastalarında Tei indeks (MPI) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(135). Tüm benzer bulgular bize MPI'nın sağ ventrikül global disfonksiyonu için prognostik öneme sahip olduğunu düşündürmektedir. RA hastalarında henüz klinik semptomlar gelişmeden RV fonksiyonlarındaki bozulmanın gösterilmesi için Tei indeksi (MPI) bakılması yardımcı olabilir.

Son birkaç yılda literatürdeki RV fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılan çalışmalar incelendiğinde RVOT-SE'nin RV'ün sistolik fonksiyonları ile uyumlu olduğu bulunmuş ve yeni bir parametre olarak tanımlanmıştır(4).

Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT), sistol sırasında radyal RVOT kontraksiyonuna neden olan yüzeysel dairesel kas liflerine sahiptir(136). Ameliyat esnasında kardiyovasküler cerrahlar RVOT kasılmasına bakarak RV fonksiyonu hakkında fikir edinir. RV çıkış yolu olarak tanımlanan bu saha iskemi ve bölgesel RV anormalliklerinden diğer sahalara nazaran daha az etkilenir. Örneğin RV enfarktüslerinde lateral serbest duvar büyük oranda etkilenir bu durum TAPSE

değerini etkilerken global RV fonksiyonu neredeyse korunmuştur.(94, 136). Ayrıca preload ve afterload değişimlerinden RVOT-SE daha az etkilenmektedir. RVOT'nin küçük çapı (tabandaki RV çapına göre) nedeniyle daha düşük duvar stresi izlenmektedir. Asmer ve ark.'ı 90 hastanın alındığı bir çalışmada azalmış RV fonksiyonu (FAC <35% ve TAPSE <1.6 cm) olan ve normal RV fonksiyonu (FAC >35% ve TAPSE >1.6 cm) olan 2 grubu karşılaştırmış , RVOT-SE; RV fonksiyonu azalmış hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuş ve RVOT-SE < 6 mm'nin altında olması yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak azalmış RV fonksiyonu olanlarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.(4). Biz de bu çalışmamızda RA hastalarında RVOT-SE'yi ilk defa çalışmış olup kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ve hastalık süresi ile arasında negatif yönlü korelasyon saptadık.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonisti gibi spesifik tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. PDE5-inhibitörlerinin RV ejeksiyon fraksiyonu, kardiyak indeks ve RV kütlesinin azaltılmasıyla değerlendirilen RV fonksiyonunu iyileştirip sağkalım üzerine etkisi gösterilmiştir(137). Bundan yola çıkarak RA'lı hastalarda pulmoner hipertansiyona spesifik tedaviler RV fonksiyonlarının iyileşmesine katkı sağlayabilir. Hastalığı modifiye edici biyolojik antiromatizmal ilaç tedavisinin erken başlatılmasının kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler sağlayabilir. Etkilerini belirlemek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nispeten yeni bir parametre olan pPTT, pulmoner arterin hemodinamisi ve vasküler elastikiyeti hakkında bilgi vermektedir(138). Pulmoner arterial hemodinaminin değerlendirilmesi için altın standard sağ kalp kateterizasyonu olmasına karşın, pPTT noninvaziv ve kolay ölçülebilen eko parametresidir. Wibmer ve ark. yaptığı çalışmada pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pPTT'yi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Yine aynı çalışmanın alt grup analizinde pulmoner fibroze bağlı gelişen pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pPTT diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Efe ve ark. 30 SLE hastası ve 34 sağlıklı kişiyle yapılan çalışmada SLE grubunda pPTT anlamlı olarak düşük saptanmıştır. pPTT ile hastalık süresi, Tei (MPI) ve PAB arasında negatif yönlü bir korelasyon ve TAPSE ile pozitif yönde korelasyon tespit etmişlerdir(134). 2018 yılında yapılan bir çalışmada 25 Scl ve 25 sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmış ve pPTT Scl grubunda anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada Scl hastalarında pPTT pulmoner hipertansiyon gelişmeden

önce bile pulmoner hemodinaminin öncü bir belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir(135). 2021 yılında Erdöl ve ark. HIV pozitif hastalarda yaptığı çalışmada enfekte olan bireylerde pPTT, TAPSE ve sağ ventrikül FAC düzeylerinin daha düşük saptamışlar ve pPTT'nin, pulmoner vasküler patoloji geliştirmesi beklenen HIV'li hastalarda değerli bir öngördürücü olduğunu belirtmişlerdir(139). Bizim çalışmamızda pPTT RA grubunda anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. RA hastalarında pPTT'nin pulmoner hipertansiyon gelişmeden önce asemptomatik evrede ileride gelişebilecek pulmoner komplikasyonlar için öncü bir belirteç olarak kullanılması düşünülebilir. Bu bulgular ışığında RA grubunda pPTT'nin düşük olması bu hasta grubunda ortaya çıkan PHT'nun pulmoner arteriyal fibrozise bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden RA hastalarında belirli aralıklarla pPTT bakılması pulmoner komplikasyonları erken tanıma adına kullanılması düşünülebilir. Çalışmamızda RA hastalarında pPTT ile RVOT-SE ve TAPSE ile pozitif, PAB ve Tei ile negatif yönde korelasyon saptandı. En güçlü korelasyonun hastalık süresi ile olduğu görüldü ($r=-0.59$). DAS28-CRP hastalık aktivite skoru ile pPTT arasında anlamlı korelasyon olmaması aktif hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

RA hastalarında daha önceden TAPSE(124), RVFAC, Tei (MPI), RV global strain çalışılmış olup(133) RVOT-SE, S' dalga ve pPTT daha önce RA grubunda hiç çalışılmamıştır. Çalışmamız aynı zamanda RV fonksiyonu hakkında bilgi veren eko parametrelerinin RA hastalık süresi ve aktivitesi ile ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları vardı. Çalışmanın tek merkezde yapılmış olması, çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunun sayısının az olması, RV fonksiyonunu tanımlamak için MRG kullanma imkanımızın olmaması; kardiyak MRG kullanmak, RV fonksiyonunu daha iyi tanımlamamıza olanak sağladı ve hasta takibinin olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Hastalığın seyrinde gelişen komplikasyonların erken safhalarda gösterilmesi için daha büyük hasta gruplarının belirli sürelerle takip edildiği kohort çalışmalarına yol gösterici olması açısından çalışmamız önem taşımaktadır. Ek görüntüleme ve takip yöntemleriyle desteklenen yeni çalışmalara ilham kaynağı olacaktır. İleride hasta takibi yapılarak mortalite ve morbidite üzerine çalışmalar yapılabilir.

6 SONUÇ

Çalışmamızda RA hastalarında subklinik evrede sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner arteriyal hemodinamik değişiklikler tespit edilmiştir. Daha önceden RA hastalarında TAPSE, TEİ, RV FAC çalışılmış ve bu parametrelerin RV disfonksiyonunu predikte ettiği gösterilmiştir. S', RVOT-SE ve pPTT parametreleri ilk defa bizim çalışmamızda değerlendirilmiş RV disfonksiyonuna işaret edecek bulgular izlenmiştir. Hastalık süresi ile RV parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bulgularımız pPTT'nin diğer sağ ventrikül parametreleriyle de korele olduğu yönündeydi. Literatürde ilk kez S' ve RVOT-SE parametreleri çalışmamızda bakılmış olup, bulgularımız ışığında RA hastalarının asemptomatik dönemde sağ ventrikül tutulumunu öngörerek, hastaların tedavisini etkileyecek ve yön verecek ekokardiyografik parametreler olarak günlük pratiğimizde kullanılması düşünülebilir. RA hastalarında ilk defa bakılan pPTT'nin henüz pulmoner arter basıncı artmamış hastalarda ilerleyen dönemde gelişebilecek olan pulmoner hipertansiyonu saptamada noninvaziv bir belirteç olarak kullanılması düşünülebilir. Ancak daha fazla sayıda hastanın dahil edilmesi ile oluşturulan gruplarla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Corrao S, Argano C, Pistone G, Messina S, Calvo L, Perticone F. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*. 2015;26(4):259-67.
2. Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation. *Cells*. 2021;10(4):881.
3. Shiraki H, Yoshikawa T, Anzai T, Negishi K, Takahashi T, Asakura Y, et al. Association between preinfarction angina and a lower risk of right ventricular infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(14):941-7.
4. Asmer I, Adawi S, Ganaeem M, Shehadeh J, Shiran A. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a novel echocardiographic parameter of right ventricular function. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2012;13(10):871-7.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(1):1-26.
6. Turgutalp F. Romatoid artritli hastalarda yaşam kalitesini etkileyen faktörler: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
8. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(3):130-6.
9. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(4).
10. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Annals of the New York academy of Sciences*. 2006;1069(1):212-22.
11. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Textbook of rheumatology*. 2001;1:851-97.
12. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2002;4(3):1-8.
13. Brown MA, Brown M, Newton JL, Wordsworth BP. Genetics for Rheumatologists: The Molecular Genetic Basis of Rheumatological Disorders: Remedica; 2002.

14. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA-DR4 and rheumatoid arthritis-studies in mice and men. *Arthritis Research & Therapy*. 2000;2(3):1-5.
15. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(2):330-7.
16. Ahmed SA, Dauphinee M, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *The Journal of Immunology*. 1985;134(1):204-10.
17. Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(7):1638-42.
18. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meth-analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 1990;43(11):1221-30.
19. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;966(1):131-42.
20. Bennett JC. The infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1978;21(5):531-8.
21. Berthelot J-M, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):537-41.
22. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, Rönnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van AH, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 2007;80(5):867-75.
23. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):89-95.
24. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(3):233-40.
25. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage - pannus junction. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1983;26(4):472-8.
26. Cascao R, Rosário H, Souto-Carneiro M, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(8):531-5.
27. Firestein GS. Romatoid Artritin Etyolojisi ve patogenezi. In: Haris ED (Eds.). *Kelley Romatoloji*. (Çev.Ed: Arasıl T.). Ankara Güneş Kitabevi2006
28. Tchetverikov I, Kraan M, van El B, Hanemaaijer R, DeGroot J, Huizinga T. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with $\alpha 2$

- macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(1):128-30.
29. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205-19.
 30. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2010; 376: 1094–108.
 31. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(2):389-98.
 32. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9.
 33. Bristow MR. Tumor necrosis factor- α and cardiomyopathy. *Am Heart Assoc*; 1998. p. 1340-1.
 34. Siwik DA, Chang DL-F, Colucci WS. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circulation research*. 2000;86(12):1259-65.
 35. Lee KH, Lee CH, Lee BG, Park JS, Choi WS. The incidence of carpal tunnel syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(1):52-7.
 36. Baylan S, Paik S, Barnert A, Ko K, Yu J, Persellin R. Prevalence of the tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1981;20(3):148-50.
 37. ÇETİN G. Romatoid Artritlin Klinik Bulguları ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of RheumatologySpecial Topics*. 2012;5(2):15-20.
 38. Libby DM, Schley WS, Smith JP. Cricoarytenoid arthritis in ankylosing spondylitis: a cause of acute respiratory failure and cor pulmonale. *Chest*. 1981;80(5):641-3.
 39. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*. 1998;27:S18-S24.
 40. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(11):2278-87.
 41. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica*. 2010;5(4):286.
 42. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(1):62-7.
 43. Highton J, Hessian P, Stamp L. The rheumatoid nodule: peripheral or central to rheumatoid arthritis? : Oxford University Press; 2007. p. 1385-7.
 44. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2005;19(1):137-46.

45. Yılmaz S, Erdem H. Romatoid Artritte Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2012;2012(5):2.
46. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. non - malignant haematological complications of anti - tumour necrosis factor alpha therapy. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012;36(4):312-23.
47. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. Best practice & research clinical rheumatology. 2004;18(5):631-45.
48. Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1995;54(3):189-92.
49. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis–related lung diseases: CT findings. Radiology. 2004;232(1):81-91.
50. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). European Journal of Internal Medicine. 2010;21(3):168-72.
51. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid arthritis–interstitial lung disease in the United States: prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. The Journal of rheumatology. 2019;46(4):360-9.
52. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. Arthritis & Rheumatology. 2018;70(10):1544-54.
53. Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Chest. 2005;127(6):2019-27.
54. Travis WD, Hunninghake G, King Jr TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;177(12):1338-47.
55. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study. Annals of internal medicine. 1997;127(5):356-64.
56. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon? Drug design, development and therapy. 2019;13:2111.
57. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(2):189-94.
58. Dawson J, Goodson N, Graham D, Lynch M. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology. 2000;39(12):1320-5.
59. Matteson E, Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH Rheumatology. 2003;3:781-92.

60. Kelly C, Bourke J, Malcolm A, Griffiths I. Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;75(2):461-70.
61. Corrao S, Salli' L, Arnone S, Scaglione R, Amato V, Cecala M, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *European heart journal*. 1995;16(2):253-6.
62. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Archives of cardiovascular diseases*. 2010;103(4):253-61.
63. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit - Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(1):60-7.
64. Ahern M, Lever J, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(4):389-97.
65. Göldeli O, Dursun E, Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1998;25(3):447-50.
66. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2002;31(1):22-6.
67. Otterness IG, editor *The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1994: Elsevier.
68. Özkan AO. Spectral Analysis of the Left and Right Hand Radial Artery Doppler Signals using the Welch Method to Diagnose Rheumatoid Arthritis. *blood*. 2017;4(8).
69. Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Rheumatoid arthritis: proposal for the use of anti - microbial therapy in early cases. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2003;32(1):2-11.
70. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1987;13(3):545-68.
71. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2002;47(2):155-65.
72. van der Helm-van Mil A, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(5):1-10.
73. Riedemann J, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis-a systematic review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(5):S69.

74. Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, Hoffman I, De Rycke L, Veys E, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(7):468-74.
75. Berglin E, Dahlqvist S. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2013;42(5):362-8.
76. Krabben A, Huizinga T, van der Helm-van Mil A. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(2):238-41.
77. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
78. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(3):573-86.
79. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Fauci A, Braunwald E, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. 1998. p. 1880–8. 1998.
80. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1981;24(10):1308-15.
81. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Drug discovery*. 2003;2(6):473-88.
82. Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA, O'Dell JR, Robbins ML, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update-American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(2):328-46.
83. Demoly P, Chung K. Pharmacology of corticosteroids. *Respiratory medicine*. 1998;92(3):385-94.
84. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(5).
85. Bird H. Sulphasalazine, sulphapyridine or 5-aminosalicylic acid—which is the active moiety in rheumatoid arthritis? *Rheumatology*. 1995;34(suppl_4):16-9.
86. Quinn M, Conaghan P, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology*. 2001;40(11):1211-20.
87. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71.

88. Akar S, Anti-TNF SDRA. Tedavide Neredeyiz. Türkiye Klinikleri J İmmünol Rheumatol-Special Topics. 2012;5:79-85.
89. Lundquist L. Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Advances in therapy*. 2007;24(2):333-45.
90. Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(25):2572-81.
91. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2010;24(4):513-26.
92. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. *Medscape General Medicine*. 2004;6(2).
93. Guidelines ACoRSOR. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(2):328-46.
94. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American society of echocardiography*. 2010;23(7):685-713.
95. Rieckenský I. Status of echocardiography in clinical cardiology. *Cor et vasa*. 1988;30(3):234-9.
96. OH JK, Seward JB, Tajik AJ. M-mod, İki Boyutlu ve Üç Boyutlu Transtorasik Ekokardiyografi. *The Echo Manual*. Third ed. İzmir: Güven Bilimsel; 2009. p. 7-28.
97. Hatle L, Angelsen B. *Doppler Ultrasound in Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.
98. Jawad IA. *A Practical Guide to Echocardiography and Cardiac Doppler Ultrasound* Boston Little: Brown and Company; 1990.
99. OH JK, Seward JB, Tajik AJ. Doppler Ekokardiyografi ve Renkli Akım Görüntüleme: Girişimsel Olmayan Kapsamlı Hemodinamik İnceleme. In: Kozan Ö, editor. *The Echo Manual*. İzmir: Güven Bilimsel; 2009. p. 59-79.
100. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's echocardiography*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
101. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaums Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
102. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(5):954-70.
103. Weynman AE, Jiang L, Wiegers SE. *Right Ventricle. Principles and Practice of Echocardiography*. Philadelphia Lea & Febiger 1994. p. 901-19.

104. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginghina C, Voigt J-U. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(2):81-96.
105. Burgess M, Bright-Thomas R, Ray S. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. *European Journal of Echocardiography*. 2002;3(4):252-62.
106. Redington AN. Right ventricular function. *Cardiology clinics*. 2002;20(3):341-9.
107. Pai R, Bansal R, Shah P. Determinants of the rate of right ventricular pressure rise by Doppler echocardiography: potential value in the assessment of right ventricular function. *The Journal of heart valve disease*. 1994;3(2):179-84.
108. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(5):443-7.
109. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, St. John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(9):1450-5.
110. 鄭忠和. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *Journal of cardiology*. 1995;26(2):135-6.
111. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(2):169-78.
112. Acar E, İzci S, Inanir M, Yilmaz MF, İzgi IA, Kirma C. Right Ventricular Early Inflow - Outflow Index—A new method for echocardiographic evaluation of right ventricle dysfunction in acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2020;37(2):223-30.
113. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(2):167-84.
114. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: patient (PtGA) and provider (PrGA) global assessment of disease activity, disease activity score (DAS) and disease activity score with 28 - joint counts (DAS28), simplified disease activity index (SDAI), clinical disease activity index (CDAI), patient activity score (PAS) and patient activity score - II (PASII), routine assessment of patient index data (RAPID), rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) and rheumatoid arthritis disease activity index - 5 (RADAI - 5), chronic arthritis systemic index (CASI), patient - based disease activity score with ESR (PDAS1) and patient - based

- disease activity score without ESR (PDAS2), and mean overall index for rheumatoid arthritis (MOI - RA). *Arthritis care & research*. 2011;63(S11):S14-S36.
115. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
 116. Okada T, Shiokawa Y. Cardiac lesions in collagen disease. *Japanese circulation journal*. 1975;39(4):479-84.
 117. Ferrans VJ, Rodríguez ER. Cardiovascular lesions in collagen-vascular diseases. *Heart and Vessels*. 1985;1(1):256-61.
 118. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, Fonseca AS, Carvalho AC, Hilario MO, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *International journal of cardiology*. 1992;34(1):57-62.
 119. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, et al. Tumor necrosis factor- α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007;115(11):1398-407.
 120. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(12):2854-65.
 121. Maloberti A, Riva M, Tadic M, Valena C, Villa P, Boggioni I, et al. Association between atrial, ventricular and vascular morphofunctional alterations in rheumatoid arthritis. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25(1):97-104.
 122. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp - Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short - and long - term mortality in patients with heart failure. *European journal of heart failure*. 2007;9(6-7):610-6.
 123. Gajanana D, Seetha Rammohan H, Alli O, Romero - Corral A, Purushottam B, Ponamgi S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and its association with mortality in critically ill patients. *Echocardiography*. 2015;32(8):1222-7.
 124. Azpiri-Lopez JR, Galarza-Delgado DA, Colunga-Pedraza IJ, Arvizu-Rivera RI, Cardenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, et al. Echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension, right ventricular function, and right ventricular-pulmonary arterial coupling in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(7):2651-6.
 125. Nikdoust F, Zangeneh R, Tabatabaei SA. Cardiac Involvement and Echocardiographic Characteristics in Rheumatoid Arthritis. *Iranian Heart Journal*. 2016;17(2):18-24.
 126. Magda SL, Mincu RI, Florescu M, Ciobanu AO, Udrea GF, Cinteza M, et al. The assessment of subclinical cardiovascular dysfunction in treated rheumatoid arthritis. *Maedica*. 2016;11(4):267.
 127. Brittain EL, Hemnes AR, Keebler M, Lawson M, Byrd III BF, DiSalvo T. Right ventricular plasticity and functional imaging. *Pulmonary circulation*. 2012;2(3):309-26.

128. Subramanian M, Ahamed H, Reddy C, Mathew N, Chandrasekhar R. Right ventricular dysfunction in stress cardiomyopathy: The prognostic value of fractional area change. *Echocardiography*. 2020;37(9):1366-73.
129. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO Study). *The American journal of cardiology*. 2008;101(5):607-12.
130. Meluzín J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *European heart journal*. 2001;22(4):340-8.
131. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, López - Caudales A. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. *Echocardiography*. 2006;23(9):750-5.
132. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1996;9(6):838-47.
133. Naseem M, Samir S, Ibrahim IK, Khedr L, Shahba AAE. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2019;31(1):41-9.
134. Efe TH, Doğan M, Özişler C, Çimen T, Felekoğlu MA, Ertem AG, et al. Pulmonary arterial hemodynamic assessment by a novel index in systemic lupus erythematosus patients: pulmonary pulse transit time. *Anatolian journal of cardiology*. 2017;18(3):223.
135. Dogan M, Efe TH, Cimen T, Ozisler C, Felekoglu MA, Ertem AG, et al. Pulmonary arterial hemodynamic assessment by a novel index in systemic sclerosis patients: pulmonary pulse transit time. *Lung*. 2018;196(2):173-8.
136. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48.
137. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth KG, Vizza CD, Poscia R, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):107-14.
138. Wibmer T, Rüdiger S, Scharnbeck D, Radermacher M, Markovic S, Stoiber KM, et al. Pulmonary pulse transit time: a novel echocardiographic indicator of hemodynamic and vascular alterations in pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. *Echocardiography*. 2015;32(6):904-11.
139. Erdol MA, Acar B, Ertem AG, Karanfil M, Yayla Ç, Demirtas K, et al. Assessment of pulmonary arterial hemodynamic and vascular changes by pulmonary pulse transit time in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2021;31(1):6.

