



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANILI
HASTALARDAKİ KARDİYOVASKÜLER
RİSKE SEKONDER SJÖGREN
BİRLİKTELİĞİNİN ETKİSİ**

DR NURNİSA BAYRAM AKINCI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANILI
HASTALARDAKİ KARDİYOVASKÜLER
RİSKE SEKONDER SJÖGREN
BİRLİKTELİĞİNİN ETKİSİ**

DR NURNİSA BAYRAM AKINCI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:PROF. DR . GÜZİDE NEVSUN İNANÇ

İSTANBUL 2025

ÖNSÖZ

Asistanlık ve tez sürecimde her daim bilgisini ve desteğini benimle paylaşan gerek akademik başarıları gerek desteği ile her zaman bana yol gösteren sevgili tez danışmanı hocam Prof. Dr. Güzide Nevsun İnanç 'a

Akademik bilgileriyle yardımlarını esirgememiş sayın hocam Prof. Dr. Gonca Mumcu'ya,

Bu çalışmada desteklerini benden esirgemeyen bilgisiyle yardımları ile destek olan sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Erdoğan 'a,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde eğitimimde emeği geçen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz olmak üzere bütün hocalarıma,

Her daim yanımda olan ve beraber nicesine şahit olduğumuz birçok vakada emeği ödenmeyecek ve tüm Marmara asistanları olarak meslek hayatımıza dokunan canım abim sayın hocam Uzm. Dr. Abidin Gündoğdu'ya,

Başta Uzman Dr Cem Arda Turan olmak üzere Uzman Dr. Emre Çapar 'a ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm uzmanlarımıza,

Bu süreçte hep yanımda olan biricik oğlumuzla süreci en rahat şekilde tamamlamamda en büyük destekçim canım eşim Uzm.Dr Ersin Akıncı'ya ve asistanlığımın son yılında tez yazma sürecime heyecan katan biricik oğlum Aslan Ahlas Akıncı 'ya

Pandemi sürecinde başlayan asistanlık sürecini beraber geçirdiğimiz her türlü eğitimde beraber olmaktan keyif aldığım canım eş kıdemim Dr. Ahter Yiğenoğlu Keser'e , Dr. Zeynep Dilara Selçuk'a , Dr. Beyza Melek Palaz'a, Dr. Ece Kapan'a , Dr. Aylin Yılmaz 'a , Dr. Dilşad Kuru 'ya , Dr. Onur Direk'e , Dr. Mert Özdemir'e , Dr. Feyza Yılmaz Kol, Dr. Yusuf Kimyon 'a olmak üzere tüm eş kıdemlerime ve birlikte çalıştığımız bu yolda beraber bir şeyler öğrendiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Tıp eğitimim boyunca bana hep destek olan canım annem Emine Bayram'a ve babam Bekir Bayram'a ve bir tanecik kız kardeşlerim Elif, Esma Nur ve Zeynep Banu Bayram'a teşekkür ederim.

Dr. Nurnisa Bayram AKINCI
2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR.....	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET	1
ABSTRACT... ..	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1.Romatoid Artrit Tanımı	8
2.2.Romatoid Artrit Epidemiyoloji ve Genetik	7
2.3.Romatoid Artrit Etiyoloji.....	9
2.4.Romatoid Artrit Patogenez	11
2.5. Romatoid Artrit Klinik Bulgular	12
2.6. Romatoid Artrit Tutulumu	16
2.6.a. Romatoid Artrit Eklem Bulguları	17
2.6.b. Romatoid Artrit Eklem dışı Bulgular	18
2.7.Labaratuvar Bulguları.....	19
2.8. Romatoid Artrit Teşhis	20
2.9. Romatoid Artrit ve Kardiyovasküler Sistem.....	21
2.9.a.Romatoid Artrit ve Ateroskleroz.....	23
2.9.b.Romatoid Artrit ve Venöz Tromboembolizm	25
2.9.c. Romatoid Artrit ve Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu	26
2.10. Romatoid Artrit ‘te ilaç tedavisinin Kardiyovasküler Sistem Etkileri	27
2.11. Kardiyovasküler Risk Yönetimi	29
2.12.1.Tükrük Bezi.....	30
2.12.1.a.Tükrük Bezi Anatomisi	30
2.12.1.b.Tükrük Bezi Histolojisi.....	31
2.12.1.c.Tükrük Bezi Fizyolojisi	31
2.12.2.Tükrük Bezi Salgılama Bozuklukları	33
2.13.Tükrük Bezi Otoimmün Tutulum-Sjögren Sendromu	33
2.13.1.Sjögren Sendromu Etiyopatogenez	34

2.13.2. Sjögren Sendromu Tanı	35
2.13.3. Sjögren Sendromu Klinik Bulguları.....	36
2.13.4. Sjögren Sendromunda Tanıya Yardımcı Yöntemler	38
2.13.5. Sjögren Sendromunda Tedavi.....	38
2.13.6. Sjögren Sendromu ve Ateroskleroz.....	39
2.13.7. Sjögren Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık Riski	40
2.13.8. Sjögren Sendromu ve Kardiyovasküler Mortalite.....	41
3.MATERYAL VE METOD	43
3.1.Evren ,Örneklem ve Verilerin Toplanması	44
3.2.Hastaların Grublandırılması	44
3.3. Değerlendirile veriler	44
3.4.Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	45
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	70
5,1.Çalışmanın güçlü ve zayıf yanları	78
5.2.Sonuç.....	78
7.KAYNAKLAR.....	79

KISALTMALAR

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji

ALT:Alanin Transferaz

AMPA :Anti-modifiye protein antikorları

ANA: Antinükleer Antikorlar

Anti-CCP :Anti-Siklik Sütrilin Peptit

AST:Aspartat Transferaz

BMI:Beden Kitle İndeksi

CMV: Cytomagalovirüs

DIF:Distal İnterfalangeal

DMARD:Hastalığı Modifiye Edici Romatoid İlaçlar

EBV:Ebstein Barr virüsü

EULAR:Avrupa Romatizma Birliği

ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı

HLADR-4: DRB1*04 gen ürünlerini tanıyan bir HLA-DR serotipi

IFN-γ:İnterferon Gama

ivIL-10:İnterlökin 10

İMA: İskemik Modifiye Albümin

KIMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

KKH:Koroner Kalp Hastalığı

KKY:Konjestif Kalp Yetmezliği

KVH:Kardiyovasküler Hastalık

ME:Myokard Enfarktüsü

MKF: Metakarpofalangeal

NET:Nötrofil Hücre Dışı Tuzaklar

NLRP3: NACHT-, LRR- ve pirin alanı içeren 3 İnflamazom(Multimerik Protein Kompleksi)

pSS :Primer Sjögren Sendromu

PIF:Proksimal interfalangeal

RA:Romatoid Artrit

RF:Romatoid Faktör

ROS:Retiküler Oksidatif Sistem

SLE:Sistemik Lupus Eritematazus

SS:Sekonder Sjögren

SSS:Santral Sinir Sistemi

SVO:Serebrovasküler Olay

TNF-ALFA:Tümör Nekrozis Faktör-alfa

Treg:T regülatuar hücreler

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Romatoid Artrit extra-artriküler tutulum

Tablo 2. Amerikan Romatizma Derneği'nin 1987'de RA sınıflandırmasına ait kriterler

Tablo 3. RA' da Erken Tanı Algoritması

Tablo 4. RA 2010 ACR-EULAR Sınıflama Kriterleri

Tablo 5. Hastaların demografik ve bireysel verileri

Tablo 6. Hastaların komorbidite profili

Tablo 7. Hastaların kullandığı ek ilaçların dağılımı

Tablo 8. Hastaların klinik ve serolojik özellikleri, laboratuvar verileri

Tablo9. Hastaların konvansiyonel (cs), biyolojik (b) ve hedefe yönelik sentetik (ts) DMARD tedavi dağılımı

Tablo 10. Hasta Gruplarının Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo11. Hasta gruplarının kardiyovasküler sonlanım açısından karşılaştırılması

Tablo12. Hasta gruplarının birincil sonlanım noktası açısından karşılaştırılması

Tablo 13. Hasta gruplarının istatistiki karşılaştırılması

Tablo14. RA + Sekonder Sjögren hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalık risk artışına etkisi olan klinik ve laboratuvar özellikler

Tablo15. RA + Sekonder Sjögren hasta grubunda non-majör kardiyovasküler hastalık risk artışına etkisi olan klinik ve laboratuvar özellikler

Tablo16. RA hasta grubu majör kardiyovasküler hastalık riskini etkileyen demografik, klinik faktörler

Tablo17. RA hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalık riski ile ilaçlar arasında anlamlı bulunan ilişkiler

Tablo18. RA hasta grubunda non-majör kardiyovasküler hastalık riskine anlamlı etkisi olan demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo19. RA hasta grubunda non-majör hastalık riski ile ilaçlar arasındaki anlamlı ilişkiler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. RA gelişimine zemin hazırlayan genetik risk lokusları

Şekil 2. RA el ve el bileği tutulumları

Şekil 3. Romatoid Artritte kardiyovasküler hastalık gelişme mekanizması

Şekil 4. Romatoid Artrit hastalarında korunmuş veya azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliğinin gelişimindeki mekanizmalar

Şekil 5. Sjögren sendromlu hastanın ağız içi fotoğrafında dişlerin servikallerinde çürük



ÖZET:

Amaç: Romatoid artrit olgularında kardiyovasküler olaylar sıklıkla hastalığa eşlik eder, bu durum hastalık ilişkili morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Primer sjögren hastalarında da benzer şekilde çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak bu iki inflamatuvar sürecin beraberliğinde kardiyovasküler olayların artıp azalması ile ilgili literatürde çalışma yoktur. Bizde bu çalışmamızda Sekonder Sjögren hastalığının eşlik ettiği romatoid artritli hastalarda, kardiyovasküler mortalite üzerine nasıl etkileri olduğunu, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda Romatoid artrit tanısı ile takipli sekonder sjögren sendromunun eşlik ettiği hastalarda majör kardiyovasküler hastalıklar(akut miyokard enfarktüsü, iskemik kalp hastalığı) ve non majör kardiyovasküler hastalık (serebrovasküler hastalık, tromboembolik olaylar, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık) sıklığını, yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi komorbiditeleri ve bu hastaların aldığı biyolojik ajan tedavilerini dikkate alarak retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 1995-2024 yılları arasında Romatoid Artrit tanısı almış 1100 hastanın arşiv kayıtları tarandı, 828 hasta yetersiz veri ve takip süresi nedeniyle dışlandı, 227 hasta değerlendirmeye alındı. Sekonder sjögren sendromu olan RA hastaları(n=41) ile Sekonder Sjögren sendromunun eşlik etmediği RA hastaları(n=186) karşılaştırıldı. Bu hastaların komorbiditeleri ve tedavi edici ilaçları not edildi. Ardından geleneksel risk faktörleri karşılaştırıldı. Ardından RA ve RA'ya sekonder sjögren hastalarındaki majör ve non majör kardiyovasküler hastalık sayısı karşılaştırıldı. RA'ya sekonder sjögren hastalarında majör ve non majör kardiyovasküler hastalığı olanların klinik ve demografik verileri incelendi.

Bulgular: Hastaların,Romatoid artrit tanılı grupta %72'si kadın %28'i erkek,RA 'ya Sekonder sjögren tanılı grupta %85 kadın %15 erkektir.RA hastaları yaş ortalaması ve standart sapması $58,61 \pm 10,69$ iken RA 'ya sekonder sjögren sendromu hastalarında bu değer $59,87 \pm 8,4$ 'dür.RA hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalık %17,7 ,RA'ya sekonder sjögren hastalarında %17 oranla benzerdir.($p > 0,05$)Non-majör kardiyovasküler hastalık açısından ise RA hasta grubunda %11,3 oranda görülürken RA 'ya sekonder sjögren hasta grubunda bu

oran %29,3'tür($p=0.006$).RA'ya sekonder sjögren hasta grubunda non majör kardiyovasküler hastalık, hastalık tutulumu ağır(kserostomik) ve anti-ssA pozitif grupta daha fazladır($p=0.012$).

RA hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalık, hastalık şiddeti,yaş,BMI ve steroid kullanımı arttıkça artmaktadır($p=0.047,p<0.001,p=0.004$).

RA grubunda non majör kardiyovasküler hastalık riski hastalık tutulumu şiddetli,crp değeri yüksek olduğu hastalarda ,rf ve anti-ccp pozitifliği olanlarda fazladır($p<0,05$).Salazoprin kullanımı olan hasta grubunda ise non majör kardiyovasküler hastalık riski düşük bulunmuştur($p=0,006$).Biyolojik ajan kullanan RA hastalarının non-majör kardiyovasküler hastalığa sahip olanların, hepsinin biyolojik ajan tedavisi aldığı ve dolayısıyla,hastalıklarının en az bir döneminde hastalık aktivitelerinin yüksek olduğu öngörülmektedir.

Sonuç: RA 'ya sekonder sjögren hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalık oranları RA hasta grubu ile benzer, non-majör kardiyovasküler hastalık riski artmış bulunmuştur. RA ve sjögren sendromu birlikteliği inflamatuvar süreçleri ve ateroskleroza gidişi artırılabilir. Bu hasta grubu RA grubuna oranla non majör kardiyovasküler hastalıklardan pulmoner emboli, serebrovasküler olay,derin ven trombozu,periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliğini geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur.Özellikle hastalık tutulumu daha şiddetli olan, uyarılmış tükrük akım hızı ciddi düşük olan ve anti-ssa pozitif grupta, bu hastalıkların riski de yüksektir.Bu grup hastaların izlemde kardiovasküler hastalıklar açısından değerlendirilmeleri ve riski yüksek hastalarda kardiovasküler hastalık gelişimi açısından ileri inceleme yapılması önemli görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, sekonder sjögren sendromu, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler mortalite, biyolojik ajan

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Introduction: The cardiovascular risk (CVR) is increased in both rheumatoid arthritis (RA) and Sjögren's disease (SjD), contributing to disease morbidity. However, how the associated SjD affects CVR in patients with RA is not clear.

Objective: Our aim was to investigating the impact of associated SjD on the CVR of RA patients

Methods:

The medical records of patients with RA registered at our rheumatology outpatient clinic between 1995 and 2024 were reviewed. Demographic and clinical data was recorded according to a standardized data table, including major cardiovascular events (acute myocardial infarction, ischemic heart disease) and non-major cardiovascular events (cerebrovascular diseases, thromboembolic events, heart failure, peripheral vascular disease). The frequency of major and non-major CV events, as well as associated variables, were compared in two groups of patients defined by the presence of associated SjD. Patients with age below 18 years or above 75 years, diagnosis of SjD, SjD has been associated to autoimmune conditions other than RA, history of chronic HIV/HCV infection, IgG4-related disease, sarcoidosis, or lymphoproliferative disorders, failure to attend follow-up in the last year were excluded

Results:

After the exclusion of 828 ineligible patients due to insufficient data to assess CVR and follow-up duration, 186 patients with isolated RA (iRA) and 41 patients with RA and SjD (RA/SjD) were included. Demographic and clinical characteristics were given in Table1. The prevalence of major CV events were similar. However, non-major cardiovascular events were more common in the RA/SjD group (29% vs. 11%, $p=0.006$). Among the RA/SjD patients, the frequency of non-major cardiovascular events was higher in patients with anti-SSA positive compared to anti-SSA negative patients (58% vs. 42%, $p=0.012$). In the iRA group, major cardiovascular events were related to higher disease activity, age, BMI, and steroid use. In addition, all iRA patients with non-major

cardiovascular events were under biologic therapy. Thus, it is anticipated that their disease activity was high during at least one phase of their disease.

Conclusion: This study highlights that the prevalence of major CV events is similar between patients with iRA and those with RA and associated SjD. However, non-major CV events were more common in patients with RA/SjD compared to iRA. Notably, anti-SSA positivity appears to further amplify this risk in RA/SjD patients. In the iRA group, major CV events were linked to traditional risk factors such as advanced age, higher BMI, and steroid use, as well as disease severity.

The findings suggest that associated SjD may enhance inflammatory processes in patients with RA, potentially contributing to the development of non-major CV events. The observed association between biologic therapy and non-major CV events warrants further investigation to determine whether this is due to residual disease activity or other factors.

Keywords: Rheumatoid arthritis, SjD, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, cardiovascular mortality, biological agents.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); etiyolojisi net olmayan, kronik ve deformatelerle beraber giden otoimmün, çoklu sistem tutulum ile seyreden, inflamatuvar bir hastalıktır. Genelde eklemlerde, hassasiyet ve sinovial eklem hasarı, şişlik oluşturan erken ölüme sebebiyet verebilen fonksiyonel kayıplara sebep olabilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. RA her yaşta görülebilse de, genellikle 30 ile 50 yaşları arasında daha yaygındır. Farklı toplumlarda RA'nın görülme sıklığı %0.3 ile %1 arasında değişirken, Türkiye'de bu oran %0.36 ile %0.38 arasında bildirilmiştir.^{2,3}Hastalık önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. RA'lı olgularda mortalite toplumadaki kişilere göre 2-4 kat fazla^{4,5} ve ortalama ömür 7-10 yıl daha kısadır.⁴ Hastalık aktivitesi yüksek olan bireylerde mortalite oranlarının daha fazla olduğu, ancak tedavi ile mortalitenin azaldığı bilinmektedir.⁶ RA'lı bireylerde sıklıkla diğer sağlık sorunları da görülmektedir. En önemli komorbidite ve mortalite nedenleri ise enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği, lenfoma ve kardiyovasküler hastalıklardır (KVH).⁷

Romatoid artrit'li vakalarda kardiyovasküler tutulumu sıklıkla hastalıkla beraber seyretmekte^{8,9}, bu durum,hastalık yükünü ve ölüm oranlarını artırmaktadır.^{8,10} Otopsi araştırmaları, RA'lı bireylerde perikard, miyokard ve endokard tutulum oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir.^{11,12} Perikardiyal efüzyon, aort kökü kalınlaşması, mitral kapak anormallikleri ve sol ventrikül fonksiyon bozuklukları, normal popülasyona kıyasla daha sık rapor edilmiştir.^{13,14}

RA'lı bireylerde kalp tutulumu genellikle belirti vermez ve zaman zaman hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlara yol açabilir.¹⁵ RA'lı bireylerde diyastolik fonksiyon bozukluğu sıkça rastlanan bir durumdur.^{16,17} Diyastolik fonksiyon bozukluğuna, kalp yapısında meydana gelen hipertrofi, fibrozis ve iskemi nedeniyle miyosit gevşemesinin bozulması yol açmaktadır.¹⁸

Kardiyak tutulumun görüldüğü ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişen RA'lı bireylerde, mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir.^{4,7}

Sistemik kronik enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki daha önce kanıtlanmış olduğundan,^{19,20} birçok çalışma RA ile miyokart enfarktüsü (ME), inme (SVO) ve kalp yetersizliği (KKY) gibi spesifik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıyı incelemeye odaklanmıştır.²¹⁻²⁴ Fakat bir takım çalışmalar,

RA'nın kalp ve beyin damarları üzerindeki etkilerinin farklı olduğunu gösteren bir şekilde, miyokard enfarktüsü insidansında anlamlı bir artış gözlemlenmişken, SVO (İskemik İnme) insidansı için benzer bir artış tespit edilmemiştir.^{25,26}

Ayrıca, RA'da artmış kardiyovasküler sistem (KVS) hastalık riski, geleneksel risk faktörlerinden (hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite, diyabet vb.) bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır.²²

RA'da sistemik enflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler ölüm üzerine ek etkisini inceleyen bir çalışmada, 1955-1995 yılları arasında yeni RA tanısı konulmuş 603 hasta 2000 yılı sonuna kadar izlenmiş; bu süreçte tüm kardiyovasküler hastalıkla ilişkili ve ilişkili olmayan komorbiditeler kaydedilmiş ve bu komorbiditelerin mortalite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde, genel özelliklerle ilişkilendirilen faktörler arasında BMI'nin 20'nin altında olması, gastrik ülser, demans, böbrek hastalığı, periferik damar hastalığı ve alkolizm kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuş; ayrıca RA ile ilişkilendirilen faktörler arasında ise en az üç kez ESR'nin 60 mm/saatin üzerinde olması, RA vaskülit ve akciğer tutulumu kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir.⁹ 1999 yılında Wallberg-Jonsson S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA başlangıcındaki hastalarında koroner kalp hastalığı (KKH) geçmişi ve glukokortikoid kullanımlarına bakarak KV ölüm riski araştırılmış olup; KKH öyküsü olmayanlarda glukokortikoid kullanımı ile KV ölüm risk artışı %78 saptanmıştır, KKH öyküsü olan hastalarda glukokortikoid kullanımı ile KV ölüm riskinin azaldığı bulunmuştur. Bu sonuç, İsveç'te yapılan başka bir çalışma ile uyumlu olup, kortikosteroidlerin anti-enflamatuvar etkilerinin kardiyovasküler mortalite üzerine iyileştirici bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür.²⁷

Sjögren sendromu, dış salgı bezlerin kronik bir otoimmün hastalığıdır. Sjögren sendromu, multiorgan sistemlerini etkileyebilen ve vaskülit, perikardit, pulmoner hipertansiyon, aterosklerozun hızlanması ve otonomik disfonksiyon gibi başka komplikasyonlara neden olabilecek, ekzokrin bezlerin kronik otoimmün bozukluğudur.^{28,29} Sjögren sendromu genel prevalansı, genel popülasyona bakıldığında toplumda %0,1 ile %0,4 oranla görülmektedir ve de kadın/erkek oranı 9:1'dir.³⁰

Yaygınlık verileri ve de nüfustaki rakamlar temelinde, araştırmacılar Amerika

Birleşik Devletleri'nde 0,4 ila 3,1 milyon vatandaşın Sjögren sendromu ile karşı karşıya kaldığını ileri sürdüler.³¹ Bu sendrom tanısı konulan hastaların mortalite ve morbidite oranı, popülasyonun geri kalanına göre biraz yüksektir.^{30,32,33} Yakın zamanda yapılmış, geniş, retrospektif bir kohort çalışmasında, genel popülasyona kıyasla Sjögren sendromlu hastalarda daha yüksek miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay prevalansı gözlenmiştir.³⁴ Artmış morbidite ve mortaliteye neden olan bu sendromun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır fakat çevresel ve hormonal faktörler ve de genetik altyapı, gibi duyarlı tetikleyicilerin bu süreçte etkinliği olduğu düşünülmektedir. Sonuçta, sjögren sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonu³⁵ tromboembolizm, ateroskleroz, vaskülit, ve büyük damarlarda intima-media kalınlaşma prevalansı daha yüksektir.^{25,29,36-38} Sjögren sendromu olan hastalarda sistolik ve diyastolik sol ventrikül işlev bozukluğunda bozulma saptanmış³⁹ olup otoimmün hadiseler ve de küçük intramiyokardiyal damar veya vasa vasorum vaskülit, bu sol ventrikül işlev bozukluğunun altta yatan mekanizmaları olduğu görülmüştür.⁴⁰

Tromboembolik ve kardiyovasküler olaylar, postoperatif morbidite ve mortalitenin ana nedenleridir. Anestezi ve cerrahi , inflamatuvar belirteçlerin önemli ölçüde salınmasına neden olur.⁴¹

Cerrahi, artmış inflamatuvar ve de hiperpıhtılaşma durumları nedeniyle trombotik riski arttırırken, fibrinolizin azalması altta yatan kardiyovasküler hastalığı olumsuz etkileyebilir.^{41,42} İnflamatuvar sitokinler, akciğer, karaciğer, böbrek hasarı ve merkezi sinir sistemi kardiyovasküler bozuklukları olmak üzere postoperatif organ disfonksiyonuna katkıda bulunur.^{28,41,43,44} Sjögren sendromuna bağlı enflamasyonla beraber cerrahi uyaran ve anesteziye verilen inflamatuvar cevap bu sebeple zararlı olabilir. Bununla birlikte, Sjögren Sendromunda postoperatif kardiyovasküler, mikrodolaşım komplikasyonları ve ölüm nedenleri hakkında geniş epidemiyolojik perioperatif çalışmalar yoktur. Bu veriler eşliğinde yapılan postop kardiyovasküler mortalite çalışması mevcut olmakla beraber sjögren de kardiyovasküler mortalitenin ilişkisi romatoid artrit kadar iyi bilinmemektedir. Sonuç olarak bu çalışma yapılırken özellikle Romatoid artrit ve Sekonder sjögren birlikteliğinin bu kardiyovasküler olaylarda(koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ,tromboembolik olay, inme , svh ,pulmoner emboli, ...) artışa sebep olup olmadığı ve bu birlikteliğin kardiyovasküler mortaliteye etkisini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RA- Tanımı

Romatoid artrit tanımında, artrit "eklem iltihabı" anlamına gelirken, romatoid "romatizma benzeri" veya "romatizma şeklinde" anlamına gelir. Enflamatuvar artritlerde dünyada %1 ile ortalaması en yaygın görüldür.⁴⁵ En bilinen özelliği, periferik eklemleri simetrik tutmasıdır.⁴⁶ Sinovyal inflamasyonun ardından kırıldak hasarı, kemik erozyonu ve de eklem bütünlüğünde hasarlanmalar gözlenmektedir. Eklemlerin hareket açıklığı nda kısıtlılıklar ve sakatlıklar oluşabilmektedir. Hastaların fonksiyonellikleri, yaşam şekilleri, sosyal hayattaki ruh halleri RA'dan ciddi derecede etkilenir.

2.2. RA- Epidemiyoloji ve genetik

RA toplumdan topluma farklılık göstermekle beraber prevalansı yaklaşık %0.8 civarındır.⁴⁷ Kadınlar erkeklere göre 2-3 kat daha fazla etkilenmektedir.⁴⁸ Hastalığın başlama zamanı sıklıkla 4. ve 5. dekatlardır ve de hastaların yaşı sıklıkla 35-50 yaş arasında değişmektedir.⁴⁷

RA'nın gelişimine ya da ilerlemesine önemli katkıda bulunan risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunların arasında en iyi incelenenler genetik, bulaşıcı ajanlar, sigara içme, oral kontraseptif ilaçlar, örgün eğitim olmuştur.

RA'da en büyük risk faktörü HLA-DR4 geni ile beraber ilişkili olduğu genlerdir. Yapılan eski çalışmalarda bu durum RA hastalarında %70 oranla HLA-DR4 geni saptanmış olup sağlıklı bireylerde ise bu oran %28 olarak saptanmıştır.⁴⁹ HLA genlerinin, RA'ya genetik yatkınlığa kısmen katkıda bulunduğu düşünülmektedir. RA sebebi olabileceği öngörülen diğer genler arasında, T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu düzenleyen genler, hafif ve ağır zincir immünoglobulin üretimini kontrol eden genler yer almaktadır. Ayrıca, interlökin IL-10, tümör nekroz faktörü TNF- α genlerindeki polimorfizmler ve kromozom 3'teki bir alanın RA ile ilişkili olabileceği bulunmuştur.^{50,51}

inflatuar reaksiyon hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu varsayım, hayvan modellerinden elde edilen veriler, AIDS'li hastalarda hastalığın azalmasına ilişkin gözlemler ve ortak stimülasyon modülatörleriyle tedavi sonrası iyileşme ile desteklenmektedir. RA'da normalde 1-3 hücre katmanından oluşan sinovyal astar önemli derecede kalınlaşır. Bunun nedeni makrofaj benzeri hücrelerin istilası ve o bölgedeki sinovyal fibroblastların çoğalmasındır. Sinovyal hiperplazinin derecesi, eklem kıkırdığına yapışan ve onu istila eden inflamatuvar pannus oluşumuyla sonuçlanan kıkırdak erozyonunun ciddiyeti ile ilişkilidir; osteoklast aktivasyonu ise paralel kemik tahribatına yol açar. Bu

bölgenin sinoviyositleri, kolajenaz, stromelisin ve jelatinaz gibi önemli ölçülerde matris parçalayıcı enzimler salgılar .

Her ne kadar RA'yı başlatan süreçler anlaşılması güç olsa da, RA'nın tamamen eksprese edilmesi aşamasında, makrofaj ve fibroblast kökenli aktive edilmiş hücrelerin yıkıcı süreçte hakim olduğu söylenebilir. Sinovyal hücreleri son derece agresif bir pannus dokusuna dönüştüren sinyal yollarını aydınlatmaya yönelik çabalar, etkileşim halindeki sitokinlerden oluşan bütün bir ağı tespit etmiş olup İnterlökin-6 ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa gibi faktörler, eklem içindeki kıkırdak ve kemik matrisinin oluşumu ve bozulması arasındaki dengenin bozulmasına neden olmaktadır.⁵²

RA'da rol oynayabileceği düşünülen bazı enfeksiyonlar şunlardır: Mycoplasma, Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve rubella virüsü. Ancak, bu virüslerin RA gelişimindeki kesin katkılarına dair bilimsel kanıtlar henüz net değildir.^{47,53,54} RA'ya neden olduğuna dair bazı görüşler vardır. Bu görüşler, genetik yatkınlık, çevresel faktörler (örneğin, enfeksiyonlar ve sigara kullanımı) ve immün sistemin anormal bir şekilde aktive olması gibi çeşitli etmenlerin RA'nın gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Ancak, bu faktörlerin bir arada nasıl etkileşimde bulunduğu ve tam olarak nasıl RA'ya yol açtığı konusunda net bir anlayış henüz oluşmamıştır.^{47,53,54}

Bu görüşler;

- Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu ya da mikroorganizmalara ait bileşenlerin sinovyal dokuda birikmesi, kronik inflamasyon tepkisinin tetiklenmesine neden olabilir.

- Mikroorganizmalar veya bu mikroorganizmalara karşı gelişen bağışıklık yanıtı, eklem yapılarında hasara yol açarak, antijenik peptitlerin salınmasına ve bunun sonucunda immün yanıtın oluşmasına sebep olabilir.
- Enfekte edici organizmalar, eklemde "moleküler taklit" yoluyla, eksprese edilen ve çapraz reaksiyon gösteren belirleyicilere karşı bağışıklık sistemini uyandırarak konakçıyı hazırlayabilir.⁴⁷

2.4. RA- Patogenez

RA patogenezi başlatan uyaran net olarak belirlenememiş olsa da, hastalığın dokularda başlatılan inflamatuvar sürecinin, CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu ile tetiklendiği bilinmektedir.^{55,56} Sitokinler, RA etiyopatogenezinde önemli bir rol oynar. Hücreler arası kimyasal iletişimi sağlayan, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen, immün cevabı kontrol eden proteinler olan sitokinler, immün sistemin hücreleri tarafından salgılanır. RA patolojisinde ise başlıca rolü oynayan sitokinlerin IL-1 ve TNF- α olduğu saptanmıştır.⁴⁷

T hücre aktivasyonu, RA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır ve endotelin, makrofajlar ve osteoklastların sekonder aktivasyonunu tetikler. Bu aktive olan hücreler, IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinler salgılayarak makrofajları, diğer T lenfositlerini ve fibroblastları uyarır. IFN- γ , monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlar ise sürekli olarak IL-1 ve TNF- α salgılar, bu da inflamasyon sürecini devam ettirir.^{57,58} Yardımcı T lenfositleri, B lenfositleri aktive eder. Aktive olan B lenfositler, plazma hücresine dönüşerek immünoglobulin (Ig) ve romatoid faktör (RF) salgılar. Salgılanan Ig'ler, sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdığında bulunan antijenlerle birleşerek immünkompleksler oluşturur. Bu immünkompleksler eklem boşluğunda serbestçe yayılır ve komplemanı uyatarak kemotaktik faktörlerin salınımına neden olur. Kemotaktik faktörler, damar geçirgenliğini artırarak polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgeye yönelmesini sağlar, bu da inflamasyonun daha da güçlenmesine yol açar. Bu hücreler, immünkompleksleri fagosit edip doku hasarına yol açan prostaglandinler, lökotrienler, serbest radikaller ve proteolitik enzimlerin üretimini ve salınımını tetikler. Ayrıca, mast hücrelerinin ürettiği histamin gibi

vazoaktif peptitler, enflamatuar alana enflamatuar hücrelerin girişini kolaylaştırır. Bu süreçler, inflamasyonu ve doku hasarını daha da artırır. Sonuç olarak, sinoviyumu kaplayan hücrelerde sayıca artış meydana gelir ve mononükleer hücreler perivasküler alana infiltre olur. Bu süreç, klinik bulgu olarak eklemden sertliğine ve ağrıya yol açar. Hastalığın kronik evresinde, sinovyal alanda hücre infiltrasyonu ve sinovyal hücrelerin sayısında artış gözlemlenir. Hücre artışı, villöz yapılar ve pannusların oluşmasına neden olur. Pannuslar, kıkırdak ile kemiğin birleşim bölgelerinde ortaya çıkar. Pannusta yer alan makrofajların salgıladığı proteinazlar ve kollajenazlar, yıkıcı etkileriyle kronik dönemde kemiğin subkondral bölgesinde hasarlanmalara yol açar.⁵⁹

2.5. RA- Klinik Bulgular

RA, nüfusun %1-3'ünü etkilemektedir, ileri yaşlarda 3:1 kadın üstünlüğü ortadan kalkmaktadır.

Hücre dışı matriks bozulması, kıkırdak, bağ, tendon ve kemiğin tipik tahribatından sorumlu olan RA'nın bir özelliğidir. RA karakteristik olarak simetrik bir artritir. Eklem ve periartiküler belirtiler eklemden şişlik ve palpasyonda hassasiyet ile birlikte sabah tutukluğu ve ilgili eklemlerde şiddetli hareket bozukluğunu içerir.

Eklem dışı belirtiler pulmoner, kardiyovasküler, sinir ve retiküloendotelyal sistemleri kapsamaktadır.

Extra-articular features of rheumatoid arthritis^{20–22}

Pulmonary	
Pleural effusions/pleurisy	At post-mortem (PM) up to 75% Most common. Often asymptomatic, small effusions. Unilateral or bilateral. Usually exudates — mixed cell counts, high lactate dehydrogenase, low glucose. Presence of multi-nucleated giant cells highly specific
Nodules	Mainly seropositive patients with widespread synovitis and nodules. Usually asymptomatic. Peripheral or pleural in location
Pulmonary fibrosis	Up to 6% of patients develop symptomatic fibrosis within 10 years of RA onset Men > women. Association with nodules. Usually bibasal. May be asymmetrical. Larger proportion may be asymptomatic with symptoms < imaging < PM findings. Contribution of methotrexate therapy debated
Obstructive airways disease	Associated with inflammation, constrictive bronchiolitis, crico-arytenoid joint involvement. Up to 50% bronchiectasis on CT scan Associated with fever and constitutional symptoms
Cryptogenic organizing pneumonia	
Shrinking lung syndrome, pulmonary arteritis and primary pulmonary hypertension are very rare.	
Cardiac	
Coronary artery disease	At PM up to 50% RA is an independent risk factor, particularly with persistently elevated ESR/CRP. Increased risk of cardiovascular death — myocardial infarction Mainly seropositive patients with widespread nodules. Usually asymptomatic
Pericarditis	
Valvular abnormalities, myocarditis and arteritis/aortitis are rare.	
Haematological	
Anaemia	Correlates with disease activity. Abnormal iron utilization. Inhibition of erythropoiesis
Thrombocytosis	Correlates with disease activity
Leucopenia	Felty's syndrome — in association with splenomegaly. May also have thrombocytopenia Variant may have neutropenia without splenomegaly. Increased risk of infection and lymphoproliferative disease including malignancies Up to 20% of patients Common with active disease, can be associated with splenomegaly
Eosinophilia	
Lymphadenopathy	
Cutaneous	
Raynaud's phenomenon, nodules (up to 30%), vasculitis, pyoderma gangrenosum (especially with Felty's syndrome)	
Neurological	
Mononeuritis multiplex/sensory neuropathy	Associated with RA vasculitis (<1%). Secondary to joint inflammation and destruction. Peripheral nerves (e.g. median nerve in carpal tunnel) and nerve roots
Nerve impingement	Secondary to atlanto-axial or sub-axial subluxation due to erosive/destructive disease of the spine. Less commonly seen with aggressive early treatment of RA. Important to consider pre-procedures requiring sedation where the neck may be subject to extension (e.g. intubation, endoscopy)
Cervical cord compression	Typically affects smaller vessels usually with cutaneous manifestations; nail-fold infarcts most common (5%), leucocytoclastic vasculitis, capillaritis, chronic skin ulcers. Can affect larger vessels, more common with Felty's syndrome
Vasculitis (<1%)	Joint disease may not be active. Associated with high RF titre and cryoglobulins Elevated liver function tests not uncommon, parallel disease activity. Can be difficult to distinguish from drug effects (NSAIDs or DMARDs). Generally, if due to drug treatment liver function should improve with discontinuation of the drug. Hepatomegaly can occur with Felty's syndrome. Rarely nodular regenerative hyperplasia
Liver	
Renal	
Renal abnormalities more commonly secondary to drug effects (NSAIDs, some DMARDs). Rarely low-grade membranous nephropathy, glomerulitis or vasculitis can occur with RA. Nephrotic syndrome is seen with secondary amyloidosis — less common now with adequate inflammation control	
Ocular	
Dry eyes (keratoconjunctivitis) most common + dry mouth (xerostomia) with secondary Sjögren's syndrome (up to 10% of patients). Episcleritis with active RA. Scleritis indicates associated vasculitis and can result in scleromalacia if inadequate inflammation control. Glaucoma and cataracts with corticosteroid drug therapy	
CT, computed tomography; DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.	

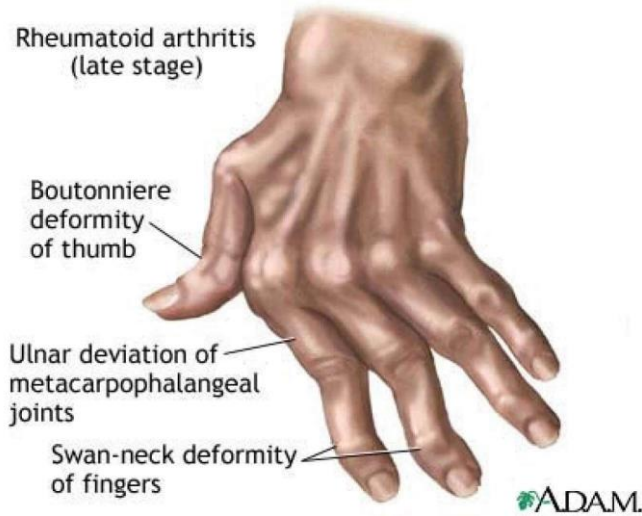
Tablo 1- Romatoid artrit extra artiküler tutulum

RA'nın klinik seyri değişkenlik gösterebilmektedir ancak sinsi başlayan ağrı ve küçük eklemlerin simetrik şişliği en sık görülen bulgudur. RA' nın başlangıcı hastaların %25'inde akut ya da subakuttur, fakat sunum şekilleri arasında palindromik başlangıç, monoartiküler sunum (hem yavaş hem de akut formlar), eklem dışı sinovit (tenosinovit, bursit), polimiyalji benzeri başlangıç ve genel hastalık belirtileri (halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş)de mevcuttur.

Palindromik başlangıç, radyolojik hasar olmaksızın tekrarlayan oligoartrit atakları ile karakterize edilmekteyken, polimiyalji benzeri başlangıç, yaşlı bireylerdeki polimiyalji romatika tablosundan klinik olarak ayırt etmesi zordur.

Erken RA, radyolojik herhangi bir deęişiklik olmadan el ve ayaklarda küçük eklemleri tutan simetrik poliartrit ile seyretmektedir .

RA en sık metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve el bileği eklemlerini etkiler.(Şekil 1)



Şekil 1

RA el ve el bileği tutulumları

Krikoaritenoid eklem dâhil olmak üzere herhangi bir eklem etkilenebilmesine rağmen, distal interfalangeal, sakroiliak ve lomber omurga eklemleri çok düşük ihtimalle etkilenir; bu durum ilginçtir; çünkü bu eklemler psoriatik artrit ve ankilozan gibi seronegatif spondilartropatilerin en tipik hedefleridir.

RA'nın klinik belirtileri tutulan eklemlere ve de hastalık evresine bağı olarak değışebilmektedir.

Sinovitin klinik özellikleri özellikle sabahları belirginleşmektedir. Maksimum iyileşmeden önce en az 1 saat süren eklemlerin içinde ve etrafında sabah tutukluluğı RA'nın tipik bir belirtisidir. Bu subjektif bir işarettir, hastanın ağrı ile sertlik arasındaki ayırım konusunda dikkatli bir şekilde bilgi vermesi gerekir. Sabah tutukluğunun süresi hastalık aktivitesi ile ilgilidir.⁶⁰

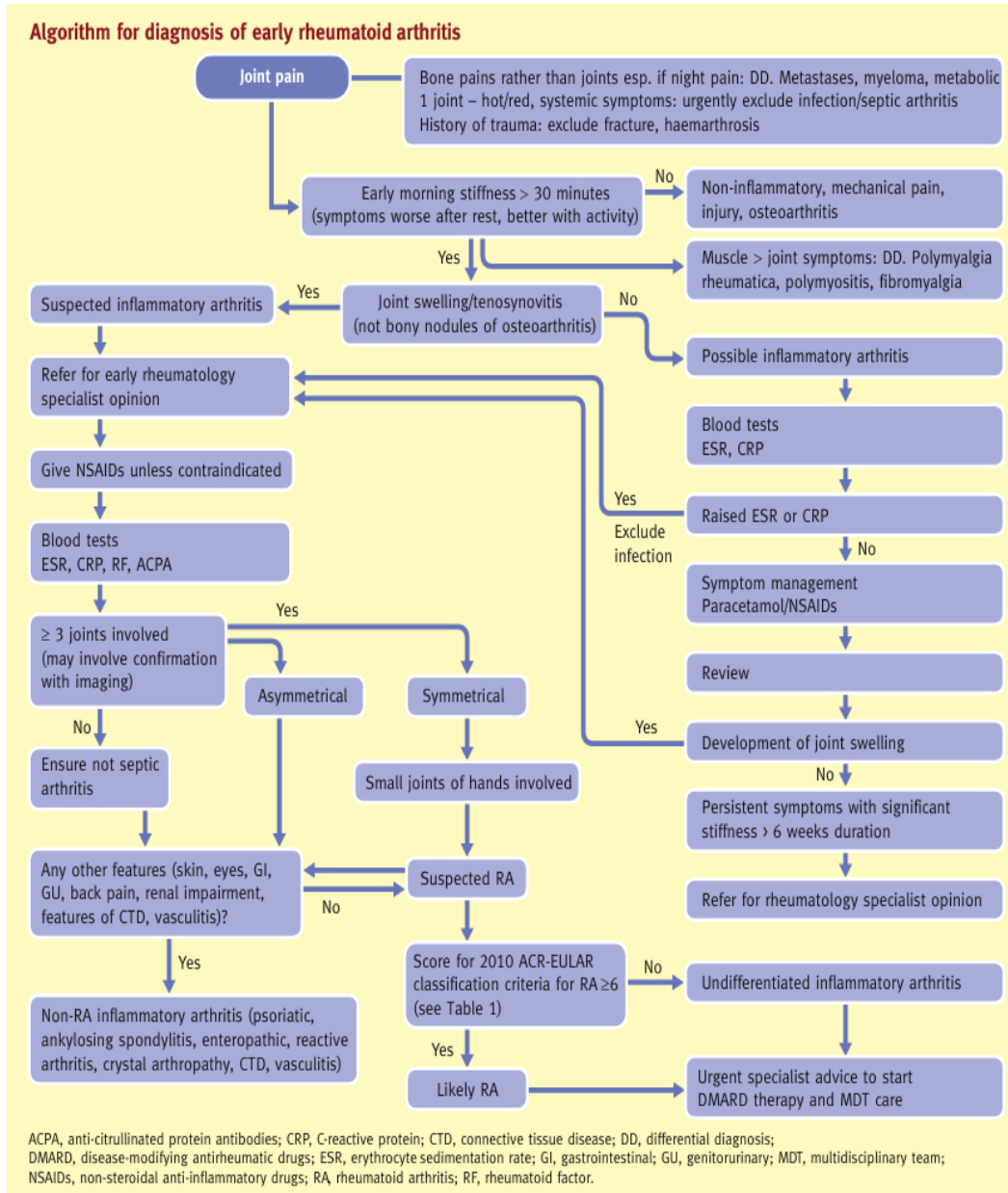
Klinik sendromu daha iyi tanımlamak için bazı sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

Tablo 2, Amerikan Romatizma Derneğı'nin 1987'de RA sınıflandırmasına yönelik tekrar düzenlenen kriterlerini listelemektedir. En az 6 hafta boyunca devam eden en az 4 kritere sahip olan hastaya RA tanısı konur. Bu kriterler hasta gruplarında sınıflandırılmaya, hastalık sıklığını değıerlendirilmeye ve de tanıyı netleştirmek gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilir.⁶¹

1987 classification criteria (parameters)
Morning stiffness
Arthritis of three or more joint areas
Arthritis of hand joints
Symmetric arthritis
Rheumatoid nodules
Serum RF
Radiographic changes
Criteria are fulfilled if 4 out of 7 parameters are present

Tablo 2

Amerikan Romatizma Derneğı 1987 RA sınıflandırmasına ait kriterleri



Tablo 3- RA’da Erken Tanı Algoritması

2.6.a.RA Tutulumu;

El eklemlerinin tutulumu RA'nın tipik erken bir belirtisidir. En sık tutulan eklemler arasında metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemleri ön plandadır. Distal interfalangeal eklemler ise çok nadiren etkilenir.

Diz, dirsek ve metatarsofalangeal (MTF) eklemler ise %60 oranında tutulmaktadır.²⁷

2000 yılların öncesine baktığımızda RA'lı bireylerde el deformiteleri fazlaca yaygın iken (%90) bu oran günümüzde azalmıştır; fakat hastaların hala büyük bir çoğunluğu (%94) el ve el-bileğine ait şikayetlerden muzdariptir.⁶² Hasta, aktif dönemde eklem hacmini artırmak ve kapsül gerginliğini en aza indirmek amacıyla eklemi fleksiyon pozisyonunda tutar. Uzun süreli efüzyon ve inflamasyon, eklemleri çevreleyen yumuşak dokularda bir dizi patolojik değişikliğe yol açabilir. Bu değişiklikler arasında ligament, tendon veya eklem kapsülünde zedelenme, kıkırdakların yıkılmasına ve kasların zayıflaması gibi durumlara yer alabilir.⁴⁷

Tüm bu süreçte elde oluşan deformiteler aşağıda sıralanmıştır:

-El bileğinde radial deviasyon ve parmaklarda ulnar deviasyon ile beraber, proksimal interfalangeal eklemden (PIF) palmar subluksasyon.

-1. Metakarpofalangeal eklemden (MKP) fleksiyon ve 1. interfalangeal eklemden (IP) ekstansiyona gidiş ile beraber başparmak mobilitesi ve opozisyon yeteneğinde kayıp.

-PIF'de fleksiyon kontraktürü ve distal interfalangeal eklemden (DIF) ekstansiyon ile birlikte görülen deformite.

-El bileğinde volar subluksasyon ile radiokarpal eklemden basamak belirtisi.

-PIF'de hiperekstansiyon ve buna bağlı olarak distal interfalangeal eklemden (DIF) fleksiyon.

El bileğini incelediğimizde subluksasyon ve radiokarpal eklem alanında basamak belirtisi gibi tipik eklem hasarları, ayak ekleminde de gözlenebilir. Ayak deformitelerinde ise şu durumlar sıkça gözlemlenir: subtalar eversiyon, metatarsofalangeal başlarında plantar subluksasyon, ayağın ön bölgesinde genişleme, parmakların yana deviasyonu, halluks valgus ve dorsal subluksasyonlarının sıklığı fazladır.⁴⁷

Vertebra tutulumu, servikal bölge ile sınırlı ve diğer bölgelerde gözlenmemektedir.⁶² Dizlerde sıklıkla sinovyal hipertrofi, kronik efüzyon ve ligament laksitesi gözlenir. Sinovyal hipertrofi, dizin popliteal boşluk kısmında birikebilir ve bu da Baker kisti oluşumuna neden olabilir. Diz, RA'lı hastaların %15'inde ilk tutulan eklemdir. Eklem bulgularındaki gibi, eklemden bozulma,

kasların bozulmuş pozisyona uyum sağlamasına yol açar ve bu durum, kasın o eklemi uygun çekiş açısında çalıştıramamasına neden olur. Ağrı faktörüyle beraber, hareketten kaçınma korkusu gelişir ve bu da eklemlerde düzeltilemeyen deformitelerin oluşmasına yol açar.

Sonuçta RA'lı bireylerde deformite gelişmesi, hastaların yaşama kalitesini önemli ölçüde etkiler ve bu durum, inaktif ve depresif bir popülasyonun oluşmasına yol açabilir. Deformiteler, fiziksel fonksiyon kaybına, ağrıya ve hareket kısıtlılıklarına neden olarak bireylerin günlük yaşam aktivitelerini zorlaştırır ve psikolojik iyilik halleri üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir.

2.6.b Eklem dışı bulgular

RA, sadece eklemleri değil, vücudun diğer bölgelerini de etkileyebilen bir hastalıktır. Romatoid nodüller, RA hastalarında %25-30'unda görülür ve genellikle eklemlerin ekstansör yüzeyleri, yani dirsek ekstansör yüzeyi, sakrum, aşıl tendonu, el sırtı, oksipital bölge gibi mekanik basınca daha fazla maruz kalan bölgelerde daha sık ortaya çıkar. Romatoid nodüller, akciğerler, göz ve kalp gibi birçok organı da etkileyebilir.⁴⁷

Romatoid vaskülit, RA'nın geç dönem bulgularından biridir ve genellikle küçük damarları etkileyen bir vaskülit türüdür. Klinik bulgular arasında en sık tırnak dişi kapiller alanında tromboz, parmak ucunda kanlanma bozulmaları ve bacaklarda ülserler gözlenir.

RA'da merkezi sinir sistemi (SSS) bulgularının dört ana sebebi bulunmaktadır:

1-Servikal vertebrada tutulum,

2-Vaskülitte bağlı vazo vazorumların tutulması sonrası gelişen mononöritis multipleks,

3-Periferik nöropati,

4-Tuzak nöropatisi.

Mononöritis multipleks, periferik sinirin birden ve ağırlı bir şekilde tutulumasıdır. Romatoid artritte, ayrıca fleksör tendondaki sinoviti ve tetik parmak gelişebilir. Fleksör tendonun sinovitleri, sıklıkla karpal tünelde median sinirin tuzaklanmasına yol açabilir ve bu durum, karpal tünel sendromunu oluşturur. Karpal tünel sendromu, RA'lı hastalarda en sık rastlanan tuzak

nöropatisidir.⁶³

Göz tutulumu, romatoid artrit geç dönemlerinde ve hastaların %1'inden daha düşük bir oranda ortaya çıkar. En sık görülen göz bulgusu ise keratokonjonktivitis sikkadır.⁴⁷

Renal tutulum, RA ile direk ilişkili olmayıp, genellikle kronik RA'nın bir komplikasyonlarından biri olan amiloidozda görülür veya RA tedavisinde kullanılan anti-inflamatuar ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkar.⁴⁷ Kronik dönemde, romatoid artrit splenomegali ve nötropeni ile birlikte bir üçlü oluşturur ve bu durum Felty's sendromu olarak bilinen tabloyu ortaya çıkarabilir.⁴⁷

2.7.RA Labaratuar Bulguları

Romatoid artrit tanısı için kullanılan tamamen spesifik bir test yoktur. RA'da romatoid faktör (RF), hastaların %60-80'inde pozitif olarak bulunur, ancak sağlıklı bireylerin de yaklaşık %5'inde RF pozitif olabilir. RF sıklığı yaşla birlikte artar; 65 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık %10-20'sinde RF testi pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle, RF testi RA'nın tanı ve tarama testi olarak özgül değildir. Ancak, RF pozitifliği tanı koyma açısından önemlidir, çünkü RF düzeyleri yüksek olan kişilerde, eklem ve eklem dışı bulgular daha şiddetli olabilir.⁴⁷

Antinükleer antikörler, RA hastalarının %10-60'ında pozitif bulunabilir. Sağlıklı bireylerde ise ANA pozitifliği %3-15 oranında görülebilir. Ancak, ANA pozitifliği diğer romatolojik hastalıkta da gözlemlenebileceği için, RA'ya özgü bir bulgu olarak kabul edilmez. Anti-CCP (ACPA - Anti-citrullinated protein antibodies) testi, romatoid artrit hastalarında önemli bir yer tutar ve 2010 yılında güncellenen RA tanı kriterlerinde yer almaktadır. Tanıda serolojik testlerden puan verebilmek için, RF veya ACPA'dan en az birinin pozitif olması gerekmektedir. Bu durum, RA tanısının daha güvenilir bir şekilde konulmasına yardımcı olur. ACPA (Anti-citrullinated protein antibodies), RF'nin negatif olduğu durumlarda bile pozitif sonuç verebildiği için, RF'ye göre daha özgül bir test olarak kabul edilmektedir. Ancak, ACPA'nın sağlıklı bireylerde de %1.5 oranında pozitif bulunabilmesi nedeniyle, tek başına RA'ya özgü bir değerlendirme parametresi olarak kullanılamaz. Bu nedenle, ACPA testi, RA tanısında yardımcı bir araç olarak kullanılmakla birlikte, kesin tanı için diğer bulgularla birlikte

değerlendirilmesi gerekir.⁴⁷ ESR (Eritrosit Sedimentasyon Hızı), romatoid artrit (RA) hastalarının neredeyse tamamında artmış olarak bulunur. Genellikle, CRP (C-reaktif protein) artışı da ESR ile paralel şekilde yükselir. Her ikisi de hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan akut faz reaktanları olarak kabul edilir. Ancak, yapılan gözlemler, CRP'nin hastalık aktivitesinde ESR'den daha iyi göstermektedir.⁴⁷ Bu değerler referans aralığına göre yüksek çıkması halinde hastanın klinik semptomlarında da genelde kötüleşme olabilmektedir. Laboratuvar testlerinin özgül olmaması ve başka birçok inflamatuvar hastalıkta da görülebilmesine rağmen, testlerin bazıları tanıda yardımcı olmaktadır. Ayrıca bazı testler hastalığın aktivitesini gösterir ve takipte kullanılmaktadırlar.^{47,64}

RA'lı hastalarda, karaciğer enzimleri olan ALT ve AST değerleri, hastalığın tedaviye verdiği cevabı ya da kullanılan ilaçların olası yan etkilerini izlemek amacıyla rutin olarak takip edilir. Ayrıca, yapılan bazı çalışmalar ağır düzey egzersizlerin karaciğer fonksiyon testi değerlerini etkileyebileceğini göstermektedir. RA'lı hastalarda kronik hastalık anemisi görülebilir. Bu, kronik hastalık anemisi olarak adlandırılan bir durumdur. Enflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α , TNF- γ) kemik iliği üzerine etkisinden dolayı kemik iliğinde üretimde azalma söz konusudur. Bazen de demir eksikliği eşlik edebilmektedir.⁴⁷ Bu durum nedeniyle hastalar kendilerini yorgun hissedebilmektedirler.⁴⁷

2.8.RA'da Teşhis

2010 yılında ACR ve EULAR komiteleri tarafından RA tanı kriterleri güncellenmiştir. Bu güncellemenin en önemli amacı, hastalığı erken evrede tespit ederek, kişiyi kronik ve hasarlayıcı hastalık etkenlerinden korumaktır. Bu nedenle, erken romatoid artrit tanısı son yıllarda giderek daha fazla önem kazanmıştır. Erken teşhis, daha etkili tedavi stratejilerinin uygulanmasına ve hastalığın ilerlemeden kontrol altına alınmasına olanak tanır.

1987 tanı kriterleri hastalığın kronik dönem bulgularını ön plana almakta iken, 2010 tanı kriterleri, romatoid artrit (RA) hastalığının erken dönem belirtilerine büyük önem vermektedir. Bu yaklaşım, kesin RA tanısının erken dönemde konulmasını sağlar ve aynı zamanda yüksek risk taşıyan hastaların izlenmesine olanak tanır. Böylece, hastalığın ilerlemeden önce müdahale edilmesi mümkün olur ve olası komplikasyonların önüne geçilebilir.⁶⁵ RA tanı kriterleri 2010'da yenilenerek, erkenden teşhis edilmesi ve erken tedavinin önemini vurgulanmıştır.

The 2010 ACR-EULAR classification criteria for RA⁵

(Available from <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/ra/ra-2010.asp>)

At least one joint with clinical synovitis (swelling), not explained by other disease; and a cumulative score ≥ 6 from each of the following categories:

Number and type of joints involved (swollen or tender on examination)

2–10 large joints ^a	1
1–3 small joints ^b ($\pm$ large joints)	2
4–10 small joints ^b ($\pm$ large joints)	3
>10 joints (≥ 1 small joint ^b + any others)	5

Serology for RF, ACPA

Low +ve RF and/or ACPA titre ^c	2
High +ve RF and/or ACPA titre ^d	3

Inflammatory markers

Elevated ESR ^e and/or CRP ^e	1
---	---

Symptom duration (patient reported pain, swelling, stiffness)

≥ 6 weeks	1
----------------	---

ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MCP, metacarpophalangeal; PIP, proximal interphalangeal; RF, rheumatoid factor.

^a Large joints = Elbows, shoulders, hips, knees, ankles.

^b Small joints = MCPs, PIPs, wrists.

^c Above upper limit of normal (ULN) but $\leq 3 \times$ ULN for local laboratory assay.

^d $> 3 \times$ ULN.

^e Above reference range for local laboratory.

Tablo 4.RA 2010 ACR-EULAR Sınıflama Kriterleri

2.9.RA ve Kardiyovasküler sistem

Kardiyovasküler hastalık dünya çapında en sık görülen mortalite nedenidir. 2017 Küresel Hastalık Yüğü Araştırması, dünya genelinde 17,8 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklardan öldüğünü, bunun da tüm ölümlerin %21'ini oluşturduğunu göstermiştir.⁶⁶

Kardiyovasküler hastalık için iyi bilinen geleneksel risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara içme gibi etkenlerden oluşur ve bunların tümü çeşitli tahmin modellerinde yer almaktadır. Ancak son 20 yılda kronik inflamasyon gibi geleneksel olmayan bazı risk faktörlerinin de kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ortaya çıkmıştır.⁶⁷

Romatoid artrit %1'e varan prevalansı ile en sık görülen otoimmün artrittrir .⁶⁷Sistemik belirtileri olan simetrik bir poliartrit ile karakterizedir. Romatoid artrit, altta yatan kronik inflamatuvar süreç tarafından yönlendirilen, kardiyovasküler hastalık için kabul edilen bağımsız bir risk faktörüdür.⁶⁸

Romatoid artritli hastaların aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa yakalanma

riski, diyabet hastalarına benzer şekilde genel popülasyona göre iki kat daha fazladır.⁶⁹ Erken romatoid artritli ve semptom süresi 1 yıldan kısa olan hastalarda, hatta muhtemelen subklinik aşamada bile iskemik kalp hastalığı riski artmaktadır.²⁵ Serebrovasküler olay riski yaklaşık %50 artarken miyokard enfarktüsü riski ise iki katına çıkmaktadır.²⁵ Üstelik romatoid artritli hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riski neredeyse iki kat daha fazladır, hem korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hem de azaltılmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği dâhil.²⁴

Diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklar da dâhil olmak üzere çeşitli faktörler kardiyovasküler riskin artmasına katkıda bulunur.²⁴ Her ne kadar hipertansiyona ilişkin veriler biraz çelişkili olsa da.⁷⁰

Lipidlerin romatoid artritte kardiyovasküler risk ile paradoksal ilişkileri var gibi görünmektedir. Aktif hastalık sırasında, düşük toplam kolesterol ve LDL kolesterol, artan kardiyovasküler riskle (lipid paradoksu olarak adlandırılan) ilişkilidir.⁷¹

Romatoid artrit hastalık aktivitesinin azalmasına sebep olan etkili antiromatizmal tedaviler, kolesterol düşüşünü tersine çevirir, böylece lipit konsantrasyonlarının artmasına yol açar.⁷² İyi kontrol edilen romatoid artritte lipit konsantrasyonları genellikle stabildir ve genel popülasyondakilere benzerdir.^{25,71,73} Ayrıca romatoid artritli hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında venöz trombotik hastalık riski iki kattan daha fazladır.⁷⁴ Çalışmalar, romatoid artritli hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranının genel popülasyona göre %54 daha yüksek olduğunu, özellikle de kardiyovasküler hastalık (%32) nedeniyle olduğunu göstermektedir.⁷⁵ Ortalama 6-7 yıllık kısaltılmış yaşam beklentisi olduğu görülmüştür.⁷⁶ J. van den Hoek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tahmini standardize kardiyovasküler mortalite oranı 1.2 bulunmuştur.⁷⁵ Bu daha önceki çalışmalarda bildirilene göre önemli ölçüde daha az bir orandır. Son 20 yılda romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler mortalitedeki iyileşme, daha etkili antiromatizmal tedavilerin (geleneksel sentetik ve biyolojik hastalık değiştirici antiromatizmal ilaçlar [DMARD'ler]) erken başlatılmasına bağlanabilir.⁷⁷

Etkili tedaviyi takiben azalan hastalık aktivitesi, daha düşük kardiyovasküler risk ile ilişkilidir ve bunun tersi de geçerlidir; oysa biyolojik DMARD'lara yanıt vermeyen hastalarda kardiyovasküler risk değişmeden kalmaktadır.⁷⁸ Ancak

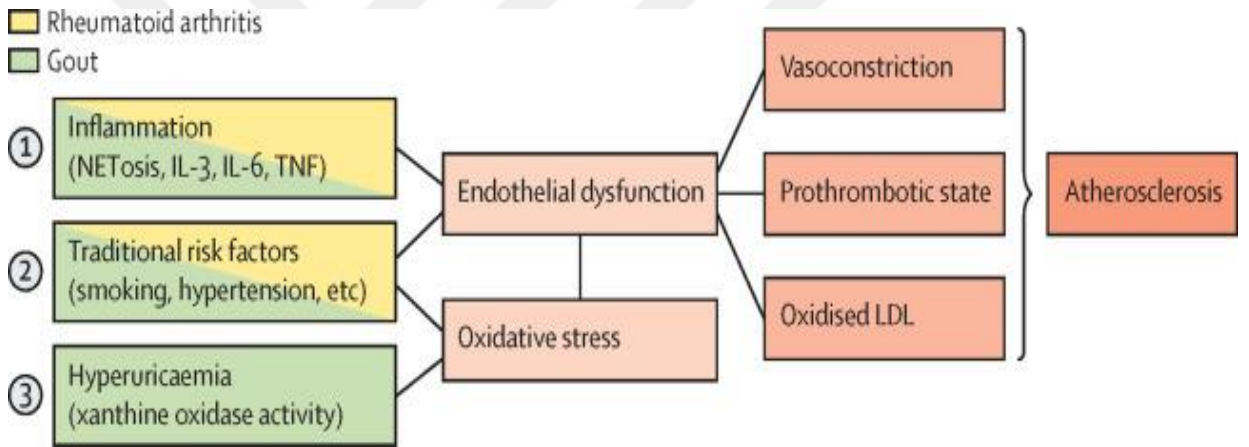
romatoid artritli hastalarda artan kardiyovasküler hastalık riskinin yaklaşık %50'sinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğunu da unutmamak gerekir.⁷⁹

Romatoid artritli hastalardaki kardiyovasküler hastalıklar üç ana kategoriye ayrılabilir:

- 1-Ateroskleroz,
- 2-Tromboembolizm,
- 3-Kalp fonksiyon bozukluğu.

2.9.a.Ateroskleroz

Romatoid artrit de en önemli mekanizma sistemik inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) indüklediği oksidatif stres ve endotel disfonksiyonudur ve tüm bunlar ateroskleroza yol açar.



Şekil 3.–Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık gelişme mekanizması

Romatoid artritteki iltihaplanma yolları, aktifleştirilmiş nötrofiller de dahil olmak üzere doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sisteminin bazı bileşenlerini paylaşır. Abartılı nötrofil aktivasyonu, romatoid artrit ve gutta otoimmünite ve otoinflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Varsayılan bağlantılardan biri, nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) oluşumudur. NETosis, hücre dışı patojenleri yakalamak ve ortadan kaldırmak ve inflamatuvar sitokinleri nötralize etmek için DNA'nın sitoplazmik ve granüler içeriklerle birlikte ekstrüde edildiği bir nötrofil hücre ölümü sürecini içermektedir.⁸⁰

Hücre dışı DNA sitotoksik ve de protrombotik etkiler göstermektedir ve inflamasyon ile pıhtılaşma arasında nedensel bir bağlantı olabilir. Ayrıca,

muhtemelen NET(nötrofil hücre dışı tuzakları) kaynaklı DNA kompleksleri, güçlü bir interferon tip 1 tepkisi ile vasküler plazmasitoid dendritik hücreleri uyarak aterogenezi teşvik eder.⁸¹

NET'ler ayrıca, insanlarda aterosklerotik lezyonlarda ve arteriyel trombüslerde NET'lerin kurulmasıyla gösterilen, endotel hücrelerinde aktivasyon ve hasarın indüksiyonu yoluyla doğrudan endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir.⁸²

Nötrofillerin yanı sıra farklı proinflamatuvar sitokinlerin de romatoid artrit patogenezinde merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir. Romatoid artritte bağışıklık sistemi aktivasyonunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak tümör nekroz faktörü (TNF), IL-6 ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler inflamatuvar süreçte önemlidir.⁸³

Bu kristaller bir konakçı tepkisini tetikler ve olgun IL-1 β 'nin yerleşik makrofajlar tarafından anında salınması ve diğer sitokinlerin salınması ile NLRP3 inflamatuvarının aktivasyonu yoluyla doğuştan gelen bağışıklık sistemi için bir tehlike sinyali görevi görerek tekrarlayan gut alevlenmelerine neden olur.⁸⁴

Enflamatuvar aktivite, hepsi aterogeneizde önemli olaylar olan ve aterosklerotik plak instabilitesine ve sonuçta yırtılmaya yol açabilen oksidatif strese, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna, endoplazmik retikulum stresine ve lizozom yırtılmasına neden olmaktadır.⁸²

ROS, biyohücrel süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir grup küçük reaktif türdür. ROS ve antioksidan türler arasındaki denge, hücrel homeostazı korumak için gereklidir. Dolayısıyla oksidan ve antioksidan mekanizmalardaki dengesizlik oksidatif stres durumuna yol açmaktadır. Romatoid artrit de dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkta bol miktarda oksidatif stres söz konusudur.⁸⁴

Vasküler homeostazis için gerekli olmasına rağmen aşırı ROS, vasküler hasara yol açabilmektedir. Vasküler hasar, lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu, endotel aktivasyonu ve aterojenezin hızlanmasına yol açan lökosit migrasyonu ve farklılaşmasını içeren karmaşık bir zincirin sonucudur.⁸⁵

Endotel disfonksiyonu, proinflamatuvar bir durumdan kaynaklanan vasküler homeostazın bozulmasıyla oluşan uyumsuz bir durumdur. Endotel hücreleri, adezyon moleküllerini ve inflamatuvar sitokinleri eksprese ederek, subendotelial tabakada monosit infiltrasyonunu kolaylaştıran inflamatuvar bir kaskadını güçlendirmektedir. LDL kolesterol subendotelial alanda birikir ve aterosklerotik

plakların gelişimi için gerekli olan oksitlenir.⁸⁶Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimindeki en erken fenomendir ve ilk olarak 2002 yılında romatoid artritte tanımlanmıştır.⁸⁶

Geleneksel risk faktörleri olmayan erken dönem romatoid artritli hastalarda ve uzun süredir devam eden hastalığı olanlarda gözlenmiştir. Romatoid artritte, IL-1 β ve TNF gibi proinflamatuvar medyatörlerle sistemik inflamasyonun, kemirgen modellerinde gösterildiği gibi endotel disfonksiyonunun gelişiminde rol oynadığı varsayılmaktadır.⁸⁷

2.9.b Venöz tromboembolizm

Bağışıklık sistemi ve pıhtılaşma sistemi, inflamatuvar eklem hastalıkları olan hastalarda fibrinolitik sistemin artan aktivitesiyle bağlantılıdır. Doku faktörü dışsal pıhtılaşma kademesini başlatır ve monositler ve nötrofiller gibi ekstrasvasküler hücrelerde bulunur. C-reaktif protein, TNF, IL-6 ve kompleman aktivasyonu, monositlerde ve endotel hücrelerinde doku faktörü sentezini artırabilir ve romatoid artritli hastalarda, özellikle de yüksek hastalık aktivitesine sahip olanlarda yüksek konsantrasyonlarda doku faktörü bulunmuştur.⁸⁸

Sonuç olarak, romatoid artritli hastalarda pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir.⁸⁹

TNF'nin rolü, genel popülasyonda bu sitokin pıhtılaşma ve fibrinoliz arasında bir dengesizliğe neden olabilir ve bu da artmış pıhtılaşma durumlarıyla sonuçlanabilir. Ayrıca romatoid artritli hastalarda IL-6 reseptör blokajının pıhtılaşma aktivasyon parametrelerini plaseboya kıyasla %40'tan fazla azalttığını gösteren randomize bir çalışmayla IL-6'nın bir rolü olduğu öne sürülmüştür.⁹⁰

2.9.c.Kardiyak fonksiyon bozukluğu

İlk başta romatoid artritli hastalardaki kardiyak disfonksiyonun iskemik kalp hastalığına sekonder olduğu düşünülmüyordu. Bununla beraber, konjestif kalp yetmezliğinin (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) görülme sıklığı tek başına aterosklerotik hastalıkla açıklanamamaktadır. Ängla Mantel ve arkadaşları tarafından Yapılan bir vaka kontrol çalışması, romatoid artritli hastaların, klinik başlangıçtan sonra iskemik olmayan konjestif kalp yetmezliği gelişme riskinin hızla arttığını göstermiştir.⁹¹Konjestif kalp yetmezliği, osteoartritli hastalarla karşılaştırıldığında romatoid artritli hastalarda daha sık görüldüğü gözlenmiştir.⁹²

TNF bloke edici ajanlarla tedavi edilen romatoid artritli hastalarda, anti-TNF

tedavisi almayanlara göre anlamlı derecede daha az konjestif kalp yetmezliği görülmüştür. Başka bir çalışmada, romatoid artritli hastalarda korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte kalp yetmezliği prevalansının arttığı bulunmuştur; bu durum öncelikle hastalık aktivitesi ve antiinflamatuvar tedaviler (yani geleneksel sentetik DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lar) ile ilişkilidir.⁹³ Ek olarak romatoid artritli hastalar diyastolik fonksiyondaki subklinik değişikliklere genel popülasyona göre daha duyarlıdır.⁹⁴

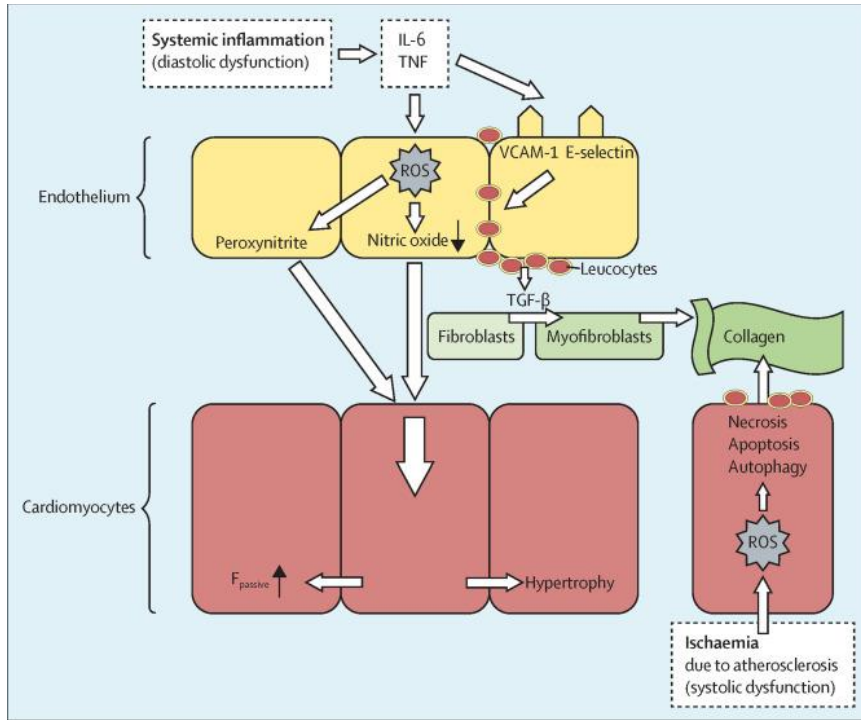
Yapılan bu çalışmalar sistemik inflamatuvar aktivitenin ve kardiyak disfonksiyonun sadece ateroskleroza atfedilemeyeceğini göstermiştir. Kronik sistemik inflamasyonun, kalp fonksiyon bozukluğunun gelişiminde iki farklı yolu vardır (Şekil 4).

Birincisi, kronik sistemik inflamasyon miyokardın yeniden şekillenmesine ve özellikle diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bu süreç inflamasyonun sebep olduğu mikrovasküler disfonksiyon ile başlar.⁹⁵

Kollajen birikimine ve bunun sonucunda kardiyomiyositlerde sertlik ve hipertrofiye ve miyokardın kasılma ve gevşeme yeteneğinin azalmasına yol açar; bu durum, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliğine dönüşebilmektedir.⁹⁶

İkincisi, sistemik inflamasyon ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörünün neden olduğu koroner mikrovasküler disfonksiyon ve aktivasyon, iskemik kalp hastalığıyla beraber ateroskleroza yol açmaktadır. Bu iskemi, kardiyomiyositlerin otofajisine, apoptozuna ve nekrozuna ve interstisyel boşlukta kollajen birikmesine yol açarak sistolik ventriküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Ağır vakalarda ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıyla birlikte kalp yetmezliği gelişebilir.⁹⁴

Çeşitli çalışmalar, romatoid artritte anti-inflamatuvar tedavinin kalp fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmiştir ve sistematik bir inceleme, biyolojik DMARD tedavisinin romatoid artritte kalp fonksiyon bozukluğu üzerinde olumlu etkileri olduğunu gözlenmiştir.⁹⁷



Şekil 4. Romatoid artrit hastalarında korunmuş veya azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliğinin gelişimindeki mekanizmalar

2.10.RA ‘da ilaç tedavisinin kardiyovasküler etkileri

Siklooksijenaz inhibitörleri de dâhil olmak üzere steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) çoğu, yaklaşık iki kat artan kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur.⁹⁸

Kardiyovasküler risk, COX-2 seçiciliği ile ilişkilidir ve naproksenin diğer NSAID'lere (örn. siklooksijenaz inhibitörleri) kıyasla daha düşük COX-2 seçiciliği olduğundan, daha düşük bir kardiyovasküler riske neden olduğu varsayılmaktadır.⁹⁹

Klinik açıdan, bu ilaçların yararlarını kardiyovasküler riske karşı tartmak genelde zordur. Steroidlerin (örn. düşük dozda prednizolon, <10 mg günlük) inflamatuvar bir durumda olumsuz kardiyovasküler etkilere sahip olup olmadığı konusunda uzun süredir devam eden bir tartışmalar mevcuttur. Yapılan gözlemsel çalışmalarla öne sürülen bu durum, yüksek hastalık aktivitesi sebebiyle endikasyonlarla karıştırılmaktadır bu sebepten dikkatli yorumlanmalıdır.¹⁰⁰

Romatoid artritte kardiyovasküler mortalite riskini metotreksat ile azaltılabileceğini öne süren ilk çalışmalardan biri 2002 yılında yayınlanmıştır.¹⁰¹

Ortalama 6 yıllık takip süresine sahip 1240 romatoid artritli hastadan 191'i (%15)

ölmüş, bunların 84'ü (%44) kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm olduğu görülmüştür. Metotreksat kullanımı kardiyovasküler mortalitede %70'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Metotreksatın ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar üzerinde de olumlu etkileri mevcuttur; yapılan meta-analiz çalışmasında, metotreksatsız tedaviye kıyasla riskte %28'lik bir azalma olduğunu göstermektedir.¹⁰²

Sülfasalazin gibi diğer geleneksel sentetik DMARD'ların da olumlu kardiyovasküler etkileri olabilir.¹⁰³

Hidroksiklorokin, lipit profili üzerindeki faydalı etkilerinin yanı sıra, romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler olaylarda azalmayla da ilişkilendirildiği görülmüştür.¹⁰⁴

Son zamanlarda yüksek doz hidroksiklorokin COVID-19 hastalarında QT uzamasıyla ilişkilendirilmesi, romatoid artritli hastalarda hidroksiklorokin kullanımına ilişkin soruları gündeme getirmiştir.¹⁰⁵ Bu sebeple romatoid artrit hastalık aktivitesinin QT uzamasıyla ilişkili olduğunu belirtmek önemlidir.¹⁰⁶

Romatoid artritli hastalarda hidroksiklorokin kullanımının QT uzaması riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren yayınlanmış bir rapor bulunmamaktadır. Bu nedenle, romatoid artritli kişilerde hidroksiklorokin kullanımını başlangıçta elektrokardiyogram gerektirecek şekilde sınırlandıracak bir gösterge yoktur.

Romatoid artritte akut koroner sendrom riski, İsveç kayıtlarındaki 7704 hastada (32 621 hasta yılı) genel popülasyonla karşılaştırılarak incelenmiştir.¹⁰⁷ Akut koroner sendrom için HR, daha önce biyolojik tedavi görmemiş hastalar için 2.0 (%95 GA 1.8-2.3) ve TNF inhibitörleri kullanan hastalar için 1.6 (%1.4-1.9) olduğu görülmüştür.¹⁰⁷

Romatoid artritli 236.525 hastayla yapılan 28 çalışmanın meta-analizinde ise, daha önce bu ajanlarla tedavi edilmemiş hastalarla karşılaştırıldığında metotreksat ve TNF inhibitörleriyle kardiyovasküler olaylardaki azalmayı göstermiştir.¹⁰⁸

5.410 kardiyovasküler olay gözlenmiş ve bağıl risk metotreksat için 0.72 (%95 CI 0.57-0.91) ve TNF inhibitörleri için 0.70 (%0.54-0.90) olduğu görülmüştür. Bu sebeple, olumlu kardiyovasküler etkilere inflamasyondaki genel bir azalma aracılık edebilir ve ilaca spesifik değildir.¹⁰⁸

2017'de Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin artan tromboembolik hastalık riskiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹⁰⁹

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından tofacitinibin güvenliği konusunda

endişeler rapor edilmiştir. Bu endişeler, bir TNF inhibitörü verilen kontrol grubuna karşı iki dozda (günde iki kez 5 mg ve günde iki kez 10 mg doz) tofasitinibin güvenliğini değerlendiren bir pazarlama sonrası çalışmadan ortaya çıkmıştır.¹⁰⁹

Günde iki kez 10 mg tofasitinib alan hastalarda pulmoner emboli insidansında artış ve genel mortalitede artış görülmüştür.¹¹⁰

Daha sonra günde iki kez 10 mg tofasitinibin yüksek tromboembolik risk taşıyan hastalarda kontrendike olduğunu belirten bir uyarı yayımlanmıştır. Bu olaylar göz önüne alındığında, romatoid artrit tedavisi için reçete edilen dozun günde iki kez 5 mg ile sınırlandırılması önemlidir. Şu anda romatoid artrit için lisanslı olan diğer JAK inhibitörü olan baricitinib'e yönelik deneme programı, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında 4 mg grubunda daha fazla tromboembolik olay tespit etmiştir.¹¹¹ Sonuç olarak 4 mg'lık doz ABD'de onaylanmamıştır. Buna karşılık Avrupa'da, venöz tromboembolizm riskinin arttığı romatoid artritli hastalarda 4 mg'lık dozun kullanılmaması gerektiğini belirten bir uyarı yayımlanmıştır. JAK inhibitörlerinin potansiyel olumsuz etkileri ile romatoid artritin pıhtılaşma artırıcı karakteri arasındaki ayrımın araştırılması ve ayırt edilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.¹¹¹

2.11.Kardiyovasküler risk yönetimi

Artritte kardiyovasküler hastalık riskinin arttığının tanınması, EULAR'ı inflamatuvar artritte kardiyovasküler hastalık riskinin yönetimi için kanıta dayalı öneriler oluşturmaya yöneltti ve bu kılavuzlar 2017'de güncellendi.¹¹²

Romatoid artrit artık Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları tarafından bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹¹³

Romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için hastalığın optimal kontrolü gereklidir ve kardiyovasküler hastalık yönetimi romatologun sorumluluğunda olmalıdır. Risk değerlendirmesi en az 5 yılda bir yapılmalı ve DMARD tedavisindeki büyük değişiklikler sonrasında yeniden değerlendirilmelidir.¹¹³

2.12.1 Tükrük bezi

Tükrük bezleri, genel olarak üç ana majör bezden oluşur: parotis, submandibuler ve sublingual bezler. Bunların yanı sıra, aerodigestif sistemin başlangıç bölgesindeki mukozalarda yer alan yüzlerce minör tükrük bezi de bulunmaktadır. Bu minör bezler, özellikle ağız, dil, boğaz ve yutak bölgelerinde yer alır ve tükrüğün üretimine katkıda bulunur. Tükrük bezleri, salgılama özelliklerine göre seröz, müköz veya serömüköz salgılar üretebilir. Seröz salgılar su ve enzim bakımından zengin olup, müköz salgılar daha visköz ve mukus içerir. Serömüköz bezler ise her iki tür salgıyı karışık bir şekilde üretir. Sağlıklı bir erişkinde bu bezlerin günlük salgı üretimi 1000-1500 cc arasında değişmektedir.

2.12.1.a. Anatomi

Parotis Bezi: Parotis, erişkinde 15-40 gram arasında bir ağırlığa sahip olan ve en büyük tükrük bezidir. Normalde palpe edilemez çünkü sıkıca parankime yapışmış bir kapsül ile çevrilmiştir. Parotis bezinin sınırları şu şekildedir: Ön sınırını mandibula ramusu, arka sınırını dış kulak yolu ve mastoid tip, üst sınırını zigoma, alt sınırını ise angulus mandibula oluşturur. Medialde, parotis bezinin uzandığı bölge parafarengeal alandır. Parotis bezinden geçen önemli yapılar arasında **a.** carotis eksterna, v. jugularis eksterna, fasiyal sinir ve aurikulotemporal sinir yer alır. Fasiyal sinir, anatomik olarak parotis bezini ikiye böler. Ancak bu bölünme yüzeysel ve derin düzlemler olarak kabul edilir. Fasiyal sinir, stilomastoid forameninden çıkarak arka yüzeyden parotis bezine girer ve burada temporofasiyal ve servikofasiyal olmak üzere iki ana dala ayrılır. Bu dallar, parotis bezinin içindeki kaslara ve diğer yapılara motor sinir iletileri gönderir. Fasiyal sinir, parotis bezine girdikten sonra terminal dallarına ayrılır ve bu dallar pes anserinus olarak adlandırılır. Bu terminal dallar şunlardır: temporal, zigomatik, bukkal, marjinal mandibuler ve servikal dal. Parotis bezinin sekresyonları, bussinatör kası delerek, stenon kanalı aracılığıyla, üst 2. molar diş hizasında bulunan oral kaviteye drene olur. Stenon kanalı, tükrük bezinden tükrüğün ağıza taşınmasında önemli bir rol oynar. Parotis bezi, içinde intraglandüler lenf bezlerinin bulunduğu tek majör tükrük bezidir. Beslenmesi, eksternal karotis arterin terminal dalları tarafından sağlanır. Venöz drenajı ise retromandibuler vene olur.

Submandibuler Bez: Submandibuler bezler, ağız tabanının altında, mandibula korpusunun altında ve derininde bulunan bezlerdir. Bu bezler, submandibuler

üçgen içinde yer alır; bu üçgen, mandibula korpusu ve digastrik kasın iki karnı arasında yer alır. Submandibuler bezlerin ağırlığı 7-12 gram arasında değişir. Bezlerin tükürük salgısı, Warthon kanalı aracılığıyla ağız boşluğuna drene olur ve bu kanal, dil frenulumu yakınında ağız boşluğuna açılır.

Sublingual Bez: Dil frenulumunun hemen yakınında ve mylohyoid kası üzerinde, mukozanın hemen alt kısmında yer alır. Bu bez, kapsülsüz olup 3-4 gram ağırlığındadır ve Rivinius kanalları adı verilen 10-20 adet küçük kanal aracılığıyla ağız tabanına açılır. Hem submandibuler hem de sublingual bez, fasiyal arter ve lingual arter tarafından beslenir. Venöz drenajları ise fasiyal ven ve lingual ven aracılığıyla gerçekleşir.

2.12.1.b.Histoloji

Tükürük bezlerinin iki ana ünite yapısı vardır: duktal ve asiner ünitler. Tükürük yapımı, asiner ünitlerde gerçekleşir, burada salgılar üretilir. Bu salgılar, duktal sistem aracılığıyla su ve elektrolitlerle karışarak şekillenir ve ağız içine drene olur. Seröz salgı asinileri, amilaz gibi enzimler üretirken, müköz salgı asinileri ise sialomusin üretir. Parotis bezinin salgısı seröz iken, submandibuler bezin salgısı serömüköz (hem seröz hem müköz), sublingual bezin salgısı ise çoğunlukla müköz olarak kabul edilmektedir.

2.12.1.c.Fizyoloji

Oral kavitedeki fiziki uyarılar, koku alma ve görme duyuları ile birlikte çalışarak tükürük salgısının başlatılmasını sağlar. Bu duyuların birleşimi, afferent yollar aracılığıyla medulladaki salivatör nükleusları uyarır. Bu uyarı, tükürük bezlerinin aktivasyonuna ve tükürük salgısının üretimine yol açar. Afferent impulslar V. ve IX. kraniyal sinirler ile taşınmaktadır. Parotis bezindeki efferent parasempatik impulslar, inferior salivatör nükleusdan çıkarak IX. kraniyal sinirin lesser petrozal dalı aracılığıyla timpanik plexus yoluyla otik gangliona ulaşır. Buradan, postgangliyonik lifler, mandibuler sinirin aurikulotemporal dalı ile parotise ulaşır ve tükürük salgısını başlatır.

Submandibuler ve sublingual bezler ise süperior salivatör nükleustan efferent parasempatik impulslar alır. Bu impulslar, fasiyal sinirin korda timpani dalı tarafından taşınarak bezlere iletilir ve tükürük üretimi başlar.

Korda timpani, mandibuler sinirin lingual dalına katılır ve submandibuler ganglionda sinaps yapar. Bu sinaps sonrası, postgangliyonik lifler, submandibuler ve sublingual bezleri uyarak tükürük salgısını başlatır. Sempatik iletiler, süperior servikal gangliondan karotid pleksus yoluyla gelir ve tükürük bezlerinin aktivasyonunda rol oynar. Bezlerde denervasyon geliştiğinde, tükürük salınımı refleks olarak durur ve bez atrofiye uğrar. Ancak, bu durumda adrenalin ve asetilkolin hassasiyeti artar, yani bu maddelere karşı duyarlılık artar. Tükürük, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı çeşitli maddelerin suda erimiş bir birleşimi olarak yapılandırılmıştır. Bu maddeler, tükürüğün sindirim, koruma ve pH dengeleme gibi işlevlerini yerine getirmesine olanak tanır. Tükürük, içerisinde Na^+ , K^+ , Ca^{++} , klorid, bikarbonat, üre, amilaz, ürik asit, proteinler, lizozimler, ve Ig A gibi maddeler bulunan bir sıvıdır. Bu bileşikler, tükürüğün çeşitli işlevlerini yerine getirmesinde önemli rol oynar. Elektrolitler, albümin ve immünoglobulinler serumdan tükürüğe difüze olarak geçer ve bu geçiş, konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşir. Bu mekanizma, tükürüğün pH dengelemesi, bağışıklık koruması ve sindirim işlevlerinde etkinliğini artırır. Tükürük salınımını azaltan faktörler arasında dehidratasyon, hospitalizasyon, beta blokerler, mental stres, emosyonel bozukluklar, bedensel düşkünlük, Sjögren sendromu, karanlık ortam, radyoterapi, artmış oda ısısı, anemi ve kronik enfeksiyonlar yer alır. Bu durumlar, tükürük bezlerinin normal işlevlerini engelleyebilir ve tükürük üretimini azaltabilir. Özellikle dehidrasyon, stres ve bazı hastalıklar tükürük bezlerinin uyarılmasını zorlaştırarak ağız kuruluşuna yol açabilir. Buna karşılık stomatitler, sigara, elma, limon portakal gibi meyveler salınımı arttırırlar. Akımda azalma taş oluşumu için risk faktörü kabul edilir. Tükürük salgısının yaklaşık %60'ı submandibuler bezlerden, %25'i parotis bezinden, %7'si minör tükürük bezlerinden ve %3'ü sublingual bezlerden üretilir. Tükürüğün temel fonksiyonları arasında, ağızdan alınan yiyeceklerin sindirilmesine yardımcı olmak, oral kavitenin ve dental yapıların korunmasını sağlamak, oral kavitedeki bakterilerin kontrolünü yapmak ve bağışıklık sistemine destek olmak yer alır. Bu işlevler, ağız sağlığını ve genel vücut sağlığını korumak adına oldukça önemlidir.

2.12.2 Tükrük bezi salgılama bozuklukları

Kserostomi: Ağız kuruluğu, klinik olarak sık karşılaşılan bir şikâyettir ve sekresyon azlığı veya salgılama fonksiyon kaybı nedeniyle ortaya çıkar. Stres, korku, heyecan gibi durumlar, santral sinir sistemi üzerinde inhibe edici etkiler yaparak tükrük salgısını azaltabilir. Ayrıca, antidepresanlar, antihistaminikler gibi birçok ilaç, santral ya da periferik inhibisyon yoluyla tükrük salgısını düşürebilir. Tükrük bezlerinin destrüksiyonu da kserostomiye (ağız kuruluğu) tetikleyebilir. Baş boyun kanserleri, radyoterapi sonrası, tükrük bezlerinin fonksiyonlarını kaybetmesine yol açabilir ve ağız kuruluğu gelişebilir. Ayrıca, kemoterapi de benzer şekilde tükrük bezlerinin fonksiyonlarını etkileyerek ağız kuruluğuna sebep olabilir. Otoimmün hastalıklar, özellikle Sjögren sendromu, tükrük salgılama fonksiyonlarında progresif bir azalma ile ağız kuruluğuna yol açmaktadır.

2.12.3 Tükrük Bezinin Otoimmün Tutulumu- Sjögren sendromu

Sjögren sendromu kuru göz, kuru ağıza sebep olabilen, tükrük bezi ve lakrimal bez parankimlerinin lenfosit aracılı destrüksiyonu ile karakterli otoimmün bir hadisedir. Sjögren sendromu, genellikle primer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelenir.¹¹⁴

Primer Sjögren Sendromu; kserostomi ve kseroftalmi ile seyretmektedir.

Sekonder Sjögren sendromu; Sjögren sendromunun, diğer konnektif doku hastalıklarıyla, özellikle romatoid artrit gibi hastalıklarla eşlik ettiği durumlar da sıklıkla görülebilmektedir. Bu tür vakalarda, Sjögren sendromu genellikle sekonder olarak gelişir ve romatoid artrit gibi bir bağışıklık sistemi hastalığının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar.

Sjögren sendromunun en belirgin özelliği, kadınlarda erkeklere oranla çok daha yaygın olmasıdır. Kadın-erkek oranı 9:1 olup, hastalığın görülme sıklığı ortalama 50 yaş civarındaki kadınlarda en yüksek düzeydedir ve bu grup %80'lik bir oranı oluşturur. Bu durum, hastalığın genetik ve hormonal faktörlerden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Sjögren sendromunun başlangıcında, ilk semptom genellikle artrit ile ilişkilidir ve hastalar sıklıkla eklem ağrısı ve şişlik şikayetleriyle başvururlar. Bu semptomları

oküler semptomlar izler; yani, gözde kuruluk, yanma ve batma hissi gibi göz semptomları ön plana çıkar. Tükürük bezi ile ilişkili bulgular ise hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar.

Sjögren sendromunda, hem minör hem de majör tükürük bezleri etkilenebilir. Bu bezlerdeki tutulumun histopatolojik bulguları genellikle benzerdir. Majör tükürük bezlerinden en sık tutulan bez parotis bezidir. Parotis bezindeki tutulumu, özellikle şişlik ve ağrı gibi klinik belirtiler takip edebilir.^{114,115}

Hastaların lakrimal akımı schirmer testi ile değerlendirilmektedir. Majör tükürük bezlerindeki büyüme, epizodik olabilir, yani zaman zaman şişlik ve büyüme gözlemlenebilir. Ancak bazı olgularda, tükürük bezlerinde herhangi bir büyüme görülmeyebilir.

Sjögren sendromu hastalarında lenfoma gelişme riski de artmıştır. Yaklaşık %6-7 oranında lenfoma gelişimi gözlemlenmektedir ve bu durum özellikle primer Sjögren sendromu olan hastalarda daha belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Lenfoma gelişimi, genellikle hastalığın daha ileri evrelerinde ve daha şiddetli seyreden vakalarda görülür.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Uzun dönem semptoma yönelik tedavi ile beraber oftalmolojik ve romatolojik takip gerekmektedir.¹¹⁴⁻¹¹⁶

2.12.4. Sjögren sendromu –Etiyopatogenez

Ekzokrin bezlere yönelik bu otoimmün hastalığın ortaya çıkma nedeni ve durdurulamama durumu henüz tam olarak netleşmemiştir. Ancak, hastalığın multifaktöriyel ve karmaşık bir etkileşim sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. İlaç kullanımı, enfeksiyonlar, ultraviyole ışınları gibi çevresel faktörler ile endokrin ve genetik etmenler, virüsler ve bağışıklık sistemi hücrelerinin apoptoz sürecindeki düzensizlikler, hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir.¹¹⁷

SS'da lakrimal bezlerin ve tükürük bezlerin fonksiyonlarını yapmalarına izin vermeyen lenfositik infiltrasyon oluşmaktadır.¹¹⁷

Foxp3, doğal Treg hücrelerinin belirgin bir transkripsiyon faktörüdür ve bu hücreler, otoimmün hastalıkların kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. Aktif süpresyon yapan CD4⁺ CD25^{high} Treg hücrelerinin, otoreaktif hücrelerin baskılanmasında hayvan modellerinde kritik bir işlev üstlendiği gösterilmiştir.

Son yıllarda, bu hücrelerin otoimmün hastalıkların gelişimi ve seyrindeki rollerine dair artan sayıda veri bulunmaktadır. Yeni bilgilere göre, MS (Multiple Scleros) hastalarından izole edilen Treg hücrelerin ve sağlıklı bireylerin Treg hücrelerinden aktivitelerinin daha az olduğu görülmüştür. Gottenberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CD4+ CD25 high T hücre topluluğunun pSS (primer sjögren sendromu) vakalarında artış gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı çalışmada, CD4 CD25 high hücrelerinin yaş arttıkça arttığı gösterilmiştir.¹¹⁷

2.12.5.Sjögren sendromu-Tanı

Kuru göz şikâyeti olan hastalarda, tanı için uygun anket formları, objektif oküler testler ve enflamatuvar biyomarker testleri kullanılır. Schirmer testi, kolay uygulanabilirliği ve SS (Sjögren Sendromu) için yüksek spesifitesi ile önemli bir testtir. Lissamin yeşili ve fluorescein gibi vital boyalar kullanılarak gözyaşı filmi ve oküler alan değerlendirilir. Ayrıca, Bijsterveld skoru veya oküler yüzey boyanma skoru gibi objektif skorlama yöntemleri, oküler yüzeydeki boyanmayı değerlendirmede kullanılabilir.

Serum anti-SSA ve/veya anti-SSB veya romatoid faktör ve anti-nükleer antikor (ANA) titreleri ve tükrük bezi biyopsisi, Sjögren Sendromu için tanıya yardımcı olan testlerdir. Sjögren Sendromu (SS) tanısı, birçok romatizmal hastalıkta olduğu gibi tek bir testle konulmaz. Tanı, klinik ve laboratuvar bulgularını içeren European-American Consensus Group (EULAR/ACR) tanı kriterlerine dayanmaktadır. Bu kriterler şunlardır:

-Kuru göz semptomları

-Ağız kuruluğu semptomları

-Kuru göz bulguları (Schirmer testi veya Rose Bengal testlerinin anormal sonuç vermesi)

-Tükrük bezi fonksiyon testleri (anormal akım hızı, sintigrafi veya sialogram sonuçları)

-Minör tükrük bezi biyopsisi (fokus skoru >1)

-Otoantikor pozitifliği (anti-SS-A veya anti-SS-B antikorları)

Sjögren Sendromu (SS) tanısı için, subjektif kriterlerden olan kuru göz ve ağız semptomlarının en az 3 ay süreyle var olması gerekmektedir. SS tanısının kesinleşebilmesi için, yukarıda belirtilen 6 tanı kriterinden en az 4'ünün pozitif olması gerekmektedir. Bu 4 kriter arasında mutlaka bir histopatolojik (minör tükürük bezi biyopsisi) veya serolojik (anti-SS-A veya anti-SS-B otoantikörleri) kriterin bulunması mutlaka gereklidir. En güncel Sjögren Sendromu (SS) sınıflandırması, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Sjögren Uluslararası Klinikler İşbirliği Kurumu (SICCA) tarafından yayınlanmıştır. Bu sınıflandırma, esas olarak objektif bulgulara dayanmaktadır. Tanı koyabilmek için aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir:

1-Pozitif serum anti-SSA ve/veya anti-SSB otoantikörleri veya pozitif romatoid faktör (RF) ve ANA (antinükleer antikor) testi $\geq 1:320$

2-Oküler boyanma skoru ≥ 3 (örneğin Schirmer testi veya rose Bengal testi ile yapılan değerlendirme)

3-Labiyal tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik sialadenit (fokus skoru ≥ 1 fokus/4 mm²)

Bu kriterler doğrultusunda, hastada en az iki pozitif bulgu varsa, SS tanısı için ileri değerlendirmeler yapılır.

2.12.6. Sjögren sendromu-klinik bulgular

Sjögren sendromu olan hastalarda, klinik olarak tükürük salgısında azalma, çatlamış, kuru ve desquamatif dudaklar, kuru, eritemli ve yarılmış dil, angüler şelitis, atipik lokasyonda rampant çürükler, okluzal diş aşınmaları, mukositis ve oral ülserasyonlar gibi belirtiler sıklıkla görülebilmektedir.



Şekil 5: Sjögren sendromu olan bir hastanın ağız içi fotoğrafında, dişlerin servikal bölgelerinde çürüklerin dikkati çektiği gözlemlenmektedir.

Tükürüğün bir diğer önemli özelliği ise antimikrobiyal özellikleridir. İçeriğinde bulunan lizozim, laktoperoksidaz ve salgısal immunglobulin A enzimleri sayesinde oral enfeksiyonların kontrolüne katkı sağlar. Ayrıca, oral kavitedeki tükürüğün en önemli işlevlerinden biri de pedikül formasyonunun desteklenmesidir. Pedikül formasyonu, dişler ve ağız mukozasının bariyer benzeri bir şekilde kaplanmasını sağlar. Tükürüğün azalması durumunda ise oral mukoza, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik etkenlere karşı dirençsiz hale gelir. Bu nedenle, Sjögren sendromu (SS) hastalarında oral enfeksiyonlar sıkça görülmektedir. Özellikle, kandidiazis enfeksiyonlarının klinik belirtilerinin SS'li hastaların %80'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca, angüler şelitisin %19-35 oranında, akut eritematöz kandidiazisin ise %38-65 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. Sjögren sendromlu hastaların, sağlıklı bireylere göre kandidiazis için daha yüksek bir risk taşıdığı gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, oral mukozanın farklı bölgelerinde büyük miktarda *Candida albicans* (C. albicans) kolonizasyonu olmasına rağmen, dişeti oluğunda çok az sayıda C. albicans tespit edilmiştir. Ayrıca, atrofik kandidial enfeksiyon bulunan hastalarda ağız yanması şikayetinin sıkça görüldüğü bildirilmiştir.¹¹⁸

2.12.7.Sjögren Sendromunda Tanıya Yardımcı Yöntemler

Sjögren Sendromu hastalık aktivitesinin tükürük bezlerindeki duktal ve asiner sistemde yol açtığı değişiklikleri incelemek amacıyla sıklıkla sialografi kullanılmaktadır. SS'nin oral komponentlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için tükürük akışının ölçülmesi (sialometre), tükürük kompozisyon analizi, tükürük bezi sintigrafisi, ultrasonografi sonuçları ve histopatolojik değerlendirmeler gibi çeşitli yöntemler de uygulanmaktadır.¹¹⁸

2.12.8.Sjögren Sendromunda Tedavi

Sjögren sendromu (SS) için şu an tam anlamıyla tedavi edebilecek bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi, hastanın düzenli takibi ve mukozal kuruluşun yol açabileceği zararlara karşı korunma sağlamaya yönelik olup, aynı zamanda hastalığın sebep olabileceği yan etkileri erken teşhis ve tedavi etmeye odaklanmaktadır.

SS olan hastalarda kuru ağız, geri dönüşümü olmayan bir durum olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, hastalara oral mukozanın nemliliğini korumak, çürüklerden ve kandidial enfeksiyonlardan korunmalarını sağlamak ve palyatif rahatlama sunmak amacıyla tükürük uyarıcı tedaviler ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır. Eğer kandidial enfeksiyon şüphesi varsa, kültür alınarak teşhis doğrulanmalı ve sistemik yan etkilerden kaçınılması için nystatin solüsyonları ile gargara önerilmelidir. SS olan hastalar için günlük hayatta uygulanabilecek bazı pratik öneriler şunlardır: bol su içmek, suyu yanlarında taşımak ve gerektiğinde şekersiz limonlu şeker kullanmak, çünkü bu, tükürük sekresyonunu artırabilir. Ayrıca, tükürük üretimini artırmak amacıyla sakız çiğnemek de tavsiye edilebilir. Pilocarpine, tükürük ve gözyaşı sekresyonunu uyaran bir antimuskarinik tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Gerektiğinde, yapay tükürük preparatları da önerilebilir. Bu yapay tükürükler, sorbitol, kalsiyum, fosfor ve koruyucu maddeler içermekte olup, ağız kuruluşunu hafifletmeye yardımcı olabilir.¹¹⁹ Ağız kuruluşunun tedavisinde interferon alfa tedavisinin etkili olabileceğine dair bazı çalışmalar bulunmaktadır. Sjögren sendromu (SS) olan hastaların hikayelerinde sıkça bilateral, tekrarlayan parotis bezi şişliği gözlenmektedir. Yapılan bir

çalışmada, hastaların yaklaşık %50'sinde bu bulgu görülmüştür. Parotis bezlerindeki şişlik, bazen hastalar tarafından fark edilebilecek seviyelere ulaşabilir ve kendiliğinden iyileşebilir. Bu durumda, lokal sıcak uygulamaları ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı hastaların rahatlamasına yardımcı olabilir. Bunun dışında, SS'lu hastalarda parotis muayenesinde parotisin sert ve nodüllü olduğu durumlarda malignite riski açısından dikkatli olunmalıdır. Bu tür bulgular, parotiste olası kanserlerin varlığını düşündürebilir. Ayrıca, SS'li hastalar hastalığın oral belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve düzenli diş hekimi kontrollerine gelmeleri konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Bu kontroller, ağız sağlığının korunması ve olası komplikasyonların erken teşhisi açısından oldukça önemlidir.¹¹⁹

2.12.9.Sjögren sendromu ve Ateroskleroz

Sistemik inflamasyonla giden hastalıklarda, özellikle romatoid artrit gibi bağ dokusu hastalıklarında, kronik hipoksi ve oksidatif stresin bir yanıtı olarak oksidatif stres ürünlerinin arttığı tespit edilmiştir. Oksidatif stresin Sjögren sendromunun patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin tükürük bezi disfonksiyonuna neden olduğu ve bu durumun SS'nin klinik seyrini etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, SS hastalarının kan plazma ve dudak biyopsisi örneklerinde oksidatif stres belirteçlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, oksidatif stresin hastalığın ilerlemesinde ve tükürük bezi fonksiyonlarının bozulmasında etkili bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Oksidatif stres ürünü olan **iskemik modifiye albümin (İMA)**, albüminin yapısındaki son amino terminali ile ilişkili bir bileşiktir. Bu bölge, kobalt, bakır ve nikel gibi transizyon metallerinin bağlandığı alandır. İskemi durumu sırasında ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi etkenler, transisyon metallerinin albüminin N-terminaline bağlanma kapasitesini azaltır. Bu süreç, oksidatif stresin ve iskemiye bağlı değişikliklerin bir göstergesi olarak İMA'nın artmasına neden olabilir. Yapısal değişiklikler göstermiş olan albümin, **iskemik modifiye albümin (İMA)** olarak adlandırılır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kardiyak iskemi belirtisi olarak kullanılan İMA'nın farklı patolojik durumlarda da artabileceği tespit edilmiştir. Özellikle sistemik kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda, yüksek

İMA seviyeleri gözlemlenmiş ve bu artışın, kronik hipoksi ve oksidatif stresin bir yanıtı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.¹²⁰

Ateroskleroz, multifaktöriyel bir hastalık olup, kronik inflamasyonun önemli bir rol oynadığı ve büyük ile orta büyüklükteki arterleri etkileyen bir durumdur. **Karotis intima media kalınlığı (KIMK)**, aterosklerozun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, KIMK ile miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı arasındaki ilişki gözlemlenmiştir. Ayrıca, karotis intima media kalınlığı, kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmayan romatizmal hastalıklarda da kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olabilir.¹²⁰

Karotis intima media kalınlığı (KIMK), Sjögren sendromu (SS) hastalarında inflamasyona bağlı subklinik aterosklerozun tespit edilmesinde faydalı bir belirteç olarak görülmektedir. Ayrıca, KIMK'nin kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmayan SS hastalarında, kardiyovasküler hastalıkların habercisi olabileceğine dair yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum, SS'nin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceğini ve erken dönemde bu hastalıkların tespiti için KIMK'nin bir gösterge olarak kullanılabileceğini göstermektedir.¹²⁰

2.12.10.Sjögren Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

Romatoid Artrit (RA), artmış adezyon moleküllerinin ekspresyonu, artmış pro-iltihabi sitokin salgılayan hücreler ve plakların destabilizasyonuna neden olan artmış matris metaloproteinazlar aterosklerotik plaklar oluşturarak iskemik kalp hastalığı riskini net bir şekilde artırır. Öte yandan, SLE, iskemik kalp hastalığı için artmış risk faktörleri ile ilişkilidir, yüksek oranda hiperkolesterolemi, arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, sigara içme ve hareketsiz yaşam tarzı gibi yaş-cinsiyet ve etniklik açısından eşleştirilmiş nüfusa göre daha yüksek oranlardadır. Kortikosteroid kullanımına bağlı olarak da iskemik kalp hastalığı riskinin artmış olabileceği görülebilir, ancak geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış bir risk olma eğilimi vardır. Otoimmün hastalığın diğer ucu skleroderma bulunmaktadır. Skleroderma olan hastalarda koroner arter hastalığının prevalansı, skleroderma olmayan bireylerle karşılaştırıldığında anjiyografik olarak benzerdir. Bu nedenle, bağışıklık sisteminin aterosklerozda önemli bir rol oynadığı ancak otoimmün hastalıkların

tek başına bir kişiyi iskemik kalp hastalığı için daha yüksek risk altına sokmadığı açıktır. Otoimmün hastalıklar iskemik kalp hastalığı riskini artırsa bile, artmış iskemik kalp hastalığı riskinin mekanizması hastalıklar arasında farklılık gösterebilir.¹²¹

Sjögren Sendromu (SjS), "çoğu bireyde epitelyal bezler ve epitelde lenfosit infiltrasyonu ile karakterize otoimmün bir epitelyitis" olarak tanımlanmış olup genellikle kuru ağız ve gözlerle karakterize olan lakrimal bezleri ve tükürük bezlerini etkiler, fakat hastaların üçte birinde ekstra-bezsel belirtiler de görülebilir. Yetişkinlerde 0.4 milyon ile 3.1 milyon kişiyi etkiler. SjS'nin iskemik kalp hastalığı üzerindeki etkisi belirsizdir.¹²¹

SjS hastalarının hipertrigliseridemi ve diyabet açısından daha yüksek olma eğiliminde olduğunu gösteren önceki çalışmalar tarafından desteklenmektedir, ancak hipertansiyonun SjS ile ilişkisi önceki çalışmalarda belirsizdir.

Yurkovich ve arkadaşlarının çalışmasında SjS'li hastaların miyokardiyal infarktüs geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak başka bir çalışmada da SjS'nin İskemik kalp hastalığı karşısındaki koruyucu etkisi, küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Yurkovich ve arkadaşlarının çalışması, 1,176 hasta içeren SjS grubu ile 11,879 kontrol ile sınırlı iken diğer çalışmada 13,086 SjS hastası ile 52,448 kontrol bulunmaktadır. Yurkovich ve arkadaşlarının çalışması, Kanada'nın British Columbia eyaletindeki 1 eyaletle sınırlıyken, diğer çalışma daha geniş bir alanı(ABD deki bütün eyaletleri) kapsamakta olduğu görülmüştür.¹²²

2.12.11.Sjögren sendromu ve Kardiyovasküler Mortalite

Sjögren sendromunun genel prevalansı genel popülasyonda %0,1 ila %0,4 olup kadın/erkek oranı 9:1'dir.¹²³ Yaygınlık verilerine ve nüfus rakamlarına dayanarak araştırmacılar, Amerika Birleşik Devletleri'nde 0,4 ila 3,1 milyon kişinin Sjögren sendromu yaşadığını öne sürmüşlerdir.³¹ Bu sendrom tanısı alan hastalardaki mortalite ve morbidite oranı, toplumun geri kalanıyla karşılaştırıldığında biraz daha yüksektir.^{32,33,123} Yakın zamanda yapılan, geniş, retrospektif bir kohort çalışmasında, genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sjögren sendromlu

hastalarda miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay prevalansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. ³⁴

Artan morbidite ve mortaliteye neden olan sendromun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak genetik altyapı, çevresel ve hormonal faktörler gibi duyarlı tetikleyicilerin bu sürece katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak ameliyat dışı ortamlarda sjögren sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonu, tromboembolizm, erken ateroskleroz,³⁶ vaskülit ve ³⁷büyük damarlarda intima-medya kalınlaşması prevalansı daha yüksektir. ³⁸

Ayrıca, Sjögren sendromlu hastalarda sistolik ve diyastolik sol ventriküler fonksiyonunda bozulma bulunmuştur ³⁹; otoimmün hadiseler ve küçük intramiyokardiyal damar veya vasa vasorum vaskülit, bu sol ventriküler fonksiyon bozukluğunun mekanizmaları olarak öne sürülmüştür.⁴⁰

Tromboembolik ve kardiyovasküler olaylar postoperatif morbidite ve mortalitenin ana nedenleridir. Anestezi ve cerrahi gibi etkenler, inflamatuvar mediatörlerin önemli miktarda salınmasını teşvik etmektedir. ¹²⁴

Cerrahi, artan inflamatuvar ve hiper pıhtılaşma durumları nedeniyle trombotik riski artırırken, fibrinolizin azalması altta yatan kardiyovasküler hastalığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. ^{42,124}

Enflamatuvar sitokinler, kardiyovasküler, akciğer, karaciğer, böbrek hasarı ve merkezi sinir sistemi bozuklukları dâhil olmak üzere postoperatif organ fonksiyon bozukluklarına katkıda bulunmaktadır. ^{43,44,124}

3.YÖNTEM

3.1. Evren, Örneklem ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen vakalar, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği'nde Ocak 1995-Eylül 2024 tarihleri aralığında, 18-75 yaş arasında, Romatoid artrit 'e bağlı Sekonder Sjögren hastalığı tanısı ile, yazılı dosya aracılığıyla takip edilen, Romatoid Artrit tanılı hastalar arasından ağız ve göz kuruluğu 3 aydır sebat eden ve schirmer testi veya tükürük flow'u, tükürük sintigrafisi ve/veya tükürük biyopsisi yapılan ve sjögren sendromu kriterleri ile uyumlu hastalar seçilmiştir. 1100 hasta dosyası taranmış olup; ≥ 12 aydır takip vizitlerine gelmeyen (n=815), >75 yaş olan (n=10), sikka semptomu olan ancak sjögren sendromu tanı kriterlerini tam karşılamayan hastalar (n=24) ve exitus (n=24) olan 828 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Dışlanan hastalar sonrasında, geriye kalan 227 vaka çalışmaya dâhil edilmiştir. Verilerin tümü, hasta dosyalarındaki klinik bulgu, hastane bilgi sistemi ve geçmiş çalışmalarda kullanılan veri tabanından faydalanılarak edinilmiştir.

Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri

- 18-75 yaş arası olma
- 2010 ACR/EULAR Romatoid artirit ile birliktelik gösteren ve Sekonder Sjögren sendromu kliniğine sahip olmak
- 2016 ACR/EULAR Sjögren Sendromu sınıflandırma kriterlerini karşılaması

Araştırmaya Dâhil Olmama Kriterleri

- 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak
- Primer Sjögren kliniğine sahip olmak,
- Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili Sjögren sendromu,
- Kronik HIV/HCV enfeksiyonu, IgG4 hastalığı, sarkoidoz, lenfoproliferatif hastalık öyküsü) olması
- Son bir yıl içinde hastanın takibe gelmemesi

3.2. Hastaların Gruplandırılması

Çalışmaya dâhil edilen 227 hasta, romatoid artrit (n=186) ve romatoid artrit eşlik eden sekonder sjögren sendromlu (n=41) hastalar olarak ana iki gruba ayrılmıştır. Romatoid artrit tanılı hastalardan 3 ay ve daha uzun süredir devam eden ağız ve göz kuruluğu olan hastalar anti-ssa ve ya antiss-b pozitifliği, antiro52 pozitifliği, schirmer testinde <5 mm altında olması, uyarılmamış tükürük akış hızı değerinin <0,1 ml altında olması, uyarılmış tükürük akış hızı değerinin < 0,7 ml altında olması, tükürük bezi sintigrafisinde azalmış aktivite tutulumu saptanması ve tükürük biyopsisinde sjögren ile uyumlu gelmesi halinde RA hastaları, RA+Sekonder sjögren grubuna dâhil edilmiştir.

3.3. Değerlendirilen Veriler

Mevcut iki hasta grubu değerlendirilirken kullanılmış olan birincil çıktılar, takipleri boyunca geçirilmiş kardiyovasküler olaylar, serebrovasküler hadiseler, pulmoner tromboemboli, periferik damar hastalıkları, derin ven trombozu, konjestif kalp yetmezliği öyküleri olarak belirlenmiştir. Bunlar arasında akut miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı gibi tablolar majör kardiyovasküler hadiseler olarak ele alınmış olup serebrovasküler hadiseler, pulmoner tromboemboli ,periferik damar hastalıkları,derin ven trombozu ,konjestif kalp yetmezliği öyküleri olan hastalar ise majör olmayan kardiyovasküler hadiseler olarak ele alınmıştır. Bu iki grup arasında temel olarak bu 2 parametre birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir.

Hastaların kaç yıldır takipte olduğu, tedavi süreleri kaydedilmiştir.

Hastaların eşlik eden komorbiditeleri, kullandıkları diğer ilaçlar, sigara kullanımı ve parasempatomimetik kullanım varlığı/yokluğu tükürük akış hızlarını ve ağız kuruluğu verilerini etkileyebileceğinden bu veriler de incelenmiş olup bu gruplara yönelik subgrup analizleri yapılmıştır. Mevcut yayınlardaki incelemeler doğrultusunda diyabetes mellitus tanısı alan hastalar, Hipertansiyon tanılı hastalar, hiperlipidemi tanılı hastalar, hipotiroidi veya hipertiroidi vakaları, sigara, obezite ve antitnf ilaç kullanımının kardiyovasküler morbidite üzerinde etkileri fazlaca olabileceğinden özellikle incelenmiştir. B-bloker, diüretik, SSRI, SNRI, antipsikotik, pregabalin, gabapentin alan hastalar ile pilokarpin (tükürük bezi stimülasyonu için) alan hastalar değerlendirilmiştir.

İncelenen hastaların tükürük akış hızları ölçümü son vizitte yapılan analizleri sisteme kaydedilmiştir. Ramos Casals ve ark.'larının önerilerine göre; hastaların uyarılmamış tükürük akış hızı değerinin $<0,1$ ml altında olması ağız kuruluğu olarak değerlendirilmiştir. Uyarılmış tükürük akış hızı için $\geq 0,7$ ml dk, normal veya hafif azalmış fonksiyon, $\geq 0,1-0,7$ ml/dk arası değerler orta disfonksiyon ve $<0,1$ ml altında olması ağır disfonksiyon olarak değerlendirilmiştir.¹²⁵

Tüm vakalarda, serolojik özellikler (ANA, anti-SSA, anti-SSB, RF), Schirmer ve minör tükürük bezi biyopsisi pozitifliği/varlığı/yokluğu, hastalık seyrinde İntersitisyel Akciğer Hastalığı, artrit ve artralji görülüp görülmediği kaydedilmiştir.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizi

Ölçümsel değişkenlerin normal dağılımını değerlendirmede ilk olarak Kolmogrov-Smirnow /Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sonuçlarda normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama +SS (standart sapma), normal dağılımın olmadığı durumda değişkenler için medyan değerleri (minimum ve maksimum ortalaması) kullanıldı. Normal dağılımın sağlandığı koşulda iki grubun verisinin karşılaştırılmasında T-testi, normal dağılımın olmadığı durumda ise Mann_Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İstatistiki analizler IBM SPSS statistics 28 (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. $p<0.05$ altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular ve Hastaların Bireysel Özellikleri

Çalışmaya 227 hasta dâhil edilmiştir. 186 romatoid artrit hastası ve 41 romatoid artrit birlikteliğinde Sjögren hastalığı gelişen hasta 2 grup olarak ele alınmıştır.

Romatoid artrit tanılı grupta (K/E:2,57, yaş ortalaması 58,61±10,69.) RA ve sekonder Sjögren birlikteliği olan grupta (K/E:5,83, yaş ortalaması 59,87±8,41.)

Romatoid artrit tanılı hastaların %73,4 (n=137) ü aktif çalışmadığını, %16,6 (n=31) aktif çalıştığını ve %24,1 (n=45) emekli olduğu görülmüştür.

Romatoid artrit ve Sjögren hastalığı birlikteliği olan grupta ise %95 (n=39) kişinin aktif çalışmadığı, %4,8 (n=2) aktif çalıştığı ve %39 (n=16) ünün emekli olduğu gözlenmiştir. Eğitim düzeyi verilerine bakıldığında, romatoid artrit tanılı hastaların %28,4'ü ilkokul mezunu, %12,3'ü ortaokul, %27,4'ü lise, %29'u lisans ve ön lisans mezunudur. Romatoid artrit ve sjögren birlikteliği olan grupta ise %36,5'u ilkokul, %12,1'i ortaokul, %36,5'u lise, %12,1'i lisans ve ön lisans mezunudur.

Sigara, alkol kullanımına baktığımızda ve komorbidite dağılımlarını incelediğimizde Tablo 5'de sunduğumuz verileri bulduk. RA hastalarının grubunda %68 (n=125) sigara kullanmadıkları, %32,7'sinin (n=19) aktif sigara içicisi olduğu kaydedilmiştir. Alkol kullanmakta olan hasta oranı ise %11,8 (n=22) 'dir. RA ve sekonder sjögren birlikteliği olan hastaların %26,8 (n=11) aktif sigara içmektedir. Alkol alma oranlarına bakarsak da %12,1 (n=5) aktif alkol alan hastalardır. RA örnekleminde bulunan hastaların komorbiditeler arasından en sık hipertansiyon %43 (n=80), %34 (n=63) hasta ile 2. sırada diyabetes mellitus ve %26,3 (n=49) sinde hiperlipideminin saptandığı görülmüştür. Bu sıralamanın ardından 5. sırada non alkolik yağlı karaciğer hastalığı'nın %17,7 (n=33) gibi bir oranda görüldüğünü gözlenmiştir. %10,7 (n=24) oranından tiroid bozuklukları (bunların %7,5 (n=14)'ü hipotiroidi iken %3,2 (n=6)'i hipertiroidi ile seyreden graves ve toksik multinodüler guatr hastalarıdır.) Solid organ malignitesi olduğu bildirilen hastaların ise oranının %4,8 (n=9) olduğu gözlenmiştir. RA ve Sekonder Sjögren birlikteliği olan grupta ise komorbidite dağılımında en sık görülen komorbidite %41,5 (n=17) ile hipertansiyon, 2. sırada %36,6 (n=15) oranla diyabetes mellitus, %19,5 (n=8) oranla 3. sırada ise hiperlipidemi gelmektedir. %17 oranla tiroid

fonksiyon bozukluğu saptanmış olup bunların %14,6(n=6) hipotiroidi ve %2,4 (n=1) hipertiroidi öykülerinin olduğu gözlenmiştir. Hastalarda görülen bütün komorbiditeler Tablo 6’da listelenmiştir.

Hastalarımızın kullandığı ek ilaçlar incelendiğinde ise RA tanılı hasta grubunda %70 (n=130) oranla proton pompa inhibitörleri ardından %41,9 (n=78) ile antihipertansifler ,%28,4 (n=53) ile oral antidiyabetikler ve %25,8 (n=48) antihiperlipidemik ilaçların ,%17,7 (n=33) oranla Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ‘ın, %15,5 (n=29) oranla bifosfonatların hastalarımız en sık kullandığı ek ilaçlar olduğu gözlenmiştir. RA ve Sekonder Sjögren birlikteliğinin olduğu grupta ise %80(n=33) ile proton pompa inhibitörleri ,%44(n=18) ile antihipertansiflerin ardından%36,5(n=15)oranla oral antidiyabetik ilaçlar, %31,7(n=13) oranla suni göz yaş kullanımı gelmiştir. Yine bu grupta %19,5 (n=8)oranla anti-koagölan ilaç kullanımı en sık kullanılan ilaçlardandır. Diğer kullanılan ek ilaçlara ait dağılım Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 5.Hastaların demografik verileri

Değişkenler		RA hastaları n (%) n=186	RA +Sekonder Sjögren n (%) n=41
		Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
Yaş (yıl)		58,61±10,69	59,87±8,41
Cinsiyet	Erkek	52(28)	6(14,6)
	Kadın	134(72)	35(85)
İş Durumu	Kendi işi	15(8)	0(0,0)
	İşsiz	2(1)	0(0,0)
	Emekli	45(24,1)	16(39)
	Ev Hanımı	90(48,3)	23(56)
	Aktif Çalışan	31(16,6)	2(4,8)
Eğitim Düzeyi	İlkokul	53 (28,4)	15(36,5)
	Ortaokul	24(12,3)	5(12,1)
	Lise	51(27,4)	15(36,5)
	Lisans- Ön lisans	54(29)	5(12,1)
Alkol Kullanımı		22(11,8)	5(12,1)
Sigara kullanımı		61(32,7)	11 (26,8)

Tablo 6. Hastaların komorbidite profili

Komorbiditeler	RA n (%) n=186	RA+Sekonder Sjögren n (%) n=41
Hipertansiyon	80(43)	17(41,5)
Hipotiroidi	14(7,5)	6(14,6)
Diyabetes Mellitus	63(34)	15(36,6)
Hiperlipidemi	49 (26,3)	8 (19,5)
Kronik Böbrek Yetmezliği	10 (5,3)	2(4,8)
Astım bronşit	8(4,3)	7(17)
Osteoporoz	30(16,1)	5(12,1)
Kanser ^a	9(4,8)	0(0,0)
Hashimoto tiroiditi	8(4,3)	2(4,8)
Karaciğer Sirozu	1(0,5)	2(4,8)
Non –Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ⁿ	33(17,7)	16(39)
Depresyon	0(0,0)	1(2,4)
Diğer ^b	31(16,6)	1(2,4)
^a Akciğer kanseri= 2 , AML=1, Kolon kanseri= 1 ,Meme kanseri=3 , Larinx ca=1, Plazma Hücreli Neoplazi=1, ^b Aritmi=4, FSGS=2,Glomerulonefrit= 1 ,Graves hastalığı=1, KOAH=15, Miyelodisplastik sendrom=1, Miyelofibrozis=1, Monoklonal gamopati (MGUS) =1, Toksik Multinodüler Guatr=2, MV replasmanı=2, Tiroid nodülü=1. ⁿ RA grubunda 73 hastanın abdomen usg bulgusu mevcuttur. RA +Sekonder Sjögren hasta grubunda 27 hastanın abdomen usg verisi mevcuttur.		^b Graves hastalığı=1

Tablo7. Hastaların kullandığı ek ilaçların dağılımı

İlaç grupları	RA n (%) n=186	RA+Sekonder Sjögren n (%) n=41
Antihipertansif	78 (41,9)	18 (44)
Suni gözyaşı preparatı (metilselüloz)	7 (3,7)	13 (31,7)
Levotiroksin	13 (6,9)	6 (14,6)
Asetilsalisilik asit	15 (8)	2 (4,8)
Parasempatomimetik	4 (2,1)	7 (17)
Proton pompa inhibitörü	130 (70)	33 (80)
Oral antidiyabetik	53 (28,4)	15 (36,5)
Antihiperlipidemik	48 (25,8)	8 (19,5)
Antikoagülan	23 (12,3)	8 (19,5)
Antiagregan	12 (6,4)	0 (0,0)
Kolşisin	14 (7,5)	7 (17)
Astım-KOAH tedavisi (inhaler)	26 (14)	7 (17)
Pregabalin	19 (10,2)	6 (14,6)
Gabapentin	3 (1,6)	2 (4,8)
Selektif serotonin geri alım inhibitörü	1 (0,5)	1 (2,4)
Non-steroid anti- inflamatuvar ilaçlar	33 (17,7)	7 (17)
İnsülin	19 (10,2)	0 (0,0)
Monoklonal antikor (Denosumab)	5 (2,6)	5 (12,1)
Antiviral (Tenofovir)	8 (4,3)	3 (7,3)
Antiviral(Entekavir)	4 (2,1)	3 (7,3)
Antiviral(Lamivudin)	1 (0,5)	0 (0,0)
Bifosfonat (Zolendronik asit)	29 (15,5)	5 (12,1)

4.2.Hastaların klinik, serolojik ve laboratuvar özellikleri

Analize dahil edilen gruplarda RA tanılı hastanın ortalama hastalık süresi $14,46 \pm 5,46$ (medyan:13 yıl) yıldır. RA ve Sekonder Sjögren birlikteliği olan grupta ortalama hastalık süresi $13,03 \pm 7,23$ (medyan:11 yıl) yıldır. RA hastaların, hastalık süresince herhangi bir anda görülen klinik özellikleri incelendiğimizde, vakaların %99,4'ünde (n=185) artralji tariflemiş olup artralji, en sık görülen klinik bulgudur. Artrit hastaların %42,4'ünde (n=79) görülerek en sık 2.klinik bulgudur.%21(n=39) oranıyla 3 aydır devam eden ağız kuruluğu ve %21 (n=39)oranıyla 3 aydır devam eden göz kuruluğu eşlik etmiştir. İnterstitiyel akciğer hastalığı %3,7 (n=7) ve İntersiyel Nefrit %0,5 (n=1) sıklık oranı ile nadir görülen organ tutulumlarıdır. RA ve Sekonder Sjögren birlikteliğinin eşlik ettiği hastaların, hastalık süresince herhangi bir anda görülen klinik özellikleri incelendiğimizde, vakaların tamamında 3 aydır devam eden ağız ve göz kuruluğunun olduğu ve %95,1(n=39)en sık artraljinin eşlik ettiği , %14,6 (n=6) oranıyla majör organ tutulumunun eşlik ettiği gözlenmiştir.

RA tanılı hastalara yapılan göz muayenesi ile saptanan schirmer test pozitifliği olan hastaların oranı ise %9,1 (n=17) 'dir.%68 (n=127) hastanın RF pozitifliği ve %67,7 (n=126) hastada Anti-ccp pozitifliği mevcuttur.%30,1 (n= 56)oranla ANA pozitifliği görülürken %1,6(n=3) oranla Anti-SSA saptanmış olup Anti-SSB pozitifliği olan hasta gözlenmemiştir. RA grubundaki hastalarda Anti-Ro52 pozitif hastaların oranı ise %3,2 (n=6) olarak gözlemlenmiştir. RA ve Sekonder Sjögren birlikteliği olan grupta ise schirmer test pozitifliği %58,5 (n=24) dür.%57,5 (n=33) hastada RF pozitifliği, %73,1 (n=31)hastada Anti-CCP pozitifliği mevcuttur.%75,6 (n=31) hastada ANA pozitifliği görülürken %63,4 (n=26) oranla Anti-SSA saptanmış olup %14,6 (N=6) oranla Anti-SSB pozitifliği gözlenmiştir. Anti-Ro52 pozitifliği olan hastaların oranı ise %46,3 (n=19)'dur. Çalışmada majör organ tutulumu ile giden RA hastaların oranı %8 (n=15)'dir. Major organ tutulumu olarak interstitiyel akciğer hastalığı ve interstitiyel nefrit, SSS tutulumu ve vaskülit ele alınmıştır. RA hastalarında intersitisyel akciğer hastalığı % 3,7 (n=7) oranla görülürken RA ve Sekonder Sjögren birlikteliği olan grubumuzda %7,3 (n=3)oranla gözlenmiştir. RA ve Sekonder Sjögren birlikteliği olan örneklem grubumuzda da %14,6 (n=6)hastada majör organ tutulumu olduğu gözlenmiştir.

Hastaların son vizitteki akut faz reaktanlarına ilişkin verilerini incelediğimizde yaşa göre düzelttiğimiz eritrosit sedimentasyon hızı RA hastaların

% 36,5 (n=68)'inde ≥ 25 mm/h olarak ölçülmüştür. C-reaktif protein (CRP) ise, hastanemizdeki laboratuvarın üst limit değerine göre (≥ 5 mg/dL) %46,7 (n=87) hastada pozitif saptanmıştır. RA ve Sekonder Sjögren birlikteliği olan vaka grubumuzda ise %36,5 (n=15)'sinde yaşa göre düzelttiğimiz eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 25 mm/h olarak ölçülmüştür. %41,4 (n=17)'ü nda ise C-reaktif protein (CRP) hastanemizdeki laboratuvarın üst limit değerine göre (≥ 5 mg/dL) pozitif saptanmıştır. Diğer klinik ve labaratuvar verileri Tablo 8 'de ayrıntılı olarak ele alınmıştır.(**Tablo 8**)



Tablo 8. Hastaların klinik ve serolojik özellikleri, laboratuvar verileri

Klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri	RA n (%) n=186	RA+Sekonder Sjögren n (%) n=41
Schirmer's test pozitifliği (<5 mm)	17 (9,1)	24 (58,5)
ANA test pozitifliği	56 (30,1)	31 (75,6)
Anti-SSA pozitifliği	3 (1,6)	26 (63,4)
Anti-SSB pozitifliği	1 (0,5)	6 (14,6)
RF test pozitifliği (RF>10 IU/mL)	127 (68)	33 (57,5)
Anti-CCP pozitifliği	126 (67,7)	31 (73,1)
Anti-Ro-52 pozitifliği	6 (3,2)	19 (46,3)
Ağız kuruluğu	39 (21)	41 (100)
Göz kuruluğu	39 (21)	41 (100)
Tükürük bezi sintigrafisinde azalmış aktivite tutulumu	9 (4,8)	12 (29,2)
Artralji ¹	185 (99,4)	39 (95,1)
Artrit ¹	79 (42,4)	15 (36,5)
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	7 (3,7)	3 (7,3)
İnterstisyel Nefrit	1 (0,5)	0 (0,0)
Majör organ tutulumu ²	15 (8)	6 (14,6)
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h) ≥ 25 (%) ³	68 (36,5)	15 (36,5)
C-reaktif protein (mg/dL) ≥ 5 (%) ⁴	87 (46,7)	17 (41,4)

¹ Son vizite ait artrit ve artralji

² Akciğer tutulumu, hematolojik ve renal tutulum, SSS tutulumu ile aktif vaskülit

³ Yaşa göre düzeltilmiş ESR (son vizite ait ölçüm)

⁴ Hastanemiz laboratuvarı üst limit değeri (son vizite ait ölçüm)

RA hastalarının %43(n=81)kortikosteroid ,%51(n=95)'i klorokin/Hidroksi-klorokin ,%28,4(n=53) 'ü sülfasalazin ,%56,4(n=105)'ü Methotreksat ,%52,6 (n=98) 'sı leflünomid ,%13(n=24)'ü ritükimab , %6,7(n=12)'si abatacept, %4,8(n=9)'i tocilizumab almaktadır.

RA hastalarının %49,6'sı Tnf-alfa inhibitörü almakta olup bunların yüzde dağılımları,%15 (n=28)'i adalimumab,%13 (n=24)ü infliksimab ,%9 (n=17)'u etanercept ,%2,1 (n=4)'i golimumab,%0,5(n=1) sertolizumab şeklindedir. RA hastalarının %4,7 (n=8)'si jak inhibitörlerinden tofacitinib almaktadır.

RA+Sekonder Sjögren hastalarının ise %31,7 (n=13)'ü kortikosteroid , %70 (n=29)'u klorokin/hidroksiklorokin ,%22 (n=9)'si sülfasalazin %51,2 (n=21)'si methotreksat , %48,7 (n=20)'si leflunomid ,%7,3 (n=4)'ü ritüksimab , %4,8 (n=2 abatacept),%22'i tnf-alfa inhibitörü almakta olup bunların yüzde dağılımları ise, %7,3 (n=3) adalimumab %9,7 (n=4)'si etanercept ,%2,4 (n=1)'ü golimumab almaktadır. RA+Sekonder Sjögren hastalarının %2,4 (n=1) 'u jak inhibitörlerinden biri olan tofacitinib almaktadır.(**Tablo 9**)

Tablo9.Hastaların konvansiyonel (cs), biyolojik (b) ve hedefe yönelik sentetik (ts) DMARD tedavi dağılımı

Immünsupresif ajan	RA n (%) n=186	RA+Sekonder Sjögren n (%) n=41
<u>Kortikosteroid</u>	81 (43)	13 (31,7)
<u>Klorokin/Hidroksikloro kin</u>	95 (51)	29 (70)
<u>Sülfasalazin</u>	53 (28,4)	9 (22)
<u>Metotreksat</u>	105 (56,4)	21 (51,2)
<u>Leflunomid</u>	98 (52,6)	20 (48,7)
<u>Biyolojik ajan</u>		
<u>Rituksimab(Anti- CD20 monoklonal antikoru)</u>	24 (13)	3 (7,3)
<u>Abatacept</u>	17 (9)	2 (4,8)
<u>Tocilizumab</u>	7 (3,7)	0 (0,0)
<u>TNF-ALFA INHIBİTORLERİ</u>		
<u>Adalimumab</u>	28 (15)	3 (7,3)
<u>Infliksimab</u>	24 (13)	3 (7,3)
<u>Etanercept</u>	17 (9)	4 (9,7)
<u>Golimumab</u>	4 (2,1)	1 (2,4)
<u>Sertolizumab</u>	1 (0,5)	0 (0,0)
<u>JAK INHİBİTORLERİ</u>		
<u>Tofacitinib</u>	8 (3,7)	1 (2,4)

Hasta gruplarını demografik ve klinik olarak karşılaştırdığımızda ortalama yaş,hastalık süresi,BMI(kg/m²),Sedimentasyon(mm/h) ,CRP(mg/dl),DAS-28-ESR her 2 grup arasında benzerdi.(p>0,05)(Tablo 10)

Tablo 10: Hasta Gruplarının Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

	RA n (%) n=186	RA+Sekonder Sjögren n (%) n=41	p
	Ortalama (Standart sapma)	Ortalama (Standart sapma)	
Hastalık Süresi(yıl)	14,54 ** (5,9)	14,76** (7,03)	0,870
Yaş(yıl)	58,61** (10,69)	60,1** (8,42)	0,954
BMI(kg/m²)	26,23** (3,89)	27,53** (4,01)	0,149
Sedimentasyon(mm/h)	26,44** (24,63)	24,09** (24,72)	0,808
CRP(mg/dL)	11,83** (20,56)	7,69** (14,51)	0,146
DAS28-ESR	3,14** (0,81)	3,71** (0,93)	0,069

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

** Son vizite ait değerlerin ortalaması

Hasta grupları arasında risk faktörleri açısından karşılaştırdığımızda cinsiyet Hipertansiyon, diyabetes mellitus, bmi, hiperlipidemi, sigara kullanımı açısından her iki grup benzer saptanmıştır.($p>0,05$)(Tablo 11)

Tablo11.Hasta gruplarının risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	RA n (%)	RA+Sekonder Sjögren n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	%28	%15	0,077
Kadın	%72	%85	
HT	%41,3	%43,9	1
Diyabetes Mellitus	%33,3	%41,4	0,721
BMI			0,149
21-24	%23,5	%20	
25-30	%66,2	%57,5	
30-40	%16,8	%22,5	
Hiperlipidemi	%27,9	%22	0,430
Sigara	%32,7	%26,8	0,579

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Hasta grupları arasında RA hastalarında %17,7(n=33) oranında koroner arter hastalığı gözlenirken RA+Sekonder Sjögren tanılı grupta ise %17(n=7) oranında gözlenmiştir.(Tablo 12)

Yine hasta grupları arasında RA da serebrovasküler hastalık %1,6(n=3)iken RA+Sekonder Sjögren tanılı grupta %7,3(n=3)oranında görüldüğü gözlendi.(Tablo 12)

Pulmoner tromboemboli açısından grupları incelediğimizde ise RA hasta grubunda %10,7(n=20) RA+Sekonder Sjögren tanılı grupta ise %19,5(n=8) oranında görüldüğünü gözlendi.(Tablo 12)

Periferik damar hastalığı açısından RA tanılı grupta %2,1(n=4) oranda gözlenirken RA+Sekonder Sjögren tanılı grupta %7,3(n=3) oranında olduğu gözlenmiştir.(Tablo 12)

Konjestif Kalp Yetmezliği açısından RA tanılı grupta %1,6(n=3) oranında iken RA+Sekonder Sjögren tanılı grupta %7,3(n=3) oranında olduğu gözlenmiştir.(Tablo 12)

Tablo12.Hasta gruplarının kardiyovasküler sonlanım açısından karşılaştırılması

	RA n (%) n=186	RA+Sekonder Sjögren n (%) n=41
Koroner arter hastalığı	33(17,7)	7(17)
Serebrovasküler Hastalık	3(1,6)	3(7,3)
Pulmoner tromboemboli	20(10,7)	8(19,5)
Derin Ven Trombozu	2(1)	0(0,0)
Periferik Damar Hastalığı	4(2,1)	3(7,3)
Konjestif Kalp Yetmezliği	3(1,6)	3(7,3)

Hasta grupları arasında birinci sonlanım noktası olarak incelediğimiz major kardiyovasküler olay grupları arasında benzer bulunmuştur.($p>0,05$)(Tablo 13)

Hasta grupları arasında non-major kardiyovasküler olay açısından karşılaştırdığımızda 2 grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmıştır.($p=0,006$)(Tablo 13)

Tablo13.Hasta gruplarının birincil sonlanım noktası açısından karşılaştırılması

	RA n (%) n=186	RA+Sekonder Sjögren n (%) n=41	p
Major Kardiyovasküler Olay^a	%17,7 (n=33)	%17(n=7)	0,670
Non-Major Kardiyovasküler Olay^b	%11,3(n=21)	%29,3 (n=12)	0,006*

^a İskemik Kalp Hastalığı(Myokard Enfarktüsü)

^b Pulmoner Tromboemboli,Serebrovasküler Hastalık,Derin Ven Trombozu, Periferik Damar Hastalığı ,Konjestif Kalp Yetmezliği

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Hasta gruplarından RA+Sekonder Sjögren hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalığı olan hastaları incelediğimizde bu gruptaki hastaların tamamında schirmer testinin pozitif olduğu saptanmış olup istatistiki açıdan majör kardiyovasküler hastalık olan ve olmayan grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$)(Tablo15)

Yine SS-A pozitifliğinin RA+Sekonder Sjögren hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalığı olan hastaların %85,7sinde var olduğu gözlenmiştir. Ancak istatistiki açıdan anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. ($p>0,05$)(Tablo15)

Pilokarpin kullanımının fazla olduğu hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalığa da sahip olma oranı yüksek bulunmuştur. Ancak pilokarpin kullanımının majör kardiyovasküler hastalığı artırma açısından iki grup arasında istatistiki anlamlı bir fark elde edilmemiştir. ($p>0,05$)(Tablo14)

Tablo14. RA+Sekonder Sjögren hasta grubunda major kardiyovasküler hastalık risk artışına etkisi olan klinik ve laboratuvar özellikler

	RA+Sekonder Sjögren(n=41)		
	Major Kardiyovasküler Hastalık(n=7)		
	Yok	Var	P
Anti-SSA pozitifliği			0,232
Var	20(%58,8)	6(%85,7)	
Yok	14(%41,2)	1(%14,3)	
Schirmer's test pozitifliği (<5 mm)			0,637
Var	29(%87,9)	7(%100)	
Yok	4(%12,1)	0(%0,0)	
Pilokarpin kullanımı			0,080
Var	4(%11,8)	4(%57,1)	
Yok	30(%88,2)	3(%42,9)	

Hasta gruplarından RA+Sekonder Sjögren tanılı grupta non-major kardiyovasküler hastalıkların istatistiki olarak daha anlamlı oranda artmış olduğu çalışmamızda saptanmış olup bu grup kendi içinde incelendiğinde non-major kardiyovasküler hastalığa sahip olan RA+Sekonder Sjögren hastalarının uyarılmış tükrük akım hızı daha düşük bulunmuş olup istatistiki anlamda non-major kardiyovasküler hastalığa sahip olma açısından anlamlı sonuçlanmıştır. **(p=0,008)** (Tablo15)

Yine schirmer test pozitifliği RA+Sekonder Sjögren tanılı olupta non majör kardiyovasküler hastalığı olan hastaların tamamında pozitif saptanmıştır. SS-A pozitifliği ise non–majör kardiyovasküler hastalığı olan grupta da olmayan grupta da yüksektir. (p=0,012) (Tablo15)

Tablo15.RA+Sekonder Sjögren hasta grubunda non-major kardiyovasküler risk artışına etkisi olan klinik ve laboratuvar özellikler

	RA+Sekonder Sjögren(n=41) Non-major Kardiyovasküler Hastalık(n=12)		
	Yok	Var	p
Uyarılmış tükrük akım hızı (Ortalama)	0,5	0,1	0,008*
Anti-SSA pozitifliği			0,012*
var	19(%65)	7(%58)	
yok	10(%34)	5(%42)	
Schirmer's test pozitifliği (<5 mm)			0,560
var	25(%86,2)	12(%100)	
yok	4(%13,8)	0(%0,0)	

RA hasta grubunu incelediğimizde ise majör kardiyovasküler hastalığa sahip olan RA hastalarında DAS-28-ESR ortalamasının daha yüksek olduğu ,yine bu hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ve ortalama beden kitle indekslerinin yine bu grupta daha yüksek olduğu saptanmış olup RA hastalarında majör kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan olarak karşılaştırdığımızda tüm bu parametrelerde istatistiki anlamlı fark saptanmıştır.

(p=0,047,p=<0,001,p=0,004)(Tablo 16)

Tablo16.RA hasta grubu majör kardiyovasküler hastalık riskini etkileyen demografik, klinik faktörler

	RA(n=186) Majör Kardiyovasküler Hastalık(n=33)		p
	Yok	Var	
DAS-28-ESR(Ortalama)	3,05	3,35	0,047*
Yaş(yıl) (Ortalama)	59	69	<0,001*
BMI(kg/m²) (Ortalama)	25	28	0,004*

İstatistiki açıdan majör kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında steroid kullanımının majör kardiyovasküler hastalığı olan grupta daha yüksek olduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel açıdan da anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. (**p=0,034**) (Tablo17)

Major kardiyovasküler hastalığı olan RA hastalarında anti-ht kullanımı, oad ilaç kullanımı ve insülin kullanımının fazla olduğu ve komorbiditelere sahip hastalar olduğu gözlenmiştir. Major kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan RA hastalarının komorbidite ve steroid kullanımları açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

(**p=0,002,p=0,032,p=0,050,p=0,002**) (Tablo17)



Tablo17. RA hasta grubunda majör kardiyovasküler hastalık riski ile ilaçlar arasında anlamlı bulunan ilişkiler

	RA(n=186) Majör Kardiyovasküler Hastalık(n=33)		
	Yok	Var	p
Steroid kullanımı			0,034*
Var	61(%39,9)	20(%60,6)	
Yok	92(%60,1)	13(%39,4)	
Anti-Hipertansif Kullanımı			0,002*
Var	56(%36,6)	23(%100)	
Yok	96(%62,7)	10(%0,0)	
Oral Antidiyabetik Kullanımı			0,032*
Var	38(%24,8)	15(%45,5)	
Yok	115(%75,2)	18(%54,5)	
İnsülin kullanımı			0,050*
Var	12(%7,8)	7(%21,2)	
Yok	142(%92,2)	26(%78,8)	
Anti-hiperlipidemik kullanımı			0,002*
Var	32(%20,9)	16(%48,5)	
Yok	121(%79,1)	17(%51,5)	

RA hasta grubunda non-major hastalığı olan hastaları incelediğimizde ise bu hastaların ortalama DAS-28-ESR değerlerinin daha yüksek olduğu yani hastalıklı tutulumlarının daha ileri olduğu gözlenmiştir. İstatistiki açıdan non majör hastalığı olan ve olmayan grupta DAS-28-ESR açısından anlamlı fark saptanmıştır. (**p=0,047**)(Tablo18)

Yine bu iki grup arasında ortalama CRP(mg/dL) değerinin non majör kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu ve her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. (**p<0,001**)(Tablo18)

Non –major kardiyovasküler hastalığı olan RA hastalarının RF pozitifliği ve ANTI-CCP pozitifliğinin daha fazla olduğu gözlenmiş olup her iki grup arasında her ikisinde de istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. (**p=0,024**)(Tablo18)

ANA pozitifliği açısından ise non majör kardiyovasküler hastalığı olanlarda artmış bir pozitiflik yüzdesi gözlenmemiş olsa da her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. (**p=0,041**)(Tablo 18)

Yine non-majör kardiyovasküler hastalığı olan RA hastalarında İnterstisyel Akciğer Hastalığı yüzdesinin daha fazla olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık olduğu gözlenmiştir. (**p=0,032**)(Tablo18)

Tablo18.RA hasta grubunda non-major kardiyovasküler hastalık riskine anlamlı etkisi olan demografik, klinik ve labaratuvar bulguları

	RA(n=186) Non-Majör Kardiyovasküler Hastalık(n=21)		
	Yok	Var	p
DAS-28-ESR(Ortalama)	3,05	3,35	0,047*
CRP(mg/dL) (Ortalama)	59	69	<0,001*
RF test pozitifliği (RF>10 IU/mL)	108(%65,5)	19(%90,5)	0,024*
Var			
Yok	57(%34,5)	2(%9,5)	
Anti-CCP pozitifliği	107(%64,8)	19(%90,5)	0,023*
Var			
Yok	58(%35,2)	2(%2,5)	
ANA pozitifliği	52(%31,5)	2(%9,5)	0,041*
Var			
Yok	113(%68,5)	19(%90,5)	
Intersitisyel Akciğer Hastalığı	4(%2,4)	3(%14,3)	0,032*
Var			
Yok	161(%97,6)	18(85,7)	

RA hasta grubunda non majör kardiyovasküler hastalığı olan hastaların salazoprin kullanımının daha az olduğu ve her iki grubu arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu saptanmıştır. ($p=0,006$)(Tablo19)

Yine non majör kardiyovasküler hastalığı olan RA hastalarının tamamında biyolojik ajan kullanımının olduğu ve non majör kardiyovasküler hastalığı olmayan grubu ile arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. ($p=0,049$)(Tablo19)

Non majör kardiyovasküler hastalığı olan RA grubunda insülin kullanım yüzdesinin daha fazla olduğu ve komorbiditelerin daha fazla olduğu saptanmıştır ve iki grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptanmıştır. ($p=0,045$)(Tablo19)

Non majör kardiyovasküler hastalığı olan RA hastalarının antikoagölan kullanımı da non majör kardiyovasküler hastalığı olmayan gruba göre daha fazladır ve istatistiksel anlamlı saptanmıştır. ($p=0,001$)(Tablo19)

Tablo19.RA hasta grubunda non-major hastalık riski ile ilaçlar arasındaki anlamlı ilişkiler

	RA(n=186) Non-Major Kardiyovasküler Hastalık(n=21)		
	Yok	Var	P
Salazoprin kullanımı			0,0067*
Var	49(%29,7)	2 (%9,5)	
Yok	116 (%70,3)	19(%90,5)	
Biyolojik ajan kullanımı			0,049*
Var	26(%15,8)	21(%100)	
Yok	139(%84,2)	0(%0,0)	
İnsülin kullanımı			0,045*
Var	14(%8,5)	5(%23,8)	
Yok	151 (%91,5)	16(%76,2)	
Anti-koagülan			0,001*
Var	6(%3,6)	14(%66,7)	
Yok	159(%96,4)	7 (%33,3)	

5.TARTIŞMAVE SONUÇ

İskemik kalp hastalığı,kardiyovasküler hastalık(majör ve non majör kardiyovasküler hastalık) açısından sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün rahatsızlıkları olan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak ortaya çıkmıştır, ancak Sjögren sendromunda (SjS) kardiyovasküler hastalık riski ve bunun romatoid artrit hastalığında ek bir kardiyovasküler risk artışı yaratma durumu net bilinmemektedir.¹²²

Biz de bu çalışmamızda 186 RA hastası ile bu hasta grubunda sjögren sendromu kriterlerine uyan 41 Romatoid Artrit'e sekonder sjögren sendromu hastasını majör ve non majör kardiyovasküler hastalık riski açısından karşılaştırdık. RA tanılı hastalardaki majör kardiyovasküler hastalık %17,7, RA 'ya sekonder sjögren sendromlu hastalarda ise %17 oranında saptadık iki grup arasında majör kardiyovasküler hastalık açısından benzer bulduk. Aslında pSS'li hastalarda majör KV olaylarının prevalansı hakkında az sayıda veri bildirilmiş olup bunlarda birbiriyle çelişkilidir. Literatüre baktığımızda The American Journal of the Medical Sciences de 2016 da yayınlanan bir makalede SjS'li 13.086 vakanın 7.154'ünün (%54,7) , 52.448 kontrolden 27.367'sinin (%52,2) iskemik kalp hastalığının olduğu ve iki grup arasında oranların benzer olduğu saptanmış.¹²² Ortalama 5 yıllık takip süresi olan vaka-kontrol çalışmaları, pSS'li hastalarda ve kontrol grubunda majör KV olayların benzer bir prevalansta olduğunu (%5 ile %11 arasında) göstermiştir.¹²⁷

Yine Chia-Hung Chiang ve arkadaşlarının Tayvan'da ülke çapında yapılan bir çalışmada 5205 PSS'li denek ve 5205 kontrolden 77'sinde (35 PSS hastası ve 42 kontrol) ortalama 3,7 yıllık (çeyreklik aralığı, 2,1-5,1 yıl) takip süresi içerisinde Akut Myokard Enfarktüsü gelişmiş. AMI insidansı PSS hastalarında ve kontrollerde benzer sonuçlanmış (1,91/1000 'e karşı 2,25/1000 kişi-yılı). Başlangıç eşdeğişkenlerine göre düzeltilmiş çok değişkenli analiz, PSS ile AMI arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir.[HR: 0,86; %95 CI 0,55-1,35; p = 0,506].¹²⁸Bu çalışmalara kıyasla Yurkovich ve arkadaşlarının çalışması, 1176 hasta içeren SjS grubu ile 11879 kontrol ile sınırlı

olmakla beraber SjS'li hastaların miyokardiyal infarktüs geliştirme riskinin (RR 2,2 [95% CI 1,41-3,32]; $P < 0,005$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Miyokardiyal infarktüs IR'si 1000 kişi-yılı (PY) başına sırasıyla kontrol grubunda 3.5, SjS'li hasta grubunda 7.7 bulunmuştur.¹²⁶

1343 pSS'li çok merkezli bir hasta kohortunda ise Bartoloni ve arkadaşları 788 pSS'li kadın hasta alt grubu ile 4774 yaş ile eşleştirilmiş sağlıklı kadın karşılaştırıldığında serebrovasküler olaylar (%2,5'e karşı %1,4, $P = 0,005$) ve miyokard enfarktüsünü (%1,0'a karşı %0,4, $P = 0,002$) pSS'li hastalarda daha yaygın bulmuşlardır.³⁴ Bizim çalışmamızda majör kardiyovasküler hastalık (iskemik kalp hastalığı ve myokard enfarktüsü) benzer bulmuş olmamıza rağmen non kardiyovasküler hastalık (pulmoner emboli, serebrovasküler hastalık ve derin ven trombozu, kalp yetmezliği ve periferik vasküler hastalıklar) açısından RA hasta grubunda %11,3 RA 'ya sekonder sjögren hasta grubunda %29,3 olduğunu ve istatistiksel anlamlılık olduğunu ve sjögren sendromunun eşlik ettiği RA hastalarında bu olayların daha fazla olduğunu bulduk. Literatürü incelediğimizde ise J. Antonio Aviña-Zubieta, Bartolini ve arkadaşlarının yaptığı Kanada, Britanya Kolombiyası'ndaki tüm sakinleri içeren bir nüfus veritabanı kullanarak, SS'li tüm hastaların ve yaş, cinsiyet ve giriş zamanı açısından eşleştirilmiş nüfusun %10'u kadar kontrolün yer aldığı bir kohort çalışmasında 2 grup arasında pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT) ve VTE'nin insidans oranları incelenmiş. 1175 pSS vakası arasında (ortalama yaş 56.7 yıl, %87.6 kadın), PE, DVT ve VTE'nin IR'si sırasıyla 1000 kişi-yılı (PY) başına 3.9, 2.8 ve 5.2 bulunmuş, karşılaştırma kohortundaki karşılık gelen oranlar 1000 PY başına 0.9, 0.8 ve 1.4 olarak bulunmuştur. SS olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, SS vakaları arasında PE, DVT ve VTE için çok değişkenli HR sırasıyla 4.07 (95% CI 2,04-8,09), 2.80 (95% CI 1.27-6.17) ve 2.92 (95% CI 1.66-5.16) saptanmıştır. pSS'li hastaların özellikle SS tanısı sonrası ilk yıl içinde VTE riskinin önemli ölçüde arttığına dair popülasyona dayalı kanıtlar sunmaktadır.¹²⁹ Yine Bartolini ve arkadaşlarının yaptığı 1343 pSS'li çok merkezli bir hasta kohortunda ise 788 pSS'li kadın hasta alt grubu ile 4774 yaş ile eşleştirilmiş sağlıklı kadın karşılaştırıldığında serebrovasküler olaylar (%2.5'e karşı %1,4, $p = 0.005$) artmış olarak gözlenmiştir.³⁴ Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde eden Aurélie Beltai ve arkadaşlarının 2017'de yürüttüğü 14

çalışmanın dahil edildiği bir metanaliz çalışmasında SS'li 67.124 hasta meta-analize dahil edildi. Birincil SS ile kontrol popülasyonları karşılaştırıldığında, koroner morbidite (RR 1.34 [95% CI: 1.06-1.38]; $P = 0.01$), serebrovasküler morbidite (RR 1.46 [95% CI 1.43-1.49]; $P < 0.00001$), kalp yetmezliği (RR 2.54 [95% CI 1.30-4.97]; $P < 0.007$) oranı ve tromboembolik morbidite (RR 1.78 [95% CI 1.41-2.25]; $P < 0.00001$) riski önemli ölçüde artmış bulundu; ancak kardiyovasküler mortalite riskinde istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmedi. (RR 1.48 [95% CI 0.77-2.85]; $P = 0.24$)¹³⁰

Çalışmamızda RA ya sekonder sjögren hastalığında artmış olduğunu bulduğumuz non majör kardiyovasküler hastalığa sahip olan hastaları daha yakından incelediğimizde ise bu hastaların uyarılmış tükrük akım hızının daha düşük olduğu ve daha yüksek oranda Anti-SSA pozitifliği ve schirmer test pozitifliklerine sahip olduklarını gözlemledik. Sjögren hastalık tutulumunun daha ağır olduğu hastalarda bu riskin daha yüksek olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Literatürü incelediğimizde ise J. Mofors, M. Holmqvist ve arkadaşlarının bir çalışmasında Sjögren hastalarında anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La'nın pozitifliğinde, serebral enfarktüs ve VTE oranının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olabileceğini öne sürmektedir.¹³¹ Ro/SSA ve La/SSB otoantikörlerinin varlığı, en yüksek riski taşıyan hasta alt grubunu belirler. Bu bulgular, bu hasta grubunda özellikle non majör kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından izlemde ve profilakside dikkatli olmayı gerektirmektedir. Aktive olmuş inflamatuvar tip I IFN sistemiyle ilişkili olan Ro/SSA ve La/SSB antikörlerinin, subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir.^{36,38,132} Bu sonuçlar, Ro/SSA ve La/SSB pozitif hastalarda non majör kardiyovasküler olayların daha yüksek riskle görüldüğüne ilişkin bulgularımızla uyumludur.

Çalışmamızda RA ‘ya sekonder sjögren hastaları majör kardiyovasküler hastalığı olan hastaların Anti-SS-A ve schirmer pozitifliğinin olduğu ve bu hastaların çoğunun pilokarpin kullanımını gerektirecek ileri semptomları olduğu ve hastalık tutulumunun ağır olduğunu gözlemledik. Literatürde de Anti-SSA/Ro antikorlarının varlığının, SS'deki kardiyovasküler hastalığın fenotiplerinin iki ana sütunu, yani iskemik (miyokard veya serebral enfarktüs gibi) ve iskemik olmayan olaylarla (kalp yetmezliği gibi) ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{133,134}

Hastalık özellikleri ile kardiyovasküler olayların arasındaki yakın bağlantıyı daha da desteklemek için aynı çalışma, iskemik olayların çoğunlukla gland dışı tutulumu karakterize eden değişkenlerle (vaskülit, düşük kompleman, lökopeni, kriyoglobulinler) ilişkili olduğunu, iskemik olmayan olayların ise çoğunlukla sikka sendromunun varlığıyla bağlantılı olduğunu gösterdi.¹³⁴

Çalışmamızda RA hastaları arasından majör kardiyovasküler hastalığa sahip olan hastalar incelendiğinde ise hastalık tutulumunun daha ağır olduğu, yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ve beden kitle indekslerinin daha yüksek bir ortalamaya sahip olduğunu gözlemledik. Hastalık tutulumu arttıkça endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza gidiş hızı artacağı için kardiyovasküler hastalıklar da tetiklenecektir. Yine literatüre baktığımızda kardiyovasküler hastalık gelişiminde Daniel H. Solomon ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında medyan 22 ay boyunca takip edilen 10.156 RA hastası yalnızca KV risk faktörleri olan modeller için 0,57'den, KV risk faktörleri artı yaş ve cinsiyet içeren modeller için 0,67'ye çıktı.

Herhangi bir KV risk faktörü veya RA şiddeti belirteci olmayan kişiler için KV olayların insidans oranı 0 iken (95% CI 0 ila 5,98), iki veya daha fazla KV risk faktörü ve üç veya daha fazla RA şiddeti belirteci olan grupta insidans 1000 kişi yılı başına 7,47 (95% CI 4,21 ila 10,73) olduğu gözlemlendi.¹³⁵ RA hastalık belirteçleri ve yaş faktörü devreye girdiğinde kvh insidansının aynı bizim çalışmamızı destekler nitelikte arttığını bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada RA'nın şiddeti arttıkça, iltihabi süreçlerin de artacağı ve bu durumun, kardiyovasküler hastalık riskini daha da artıracığından ve inflamasyon, damar duvarlarında hasar oluşturarak ateroskleroz riskini artırabileceğinden söz etmektedir. Geleneksel risk

faktörlerinden beden kitle indeksi, RA hastalarında artan kardiyovasküler riskle ilişkili olmakla beraber bu risk, vücut kitle indeksinin artmasıyla belirginleşebilir.¹³⁵ Solomon ve arkadaşlarının yaptığı bu kohort çalışması bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda kullanılan ilaçların RA da major kardiyovasküler olaylarla ilişkisini incelediğimizde majör KVH olan hastaların steroid kullanımının daha fazla olduğunu bulduk. Literatüre baktığımızda Juan Antonio Avina-Zubieta ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında steroidin etkilerinden ve steroid kullanımının başlangıçta hastalık aktivitesini azalttığı için bu olayları azaltabileceği ama uzun kulanımda yan etki açısından KVH insidansında artışa da yol açabileceğini söylemişlerdir.¹³⁶ Steroidlerin uzun süreli kullanımı, kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir. Bunun bazı sebepleri hipertansiyondur, vücutta su ve sodyum tutulumunu artırabilir. Bu durum, kan basıncının yükselmesine neden olabilir ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir risk faktörüdür. Bir diğeri ateroskleroz yaparak, damar duvarlarında yapısal değişikliklere yol açabilir ve bu da ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir. Ateroskleroz, kalp krizi ve inme riskini artıran bir durumdur. Bir diğeri etkisi yüksek kan şekeri seviyeleri ve diyabettir, insülin direncini artırabilir. Bu da kan şekerinin yükselmesine yol açabilir. Uzun süreli steroid kullanımı, steroid kaynaklı diyabet riskini artırabilir. Diyabet de kardiyovasküler hastalıkların bir başka önemli risk faktörüdür. Steroidin bir diğeri yan etkisi ise kolesterol değişiklikleridir, kan lipid profiline zarar verebilir ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesini artırabilir. Yüksek LDL seviyeleri, kalp hastalıkları riskini artırabilir. Steroidin bu etkileri üzerinden steroidlerin kısa süreli kullanımı genellikle kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmez ancak uzun süreli ve yüksek doz steroid kullanımı, hastalar için daha yüksek bir kardiyovasküler risk oluşturabilir.¹³⁶

Çalışmamızda yine anti-hipertansif, oral antidiyabetik ve insülin, antihiperlipidemik ilaç kullanan hastaların yani hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörüne sahip RA hastalarında majör kardiyovasküler hastalığın daha fazla görüldüğü saptadık. Literatüre baktığımızda Juan Antonio Avina-Zubieta ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında geleneksel risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi,

sigara kullanımı ve obezitenin RA hastalarında hastalık tutulumunun etkileriyle beraber kvh riskini pekiştirdiğinden söz etmektedir.¹³⁶ RA tedavisinde, bu geleneksel risk faktörlerinin de dikkatle yönetilmesi ve de kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için multidisipliner bir yaklaşım önem arz etmektedir.

Çalışmamızda RA tanılı non-majör kardiyovasküler hastalığa sahip olan hastaları incelediğimizde ise DAS-28-ESR ve CRP ortalama değerlerinin daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda hastalık tutulumu ve aktivitesi yüksek olan hastalar olarak yorumlarsak hastalık aktivitesi artan grupta daha fazla non majör kardiyovasküler hastalık gözlemlendiğini saptadık, yine RF pozitifliği ve Anti-CCP pozitifliği varlığında non majör kardiyovasküler hastalığın daha fazla görüldüğünü saptadık. Ve non majör kvh sahip olan hastalarda interstisyel akciğer hastalığındaha fazla görüldüğünü gözlemledik. Angla Mantel ve arkadaşlarının 2017 de yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda kalp yetmezliği riskinin %22 ila %27 arasında arttığını, artan riskin iskemik ve iskemik olmayan HF'si olanlarda benzer olduğunu ve RF pozitif olan kişilerde özellikle kalp yetmezliğinin arttığını göstermişlerdir. RF pozitif hastalar genellikle daha yüksek seviyelerde inflamatuvar sitokinlere (örneğin, TNF- α , IL-6) sahip olurlar. Bu inflamasyon, kalp kası üzerinde doğrudan hasar yaparak, noniskemik kalp yetmezliği gibi durumlardan sorumlu olabilir. RF pozitifliği ayrıca, ateroskleroz sürecini hızlandırmaktadır. İltihaplanmanın damar duvarlarında birikerek koroner arter hastalığına yol açması ve bu durumun sonucunda da iskemik kalp yetmezliği gelişmesi olasılığı yüksektir.⁹¹ Yine RF pozitifliği gibi ANTI-CCP pozitifliği, CRP yüksekliği ve DAS-28-ESR yüksekliği olan hastalarda inflamasyon düzeyinin daha fazla olması aynı Rf pozitifliğinde olduğu gibi sitokin salınımını artıracak (özellikle IL-6) ve aterosklerozu hızlandıracaktır.¹³⁷ Bu da ateroskleroz zemininde daha fazla non majör KVH gelişimine neden olabilir.

Son olarak çalışmamızda salazoprin kullanan RA hastalarında non majör kvh daha az olduğunu ve insülin kullanan hastalarda (yani geleneksel risk faktörlerinden diyabet varlığında) ise non majör kvh daha fazla olduğunu gözlemledik. Salazopyrin 'in kimyasal yapısı nedeniyle 5 aminosalisilik asit içermesi nedeniyle aspirin kadar olmasa da antiagregan etkisi bulunmaktadır. Bu etki non majör kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önleyici bir etki yaratmış olabilir. Diyabet iyi bilinen bir kardiyovasküler ve non kardiyovasküler risk

faktörüdür ve çalışmamızda non majör kvh varlığında yüksek bulunması beklenir bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda biyolojik ajan tedavileri alan RA grubu ve RA'ya sekonder sjögren hasta grubunda majör ve non majör kardiovasküler hastalıklar açısından anlamlı bir risk azalması ya da artışı gözlemlenemedi. Literatürde Ängla Mantel ve arkadaşlarının 2017 de yaptığı bir çalışmada RF pozitif RA hastalarında, tedavi stratejilerinin daha saldırgan olması gerekebileceği ve inflamasyonun kontrol altına alınması, kalp yetmezliği riskini azaltabileceği söylenmiştir. Biyolojik tedaviler ve DMARD'lar (hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar), inflamasyonu azaltarak kalp sağlığını iyileştirebilir ve kalp yetmezliği gelişme riskini azaltabilir.⁹¹Inmaculada del Rincón ve arkadaşlarının yaptığı 487 RA hastası ile yapılan çalışmada RA hastalarının karotis intima media kalınlığı ölçülmüş ve biyolojik tedavi ve dmards tedavilerinin intima media kalınlığına etkisi incelenmiştir. Metotreksat ve antitümör nekroz faktörü ajanları, sistemik inflamasyonun IMK üzerindeki etkisini azaltarak IMK ilerlemesini etkileyebilir.¹³⁷Biyolojik tedaviler, sistemik inflamasyonu hedef alarak RA hastalarında aterosklerozun hızla ilerlemesini engellemeye yardımcı olmaktadır. Biyolojik tedavi yöntemleri, inflamasyonu baskılayarak damar sağlığını korur ve kalp hastalıkları riskini azaltabilirler. Özellikle anti-TNF tedavileri, IL-6 inhibitörleri ve diğer biyolojik ajanlar, RA hastalarının ateroskleroz gelişimini yavaşlatabilir. Tedavi stratejilerinin bu bağlamda özelleştirilmesi, RA hastalarında hem eklem sağlığını koruyacak hem de kalp sağlığını iyileştirecektir.¹³⁷ Bu nedenle, RA hastalarındaki aterosklerozun ilerlemesini engellemek için biyolojik tedavilere erken başlanması büyük önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda non majör kvh olan RA hastalarının tamamı biyolojik ajan almaktaydı. Literatürde TNF inh ve dmard tedavilerinin kvh üzerine azaltıcı etkisi olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda yer alan hasta grubunun tamamının biyolojik tedavi alıyor olması hastalıklarının en az bir döneminde hastalık aktivitelerinin yüksek olduğunun bir göstergesidir. Biyolojik tedavi kullanmalarına rağmen non majör kvh geliştirmeleri durumu bu hasta grubunda daha erken biyolojik tedavi başlanması ve kardiovasküler risk faktörlerinin daha iyi kontrol edilmesi ile önlenmeye çalışılabilir.

5.1.Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yanları

Çalışmanın retrospektif yapılmış olması ve tek merkezli olması, retrospektif olarak alınan verilerde hastaların sigara kullanan hastaların sigara içme süreleri ve bırakma sürelerinin net olmaması geriye dönük veriler incelendiği için anti-lupusantikoagülanı ve antifosfolipid antikorlarının sistemde olmaması çalışmamızın sınırlılıklarıdır.Literatürde RA ve Pss açısından bu konuda yapılmış bir çok çalışma mevcuttur ancak bu şekilde RA ve RA'ya sekonder sjögren hastalarını karşılaştıran bir çalışma yoktur.

5.2.Sonuç

Çalışmamız RA'ya sekonder sjögren hastalarının izole RA hastalarına göre non majör kvh riski açısından artmış riske sahip olduğunu ve bu hastalarda inflamatuvar süreçlerin beraberliğinin pulmoner emboli, serebrovasküler hastalık, venöz trombozizm ,periferik vasküler hastalık ve kalp yetmezliğini artırdığını göstermiş olup bu hasta grubunda non majör kvh açısından takipte dikkatli olunmalı ve şüpheli durumlarda ekokardiyografi,Doppler ultrasonografi gibi incelemeler ile taranmalıdır.Özellikle uyarılmış tükrük akım hızı ciddi düşük olan hastalar ve ANTI-SS A pozitifliğine sahip RA'ya sekonder sjögren hastalarında bu risk daha da artmaktadır ve bu grup hastalar da yıllık takiplerde non majör kvh riski açısından rutin değerlendirmeler eklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Gulkesen, A. & Ardicoglu, O. The evaluation of the efficacy of steroid iontophoresis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Med. Res.* **25**, 763 (2018).
2. Akar, S. *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin. Exp. Rheumatol.* **22**, 416–20 (2004).
3. Kaçar, C. *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin. Rheumatol.* **24**, 212–214 (2005).
4. Wolfe, F. *et al.* The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **37**, 481–494 (1994).
5. Krause, D., Schleusser, B., Herborn, G. & Rau, R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **43**, 14–21 (2000).
6. Chehata, J. C. *et al.* Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* **40**, 447–452 (2001).
7. Berkanovic, E. & Hurwicz, M. L. Rheumatoid arthritis and comorbidity. *J. Rheumatol.* **17**, 888–892 (1990).
8. Monson, R. R. & Hall, A. P. Mortality among arthritics. *J. Chronic Dis.* **29**, 459–467 (1976).
9. Maradit-Kremers, H., Nicola, P. J., Crowson, C. S., Ballman, K. V. & Gabriel, S. E. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* **52**, 722–732 (2005).
10. Bacon, P. A. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Arthritis Allied Cond.* **12**, 811–838 (1993).
11. Lebowitz, W. B. The Heart in Rheumatoid Arthritis (Rheumatoid Disease): A Clinical and Pathological Study of Sixty-two Cases. *Ann. Intern. Med.* **58**, 102 (1963).
12. Kitaz, G., Banks, M. J. & Bacon, P. A. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin. Med.* **1**, 18 (2001).
13. Corrao, S. *et al.* Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* **26**, 293–297 (1996).

14. Wiśłowska, M., Sypuła, S. & Kowalik, I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clin. Rheumatol.* **17**, 369–377 (1998).
15. Wiśłowska, M., Sypuła, S. & Kowalik, I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* **18**, 163–169 (1999).
16. Levendoglu, F., Temizhan, A., Ugurlu, H., Ozdemir, A. & Yazici, M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol. Int.* **24**, 141–146 (2004).
17. Di Franco, M. *et al.* Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann. Rheum. Dis.* **59**, 227–229 (2000).
18. CS, A. Diastolic function and dysfunction with exercise, hypertrophy, ischemia, and heart failure. *Cardiologia* **43**, 1269–1279 (1998).
19. Del Rincón, I. *et al.* Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* **48**, 1833–1840 (2003).
20. Södergren, A. *et al.* Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res. Ther.* **12**, R158 (2010).
21. Goodson, N., Marks, J., Lunt, M. & Symmons, D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 1595–1601 (2005).
22. Del Rincón, I., Williams, K., Stern, M. P., Freeman, G. L. & Escalante, A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* **44**, 2737–2745 (2001).

23. Gabriel, S. E. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* **121**, S9–S14 (2008).
24. Nicola, P. J. *et al.* The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* **52**, 412–420 (2005).
25. Solomon, D. H. *et al.* Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. *Circulation* **107**, 1303–1307 (2003).
26. Turesson, C., Jarenros, A. & Jacobsson, L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 952–955 (2004).
27. Wållberg-Jonsson, S., Johansson, H., Ohman, M. L. & Rantapää-Dahlqvist, S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J. Rheumatol.* **26**, 2562–2571 (1999).
28. Scofield, R. H. Vasculitis in Sjögren's Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* **13**, 482–488 (2011).
29. Kovacs, L. *et al.* Cardiovascular autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* **43**, 95–99 (2004).
30. Dokuzer, H. Romatoid artritli hastalarda tümör nekrozis faktör alfa inhibitörü ilaçların renal fonksiyonlara etkisi. (2015).
31. Helmick, C. G. *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum.* **58**, 15–25 (2008).
32. Martens, P. B., Pillemer, S. R., Jacobsson, L. T., O'Fallon, W. M. & Matteson, E. L. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome, 1976-1992. *J. Rheumatol.* **26**, 1296–1300 (1999).
33. Pertovaara, M., Pukkala, E., Laippala, P., Miettinen, A. & Pasternack, A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann. Rheum. Dis.* **60**, 467–472 (2001).

34. Bartoloni, E. *et al.* Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J. Intern. Med.* **278**, 185–192 (2015).
35. Pırıldar, T. *et al.* Endothelial dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol. Int.* **25**, 536–539 (2005).
36. Gerli, R. *et al.* Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: Combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res.* **62**, 712–718 (2010).
37. Quartuccio, L. *et al.* Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand. J. Rheumatol.* **44**, 36–41 (2015).
38. Vaudo, G. *et al.* Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* **52**, 3890–3897 (2005).
39. Bayram, N. A. *et al.* Assessment of left ventricular functions in patients with Sjögren's syndrome using tissue doppler echocardiography. *Int. J. Rheum. Dis.* **16**, 425–429 (2013).
40. Gyongyosi, M. *et al.* Cardiac manifestations in primary Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **55**, 450–454 (1996).
41. Acat, C. Bronkoalveolar lavaj sıvısındaki nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine sevofluran, desfluran ve propofolün etkileri. (2007).
42. Previtali, E., Bucciarelli, P., Passamonti, S. M. & Martinelli, I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* **9**, 120 (2011).
43. Høgevoid, H. E., Lyberg, T., Kähler, H., Haug, E. & Reikerås, O. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* **12**, 1156–1159 (2000).
44. Hsing, C.-H. *et al.* Induction of interleukin-19 and interleukin-22 after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **81**, 2196–2201 (2006).

45. Imboden, J. B., Hellmann, D. B. & Stone, J. H. Current treatments and diagnosis rheumatology 3rd edition. (2013).
46. Akil, M. & Amos, R. S. ABC of rheumatology: rheumatoid arthritis—I: clinical features and diagnosis. *Bmj* **310**, 587–590 (1995).
47. Harrison's. Principles of internal medicine | Biblioteca Hernán Malo González - Universidad del Azuay. <https://biblioteca.uazuay.edu.ec/buscar/item/75029>.
48. Kremers, H. M., Nicola, P., Crowson, C. S., O'Fallon, W. M. & Gabriel, S. E. Therapeutic strategies in rheumatoid arthritis over a 40-year period. *J. Rheumatol.* **31**, 2366–2373 (2004).
49. Seldin, M. F., Amos, C. I., Ward, R. & Gregersen, P. K. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum. Off. J. Am. Coll. Rheumatol.* **42**, 1071–1079 (1999).
50. Goëb, V. *et al.* Association between the TNFR11 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **7**, R1056 (2005).
51. Hajeer, A. H. *et al.* Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens* **55**, 319–325 (2000).
52. Scherer, H. U., Häupl, T. & Burmester, G. R. The etiology of rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* **110**, 102400 (2020).
53. Costenbader, K. & Karlson, E. [No title found]. *Arthritis Res. Ther.* **8**, 204 (2006).
54. Alvarez-Lafuente, R. *et al.* Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 1357–1359 (2005).
55. Çalgüneri, M. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı: Prestij Basımevi. (2003).
56. Kinne, R. W., Bräuer, R., Stuhlmüller, B., Palombo-Kinne, E. & Burmester, G.-R. [No title found]. *Arthritis Res.* **2**, 189 (2000).
57. Brennan, F. M. Role of cytokines in experimental arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* **97**, 1 (1994).

58. Woolley, D. E. The Mast Cell in Inflammatory Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1709–1711 (2003).
59. Kumar, V., Cotran, R. S. & Robbins, S. L. Basic pathology. *Philadelphia* **5**, 25–40 (1997).
60. Bellamy, N., Sothorn, R. B., Campbell, J. & Buchanan, W. W. Circadian rhythm in pain, stiffness, and manual dexterity in rheumatoid arthritis: relation between discomfort and disability. *Ann. Rheum. Dis.* **50**, 243–248 (1991).
61. Arnett, F. C. *et al.* The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **31**, 315–324 (1988).
62. Kelley, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S. & Sledge, C. B. *Textbook of Rheumatology*. (Saunders Philadelphia, 1997).
63. Muramatsu, K., Tanaka, H. & Taguchi, T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatol. Int.* **28**, 951–957 (2008).
64. Vallbracht, I. *et al.* Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 1079–1084 (2004).
65. Aletaha, D. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* **62**, 2569–2581 (2010).
66. Harikrishnan, S., Jeemon, P., Mini, G. K., Thankappan, K. R. & Sylaja, P. GBD 2017 causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. (2018).
67. van der Woude, D. & van der Helm-van, A. H. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **32**, 174–187 (2018).
68. Liao, K. P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc. Med.* **27**, 136–140 (2017).

69. Halm, V. P. van *et al.* Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRÉ Investigation. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1395–1400 (2009).
70. Hypertension in rheumatoid arthritis | Rheumatology | Oxford Academic.
<https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/47/9/1286/1789022>.
71. Robertson, J., Peters, M. J., McInnes, I. B. & Sattar, N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat. Rev. Rheumatol.* **9**, 513–523 (2013).
72. Myasoedova, E. *et al.* Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 482–487 (2011).
73. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis | Annals of the Rheumatic Diseases.
<https://ard.bmj.com/content/62/9/842.short>.
74. Bacani, A. K., Gabriel, S. E., Crowson, C. S., Heit, J. A. & Matteson, E. L. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: Increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum.* **64**, 53–61 (2012).
75. Van Den Hoek, J. *et al.* Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* **37**, 487–493 (2017).
76. Lassere, M. N., Rappo, J., Portek, I. J., Sturgess, A. & Edmonds, J. P. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. *Intern. Med. J.* **43**, 66–72 (2013).
77. Myasoedova, E. *et al.* Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? *J. Rheumatol.* **44**, 732–739 (2017).

78. Dixon, W. G. *et al.* Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* **56**, 2905–2912 (2007).
79. Crowson, C. S. *et al.* Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 48–54 (2018).
80. Schauer, C. *et al.* Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat. Med.* **20**, 511–517 (2014).
81. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis | Circulation Research. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.116.309692>.
82. Megens, R. T. A. *et al.* Presence of luminal neutrophil extracellular traps in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* **107**, 597–598 (2012).
83. Chatfield, S. M. *et al.* Monosodium Urate Crystals Generate Nuclease-Resistant Neutrophil Extracellular Traps via a Distinct Molecular Pathway. *J. Immunol.* **200**, 1802–1816 (2018).
84. Kienhorst, L. B. E. *et al.* Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 3303–3313 (2015).
85. Mateen, S., Moin, S., Khan, A. Q., Zafar, A. & Fatima, N. Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE* **11**, e0152925 (2016).
86. Bergholm, R. *et al.* Impaired Responsiveness to NO in Newly Diagnosed Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **22**, 1637–1641 (2002).
87. Totoson, P., Maguin-Gaté, K., Nappey, M., Wendling, D. & Demougeot, C. Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights and Correlation with Circulating Markers of Systemic Inflammation. *PLOS ONE* **11**, e0146744 (2016).

88. Park, J. J., Roudier, M. P., Soman, D., Mokadam, N. A. & Simkin, P. A. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open* **4**, e005308 (2014).
89. Oever, I. A. M. van den, Sattar, N. & Nurmohamed, M. T. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 954–957 (2014).
90. McInnes, I. B. *et al.* Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 694–702 (2015).
91. Mantel, Ä., Holmqvist, M., Andersson, D. C., Lund, L. H. & Askling, J. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 1275–1285 (2017).
92. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy - ScienceDirect.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934303006983>.
93. Schau, T. *et al.* Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J. Rheumatol.* **42**, 2029–2037 (2015).
94. Davis, J. M. *et al.* Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Int. J. Cardiol.* **240**, 379–385 (2017).
95. Mygind, N. D. *et al.* Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women With Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study. *J. Am. Heart Assoc.* **5**, e003064 (2016).
96. Westermann, D. *et al.* Cardiac Inflammation Contributes to Changes in the Extracellular Matrix in Patients With Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *Circ. Heart Fail.* **4**, 44–52 (2011).

97. Baniaamam, M., Paulus, W. J., Blanken, A. B. & Nurmohamed, M. T. The effect of biological DMARDs on the risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Expert Opin. Biol. Ther.* **18**, 585–594 (2018).
98. Trelle, S. *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* **342**, c7086 (2011).
99. Angiolillo, D. J. & Weisman, S. M. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **17**, 97–107 (2017).
100. Sijl, A. M. van, Boers, M., Voskuyl, A. E. & Nurmohamed, M. T. Confounding by Indication Probably Distorts the Relationship between Steroid Use and Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Results from a Prospective Cohort Study. *PLOS ONE* **9**, e87965 (2014).
101. Choi, H. K., Hernán, M. A., Seeger, J. D., Robins, J. M. & Wolfe, F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet* **359**, 1173–1177 (2002).
102. Vecchis, R. D., Baldi, C. & Palmisani, L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol. J. Cardiol.* (2015) doi:10.5152/akd.2015.6136.
103. van Halm, V. P., Nurmohamed, M. T., Twisk, J. W., Dijkmans, B. A. & Voskuyl, A. E. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res. Ther.* **8**, R151 (2006).
104. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis | Annals of the Rheumatic Diseases. <https://ard.bmj.com/content/77/1/98.abstract>.
105. Jankelson, L., Karam, G., Becker, M. L., Chinitz, L. A. & Tsai, M.-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm* **17**, 1472–1479 (2020).

106. Lazzerini, P. E. *et al.* Marked QTc Prolongation and Torsades de pointes in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Front. Cardiovasc. Med.* **3**, (2016).
107. Ljung, L., Askling, J., Rantapää-Dahlqvist, S., Jacobsson, L., & for the ARTIS Study Group. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R127 (2014).
108. Roubille, C. *et al.* The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 480–489 (2015).
109. Hanslidaar, R. *et al.* Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.* **3**, e58–e70 (2021).
110. Agency, E. M. Restrictions in use of Xeljanz while EMA reviews risk of blood clots in lungs. (2019).
111. Taylor, P. C. *et al.* Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **71**, 1042–1055 (2019).
112. Agca, R. *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 17–28 (2017).
113. Ponikowski, P. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J 2016; 38: ehv383]. *Eur Heart J* **37**, 2129–2200 (2016).
114. Regezi, J. A., Sciubba, J. & Jordan, R. C. K. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. (Elsevier Health Sciences, 2016).
115. Peterson, L. J. & Hupp, T. Contemporary oral and maxillofacial surgery 4th. (2003).

116. Nahlieli, O. & Baruchin, A. M. Endoscopic technique for the diagnosis and treatment of obstructive salivary gland diseases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **57**, 1394–1401 (1999).
117. Margaix-Muñoz, M., Bagan, J., Poveda, R., Jimenez, Y. & Pérez, M. G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **14**, E325-30 (2009).
118. Al-hashimi, I. The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *J. Am. Dent. Assoc.* **132**, 1409–1417 (2001).
119. Iacopino, A. M. Sjögren syndrome: reduced quality of life as an oral-systemic consequence. *J. Can. Dent. Assoc.* **76**, (2010).
120. İnceer, Ş. & Köse, M. Sjögren Sendromunda İskemik Modifiye Albumin Düzeyinin İnflamatuvar Parametreler ve Aterosklerozla İlişkisi. *Selçuk Tıp Derg* **31**, 20–23 (2015).
121. Deren, Ö. Kutlay Ş. *Sjögren Sendromu Romatizma* **18**, 49–63 (2003).
122. Luni, F. K. *et al.* Risk of Ischemic Heart Disease in Patients With Sjögren's Syndrome. *Am. J. Med. Sci.* **354**, 395–398 (2017).
123. Voulgarelis, M. & Tzioufas, A. G. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat. Rev. Rheumatol.* **6**, 529–537 (2010).
124. Helmy, S. a. K., Wahby, M. a. M. & El-Nawaway, M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* **54**, 733–738 (1999).
125. Ramos-Casals, M. *et al.* EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 3–18 (2020).
126. Yurkovich, M., Sayre, E. C., Shojania, K. & Avina-Zubieta, A. OP0212 The Risk of Myocardial Infarction and Cerebrovascular Accident in Patients with Sjögren's Syndrome: A General Population-Based Cohort Study. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 142–143 (2014).
127. Pérez-De-Lis, M. *et al.* Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus* **19**, 941–948 (2010).
128. Chiang, C.-H. *et al.* Primary Sjögren's Syndrome and the Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Study. *Acta Cardiol. Sin.* **29**, 124–131 (2013).

129. Aviña-Zubieta, J. A., Jansz, M., Sayre, E. C. & Choi, H. K. The Risk of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Primary Sjögren Syndrome: A General Population-based Study. *J. Rheumatol.* **44**, 1184–1189 (2017).
130. Beltai, A. *et al.* Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* **72**, 131–139 (2020).
131. Concomitant Ro/SSA and La/SSB antibodies are biomarkers for the risk of venous thromboembolism and cerebral infarction in primary Sjögren's syndrome - Mofors - 2019 - Journal of Internal Medicine - Wiley Online Library.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12941>.
132. Garcia AB , Dardin LP , Minali PA , Czapkowsky A , Ajzen SA , Trevisani VF . Primer Sjogren Sendromunda Asemptomatik Ateroskleroz: Düşük Ayak Bileği Brakial İndeksi ve Otoantikör Pozitifliği Arasındaki Korelasyon . *J Clin Rheumatol* 2016 ; 22 : 295 – 8 . - Google'da Ara.
https://www.google.com/search?q=Garcia+AB+%2C+Dardin+LP+%2C+Minali+PA+%2C+Czapkowsky+A+%2C+Ajzen+SA+%2C+Trevisani+VF+.+Primer+Sjogren+Sendromunda+Asemptomatik+Ateroskleroz%3A+D%C3%BC%C5%9F%C3%BCK+Ayak+Bile%C4%9Fi+Brakial+%C4%B0ndeksi+ve+Otoantikor+Pozitifli%C4%9Fi+Aras%C4%B1ndaki+Korelasyon+.+J+Clin+Rheumatol+2016+%3B+22+%3A+295+%E2%80%93+8+.&oeq=Garcia+AB+%2C+Dardin+LP+%2C+Minali+PA+%2C+Czapkowsky+A+%2C+Ajzen+SA+%2C+Trevisani+VF+.+Primer+Sjogren+Sendromunda+Asemptomatik+Ateroskleroz%3A+D%C3%BC%C5%9F%C3%BCK+Ayak+Bile%C4%9Fi+Brakial+%C4%B0ndeksi+ve+Otoantikor+Pozitifli%C4%9Fi+Aras%C4%B1ndaki+Korelasyon+.+J+Clin+Rheumatol+2016+%3B+22+%3A+295+%E2%80%93+8+.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzQ2N2owajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8.
133. Bartoloni, E. *et al.* Interplay of anti-SSA/SSB status and hypertension in determining cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome. *J. Intern. Med.* **287**, 214–215 (2020).

134. Bartoloni, E. *et al.* Application of artificial neural network analysis in the evaluation of cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome: a novel pathogenetic scenario? *Clin. Exp. Rheumatol.* **37 Suppl 118**, 133–139 (2019).
135. Solomon, D. H. *et al.* Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1920–1925 (2010).
136. Avina-Zubieta, J. A., Thomas, J., Sadatsafavi, M., Lehman, A. J. & Lacaille, D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1524–1529 (2012).
137. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis | *Annals of the Rheumatic Diseases*.
<https://ard.bmj.com/content/74/6/1118.short>.