



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTI-TNF TEDAVİ ALAN ROMATOID ARTRIT VE  
ANKILOZAN SPONDİLIT HASTALARINDA ANTI-TNF  
ÖNCESİ VE SONRASI KARDİYOVASKÜLER RİSKLERİN  
BELİRLENMESİ**

DR. ASLI KARADENİZ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2014



**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTI-TNF TEDAVİ ALAN ROMATOID ARTRIT VE  
ANKILOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA ANTI-TNF  
ÖNCESİ VE SONRASI KARDİYOVASKÜLER RİSKLERİN  
BELİRLENMESİ**

**DR. ASLI KARADENİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. NEVSUN İNANÇ**

**İSTANBUL 2014**

## ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Temmuz 2009 tarihinde başlayan asistanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İ. Çetin ÖZENER başta olmak üzere tüm hocalarıma tez danışmanlığının yanı sıra asistanlığım boyunca benden desteğini esirgemeyen engin bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda ışık tutan tez danışmanım sevgili Prof. Dr. Nevsun İNANÇ' a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen başta Prof. Dr. Nevsun İNANÇ olmak üzere Romatoloji Bilim Dalı'ndan Dr. Gülsen ÖZEN; Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan Dr. Murat SÜMBÜL' e; tezimde desteği olan değerli arkadaşım Dr. Belgin ALDAĞ' a teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Sevgili ailem ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle

Dr. Aslı KARADENİZ

Ağustos 2014

## ÖZET

**GİRİŞ:** Romatoid artrit (RA), sinovyal eklemlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup en sık görülen otoimmün artrittir. Ankilozan spondilit (AS) HLA-B27 ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklar RA ve AS hastalarında en ciddi ve en sık görülen komplikasyondur. Bu artmış kardiyovasküler olay riski sigara ve diğer klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle tam olarak açıklanamamaktadır. TNF- $\alpha$  tıpkı RA da olduğu gibi AS patogenezinde de rol oynayan bir sitokindir. AS de görülen kalp değişikliklerinin çoğu hastalığın klinik özelliklerinden önce başlamaktadır. Bu bağlamda inflamasyonun her iki hastalık grubunda da primer rol oynadığı düşünülmektedir. TNF inhibisyonunun ateroskleroz ve KVH gelişimini azalttığı tahmin edilmektedir. Biz de bu prospektif çalışmada, inflamatuvar artritlerde (RA ve AS) altı aylık dönemde, anti TNF ajanların kardiyak disfonksiyon üzerine etkilerini araştırdık.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışmaya Aralık 2012 ve Haziran 2014 tarihleri arasında Romatoloji Polikliniği'nde izlenen 30 (12 RA, 18 AS) hasta dahil edildi. RA hastalarının, hastalık aktivite durumları DAS28 skoru, AS hastalarında ise BASDAI ile belirlenirken disabilite HAQ ve BASFI ile değerlendirildi. Hastaların RA ve AS için aldıkları tedaviler, süreleri, dozları ve son vizitte aldıkları tedaviler kaydedildi. Laboratuvar incelemelerinden kolesterol düzeyleri (LDL, HDL, TG ve total kolesterol), ProBNP, akut faz reaktanları (ESH ve CRP) kaydedildi. Hastalara tecrübeli bir kardiyolog tarafından standart EKO ve speckle tracking ekokardiyografi yapıldı. Elektrokardiyografik incelemede PR, QT mesafesi ve kalp hızı değerlendirildi. İlk değerlendirmeden 6 ay sonra hastalar yeniden standart EKO, speckle tracking ekokardiyografi ve EKG ile değerlendirildi. Hastalık aktiviteleri, tedavi değişiklikleri, yeni eklenen değiştirilen ya da azaltılan ilaçlar (dozları ile) ve anti TNF tedavi yanıtı kaydedildi. Bazal laboratuvar incelemeler 6. ayda tekrar edildi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Bizim yaptığımız prospektif çalışmada 0.hafta HDL ve LDL değerlerine göre 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış saptanırken, TG değerlerinde düşüklük saptandı. Hastaların TNF yanıtına göre lipid düzeyleri değerlendirildiğinde TNF nin 6. ayında HDL, LDL, TG değerleri ve bu değerlerde gözlenen değişimde 0.haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların 0.hafta EF (enjeksiyon fraksiyonu), LVEDD (sol ventrikül diastol çapı) gibi sol ventrikül fonksiyonel ve yapısal parametre değerlerine göre 6. ay değerlerinde istatistiksel olarak kötüleşme yönünde anlamlı fark saptanmadı. Hastaların speckle tracking ekokardiografideki 0. hafta LVGLS (sol ventrikül global longitudinal strain) değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen kötüleşme istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Yaptığımız prospektif çalışma RA ve AS hastalarında anti-TNF tedavi yanıtını miyokardiyal strain görüntülemesi ile değerlendiren ilk çalışmadır. Anti-TNF tedavi alan RA ve AS hastalarında 6 ay sonra speckle tracking ekokardiografideki LVGLS değerinde miyokardiyal deformasyonda artışla uyumlu kötüleşme olmuştur. Bu sonuca göre RA ve AS hastaları gibi kardiyovasküler açıdan yüksek riske sahip hastaların erken kardiyak yetmezlik gelişimi açısından takip edilirken standart EKO yöntemi yanında miyokardiyal strain görüntülemesi ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Romatoid arthritis (RA), the most common form of autoimmune arthritis, is a chronic inflammatory disease of synovial joints. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease related with HLA-B27. Cardiovascular disease is the most serious frequent complications in both RA and AS. This cardiovascular risk can not be explained by smoking and other classical cardiovascular disease risk factors. TNF— $\alpha$  plays an important role in both RA and AS. Cardiac changes mostly begin before clinical manifestations of AS. Thus, it is anticipated that inflammation plays primary role in both diseases. It is estimated that anti-TNF therapy reduce the development of atherosclerosis and cardiovascular disease. This prospective study aimed to investigate the effects of 6 months of TNF- $\alpha$  inhibitor treatment on cardiac dysfunction in RA and AS patients.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 30 patients (12 RA, 18 AS) were enrolled to this study in Marmara University Rheumatology outpatient clinic between December 2012 and June 2014. The clinical activity scores among each patient group were determined by DAS28 for RA, BASDAI for AS and disability scores by HAQ and BASFI. The medication names, doses, duration of therapy are recorded in first and last visit. Cholesterol levels (LDL, HDL, TG and total cholesterol), Pro-BNP, acute phase reactants (ESR and CRP) are recorded. All subjects received standart Echocardiography and speckle tracking echocardiography. PR, QT intervals and heart rate are evaluated for both first visit and after six months treatment. Disease activity, treatment changes, new medications (with doses) and anti-TNF response are documented.

**RESULTS AND CONCLUSION:** After six months of anti-TNF therapy although we found an increase in both HDL and LDL levels and decrease in TG levels, it was not statistically important. Evaluation of lipid levels according to TNF response after six months of therapy, we found no statistically important change in HDL, LDL, TG levels. Between first visit and after six months of anti-TNF therapy, we

found no statistically important changes in left ventricular functional and structural values like systolic EF, LVEDD, LVESD. Patients' LVGLS values decline after six months of anti-TNF therapy. This is the first study to look anti-TNF therapy response with myocardial strain imaging in RA and AS patients. After six months of anti-TNF therapy we observe a decline in LVGLS value in speckle tracking echocardiography, means myocardial deformation. In conclusion patients that have high cardiac risks like RA and AS patients, might be followed by both standard and speckle tracking echocardiography in terms of early cardiac failure.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RA	: Romatoid Artrit
As	: Ankilozan Spondilit
Hla	: İnsan Lökosit Antijeni
Tnf	: Tümör Nekroz Faktörü.
Th	: Yardımcı T Hücresi
Inf	: Interferon
Il	: Interlökin
C	: Kompleman
Acr	: Amerikan Romatizma Derneği
Eular	: Avrupa Romatoloji Derneği
Dıf	: Distal İnterfalangeal Eklem
Cmc	: Karpometakarpal Eklem
Mkf	: Metakarpofalangeal Eklem
Pıf	: Proksimal İnterfalangeal Eklem
Mtf	: Metatarsofalangeal Eklem
If	: İnterfalangeal Eklem
Rf	: Romatoid Faktor
Acpa/Anti-Ccp	: Antisitrulin Protein Antikoru
Crp	: C Reaktif Protein
Esh	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Ig	: İmmunglobulin
ANA	: Antinukleer Antikor
NSAII	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Ajanlar
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
MTX	: Metotreksat
IFX	: Infliksimab
ETN	: Etanersept
ADA	: Adalimumab
GOLI	: Golimumab
SZP	: Sertolizumab pegol
SpA	: Spondiloartropati
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ESSG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
IBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
ASAS	: Assessments İn Ankylosing Spondylitis
BASDAI	: BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
KVH	: Kardiyovaskuler Hastalık
hsCRP	: Yüksek Sensitive C Reaktif Protein
AV	: Atrioventrikuler
ENA	: Extractable Nuclear Antigen Antibody
NYHA	: Newyork Kalp Derneği
SCORE	: Systemic Coronary Risk Evaluation/ Sistemik Coroner Risk

## Değerlendirme Skoru

DAS	: Hastalık Aktivite Skoru
HAQ	: Sağlık Değerlendirme Anketi
LDL	: Düşük Yoğunluklu Protein
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Protein
TG	: Trigliserid
BNP	: B Tipi Natriüretik Peptii
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TDI	: Doku Doppler Görüntüleme
STE	: Speckle Tracking Ekokardiyografi
NCSS	: Number Cruncher Statistical System
PASS	: Power Analysis and Sample Size
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
HL	: Hiperlipidemi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
LVEDD	: Sol Ventrikül Diastol Çapı
LVESD	: Sol Ventrikül Sistol Çapı
IVS	: İntreventriküler Septum Çapı
PW	: Arka Duvar Çapı
LA	: Sol Atrium Çapı
AO	: Aort Kökü Çapı

LAA	: Sol Atrium Alanı
RAA	: Sağ Atrium Alanı
SPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
EF	: Enjeksiyon Fraksiyonu
E	: Mitral E Hızı
A	: Mitral A Hızı
DT	: Deselerasyon Zamanı
LVE	: Mitral Lateral Annulus E Hızı
LVMPI	: Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi
E/E	: Diastolik Disfonksiyon Parametresi
AV	: Aort Hızı
LVGLS	: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain
LA-RES	: Sol Atrium Reservuar Fonksiyonu
LA-CON	: Sol Atrium Conduit Fonksiyonu

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
Abstract	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3
2.1.2. Romatoid Artrit Patolojisi ve Patogenezi	3
2.1.3. Tanı ve Klinik	4
2.1.4. Romatoid Artritte Laboratuvar	7
2.1.5. Eklem Bulguları	8
2.1.6. Eklem Dışı Tutulum	8
2.1.7. Romatoid Artrit Kalp Tutulumu	9
2.1.8. Farmakolojik Tedavi	11
2.2. Ankilozan Spondilit	15
2.2.1. Farmakolojik Tedavi	18
2.2.2. Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme	19
2.2.3. AS ve Kardiyovasküler Olaylar	19
2.3. Anri-TNF'ler ve RA, AS Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Riski Arasındaki İlişki	20
3. Gereç ve Yöntem	23
3.1. Çalışma Şeması	23
3.2. Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi	24
3.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklara Ait Semptomların Sorgulanması	24
3.2.2. Elektrokardiyografi	24
3.2.3. Ekokardiyografi	25
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri	26
3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	26
3.5. İstatistiksel İncelemeler	27
4. Bulgular	28
5. Tartışma	44
6. Kaynaklar	49

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), sinovyal eklemlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup en sık görülen otoimmün artrittir (1). Eklem hasarı ve fonksiyonel disabilite RA'nın prototipik özellikleri olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıklar RA hastalarında ana mortalite ve morbidite nedenidir (2). Endotel disfonksiyonundan, arteryel plak ve kalınlaşma, fatal olan ve olmayan myokard enfaktüsü ve inme kadar aterogenezin tüm aşamalarını içeren kardiyovasküler olaylar RA hastalarında daha yüksek prevalansta görülmektedir (3,4). Fakat RA hastalarındaki bu artmış kardiyovasküler olay riski sigara ve diğer klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle tam olarak açıklanamamaktadır (5). Bu bağlamda inflamasyonun primer rol oynadığı düşünülmektedir. Öyle ki kardiyovasküler hastalık riskinin, özellikle myokard enfarktüsünün, daha hastalık tanısı konulmadan 2 yıl öncesinden arttığı gösterilmiş olup (6) sistemik inflamasyonun eklem hasarından önce ateroskleroza yol açtığı öne sürülmektedir. Bununla birlikte RA hastalık süresi uzadıkça kardiyovasküler olayların sıklığının arttığı da bilinmektedir (7).

Ankilozan spondilit (AS) HLA-B27 ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. TNF- $\alpha$  tıpkı RA da olduğu gibi AS patogenezinde de rol oynayan bir sitokindir. Spondiloartropatiler alt tipleri arasında en ciddi ve en sık görülenidir. Yapılan çalışmalar AS hastalarında metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık görülme prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (8). Kardiyovasküler komplikasyonlar AS hastalığında en ciddi ve en sık görülen komplikasyondur. AS hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların 2%-10% oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. Aortit, iletim defektleri, kapak yetmezliği ve kardiyomiopati AS hastalarında görülen kardiyak komplikasyonlar arasındadır (9). AS de görülen kalp değişikliklerinin çoğu hastalığın klinik özelliklerinden önce başlamaktadır (10,11).

Bu çalışmada, RA ve AS hastalarında ekokardiyografik olarak anti TNF tedavi öncesi ve sonrası 6. ayda kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları, myokardiyal fibrozisi saptamak, myokardiyal disfonksiyon, fibrozis ve kalp yetmezliği ile ilişkili klinik, serolojik, inflamatuvar ve elektrokardiyografik belirteçleri değerlendirmek ve

böylece anti TNF ajanların inflamatuvar artritlerde (RA ve AS) kardiyak disfonksiyon üzerine kısa dönem etkilerini saptamak amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Romatoid Artrit**

Romatoid artrit, primer olarak sinovyal dokuları tutan, kronik seyirli, etyolojisi bilinmeyen, eklem deformitesi ve fonksiyon kaybına neden olan, sistemik, otoimmün, inflamatuvar bir poliartrittir (12, 13).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

Tüm dünya popülasyonunda RA prevalansı yaklaşık %0.5-1 dir (14,15). Kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülür. Romatoid artrit etyolojisi net olarak bilinmemektedir. RA, genetik yatkınlığı olan bir kişinin tetikleyici çevresel faktörlere maruziyeti sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülmektedir (16). RA için risk faktörleri; genetik yatkınlık, yaş, infeksiyöz ajanlar, hormonal faktörler, cinsiyet, sigara, diyet ve sosyoekonomik faktörlerdir.

#### **2.1.2 Romatoid Artrit Patolojisi ve Patogenezi**

RA patogeneğinde humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Sinovyal doku inflamasyonun olduğu asıl bölgedir. Tutulansinovyum incelemesinde sinovyum hücrelerinde, hipertrofi ve hiperplazi; mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikler; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu ve alttaki kemikte sinovyaya penetre olmaya ve kemik erozyonuna yol açmış osteoklast aktivitesi ile karakterli kronik sinovit görülür (17).

CD4 T lenfositler immün cevabın erken ve en önemli komponentidir. CD8+ T lenfositler ise daha az sayıda bulunmaktadır (17, 18). CD4+ T lenfositler Th 1 tipindeki hücelere farklılaşır. Th 1 hücrelerinden salınan INF- $\gamma$  etkisiyle sinovyal makrofajlar, IL-1 ve TNF- $\alpha$  salgılar. T lenfositlerin salgıladığı sitokinlerle, B lenfosit oluşumu uyarılır ve antikor oluşturan plazma hücrelerine farklılaşma sağlanır. Romatoid faktör ve immunoglobulin üretimi immünkompleks oluşumuna yol açarak kompleman (C) sistemini aktive eder. C3a, C5a gibi anaflatoksinler üretilir ve inflamatuvar süreç alevlenir. Kıkırdak harabiyeti ve kemik rezorbsiyonunun sebebi olan IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın salınımı ile fibroblast, kondrosit ve osteoklastlar uyarılır (18).

### **2.1.3. Tanı ve Klinik**

#### **Tanı Kriterleri**

RA tanısı klinik ve laboratuvar (ve de gerekirse radyolojik) bulguları ile konmaktadır. American College of Rheumatology (Amerikan Romatizma Derneği, ACR) ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş, 1987 yılında da bunları tekrar revize etmiştir. Bu kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğü %90' a yakındır (19).

- Sabah sertliği: en az bir saat sürmeli
- Üç veya daha fazla eklem bölgesinin tutulumu: Sağ ve sol tarafta, proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal, el bilek, dirsek, diz, ayak bileği ve metatarsfalangeal eklemlerde hekim tarafından gözlenen ve en az 6 haftadır süren yumuşak doku şişliği veya sıvı artışı (kemik büyümesi hariç)
- El eklemlerinin tutulumu: El bilek, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerde en az 6 haftadır süren şişlik
- Simetrik artrit: Vücudun iki tarafında aynı eklem bölgelerinde en az 2 yerde ve en az 6 haftadır süren eş zamanlı tutulum olması (bilateral proksimal

interfalangeal, metakarpofalangeal ve metatarsofalangeal eklem tutulumunda mutlak simetri aranmaz)

- Romatoid nodül: Kemik çıkıntılar, ekstansör yüzler ve juksta-artiküler bölgelerde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller

- Romatoid faktör pozitifliği: Normal kontrol popülasyonun % 5' inden daha azında pozitiflik gösteren metodlarla tespit edilen romatoid faktör pozitifliği

- Radyolojik değişiklikler: RA için tipik olan, posteroanterior el ve el-bilek grafilerinde erozyon ve periartiküler dekalsifikasyon (osteoartrit değişiklikleri hariç)

ACR 1987 kriterlerine göre; RA tanısı için en az dört kriter varlığı ve ilk dört kriterin de altı haftadan uzun sürmesi gerekmektedir (19).

Ancak RA morbiditesi yüksek, progresif ve eroziv bir hastalık olduğu ve geri dönüşümsüz hasarlara neden olduğu için erken tanı oldukça önemlidir. Prognozu iyileştirmek, hastalığa daha erken tanı koymak, hastalığı daha etkin şekilde tedavi etmek, tedaviye ait yan etkileri azaltmak amacıyla Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) ve ACR 2010 yılında kullanmakta olduğumuz tanı kriterlerinde değişiklikler yapmıştır (14).

Bu yeni tanı kriterleri klinik bulgulara (eklem bulguları ve semptom süresi) ve laboratuvar (akut faz reaktanları ve serolojik testler) sonuçlarına dayanmaktadır.

Bu dört ayrı kategori (eklem tutulumları, seroloji, akut faz reaktanları ve semptom süresi) kendi içinde skorlanarak puanlandırılır. RA tanısı için skor altı puan ve üzerinde olmalıdır.

## 2010 EULAR / ACR ROMATOİD ARTRİT TANI KRİTERLERİ

### A. Eklem tutulumu:

1 büyük eklem... 0	DIP, 1. CMC ve 1. MCP dahil edilmemiştir.
2-10 büyük eklem... 1	Küçük eklemler: MCP, PIP, 2-5 MTP, el bileği
1-3 küçük eklem... 2	ve başparmak IP eklemi
4-10 küçük eklem... 3	Büyük eklemler: Kalça, omuz, dirsek, diz, ayak bileği
>10 eklem (min 1 k ekl.)... 5	

### B. Seroloji:

Negatif RF ve ACPA... 0	Zayıf pozitif: < 3 x lab üst sınırı Kuvvetli pozitif: > 3xlab üst sınırı
Düşük titre pozitif RF ve ACPA... 2	
Yüksek pozitif RF ve Yüksek pozitif ACPA... 3	

### C. Akut Faz Reaktanları:

Normal CRP VE Normal ESH... 0
Anormal CRP VEYA Anormal ESH... 1

### D. Semptom süresi:

< 6 hafta .....0

> 6 hafta .....1

Toplam skor  $\geq$  6 puan

Bu dört ana kriter dışında tanı koymak için artık sabah tutukluğu, romatoid nodül varlığı ve radyolojik bulgu gerekmemektedir. Semptomların 6 haftadan uzun olması şart değildir. En az bir eklemden sinoviyal ve skorlama da 6 – 10 arası puan varsa ve sinoviyal açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa hastalık RA' dır diyebiliriz.

Yeni tanı kriterlerinde laboratuvar bulguları önem kazanmıştır. Bu nedenle Romatoid Faktör (RF) , ACPA, Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH) ve C Reaktif Protein (CRP) tanı amaçlı yakınıması olan her hastada tetkik edilmelidir.

#### **2.1.4. Romatoid Artrit Laboratuvar**

Romatoid artritli hastaların üçte ikisinden fazlasında RF olarak adlandırılan ve Ig G'nin Fc parçasına karşı oluşmuş IgM yapısındaki otoantikor bulunur. RF, hastalığa özgün olmayıp sağlıklı kişilerin %5'inde bulunur ve bu oran yaş ile artar. Yüksek titrede RF pozitifliği olması kliniğin ağırlığının bir göstergesidir (20).

Sistemik lupus eritematozus, Sjögren Sendromu, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifiliz, lepra, sarkoidoz, karaciğer hastalığı, interstisyel pulmoner fibrozis, enfeksiyöz mononükleoz ve sıtma gibi hastalıklarda da RF pozitifliği saptanabilir.

RA tanısında ACPA' nın duyarlılığı % 75 spesifitesi ise  $\geq$  % 90' dır ve RF' ye oranla daha yüksektir (21, 22).

ACPA, normalde peptid veya proteinlerde bulunmayan sitrulin olarak isimlendirilen nonstandart bir amino asit içeren, sirküler bir peptide karşı oluşmuş Ig G tipi bir immün proteindir. Romatoid sinoviyadaki sitrülinli proteinler, otoimmün yanıtın en büyük hedeflerindedir. ACPA, RA semptomlarından önce saptanabilir Ve erken RA' nın ayırıcı tanısında kullanılabilir (23).

Klinik olarak her iki tetkikin beraber bakılması RA tanısında duyarlılığı ve spesifiteyi arttırmaktadır.

Romatoid artritli hastaların yaklaşık (10-60)%' ında Sjögren Sendromu ve vaskülit varlığı ile ilişki gösteren antinükleer antikor pozitifliği saptanmış olup Antinükleer antikor pozitifliği olanlarda RA' nın daha ağır seyrettiği kanıtlanmıştır.

Aktif hastalıkta eritrosit sedimantasyon hızında (ESH), C-reaktif

protein(CRP) gibi akut faz proteinlerindeki artış ve buna bağlı inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren testlerin düzeylerinde yükselme gözlenir.

### **2.1.5. Eklem Bulguları**

Eklemlerde ağrı, şişlik ve hassasiyet ve 1 saatten fazla süren sabah sertliğinin eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır. Inflamasyonun eşlik etmediği diğer eklem tutulumu olan hastalıklardan ayırmada sabah sertliği önemlidir.(24) En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) eklemler ve el bilekleri gelir (%70-90). Diz, dirsek ve metatarsofalangeal (MTF) eklemler %60 oranında tutulur. Diz eklemi hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Baker kisti sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu oluşur. Vertebra tutulumu ise servikal bölge ile sınırlıdır ve özellikle servikal (C)1 ve C2 %40–50 oranında tutulur. (25). RA’ da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangeal (DIF) eklemlerin genellikle tutulması beklenmez. Kalça eklemleri de çok seyrek tutulur (26).

Eklem şişkinliğinin nedeni, sinovyal hipertrofidan, eklem kapsülünün kalınlaşmasından ve sinovyal sıvı birikiminden kaynaklanmaktadır. Eklem hacmini artırabilmek ve kapsül gerginliğini minimum indirmek için eklem için sıklıkla fleksiyon pozisyonunda tutulur. Hastalığın ilerlemesi sonucu deformiteler gelişmeye başlar. Dirsekler sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir (25).

### **2.1.6. Eklem Dışı Tutulum**

Bu bulgular Ig G’ nin Fc komponentine karşı daha yüksek titrede otoantikorları (RF) olan kişilerde meydana gelmektedir (27). Eklem dışı tutulumun ciddiyeti mortalitenin en önemli belirleyicisidir (28).

Romatoid nodüller RA’lı bireylerin %20-30’ unda meydana gelir (29). Dirsek yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge gibi bası noktalarında daha sık görülen deri

altı nodüllerin yanısıra başta akciğer, larinks, kalp olmak üzere birçok organda visseral nodüller görülebilir (30). Miyokardiyal nodüller ritm bozukluğuna neden olabilir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür ve hatta kaybolabilirler. Ancak, metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile bilinmeyen bir nedenle nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir (31).

Romatoid artritte en fazla görülen akciğer tutulumu asemptomatik plörezi şeklindedir ve kendiliğinden gerileyebilir (28) RA' lı hastalarda akciğerlerde parankimal tutulumuna neden olan hastalıklar; diffüz interstisyel pulmoner fibrozis, obliteratif bronşiolit, pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Caplan Sendromu ve romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir ve ağır prognozlu izole pulmoner arteritdir (32-34).

En sık görülen göz komplikasyonu keratokonjunktivitis sicca (göz kuruluğu) dir. Episklerit, sklerit globun perforasyonu ile sonuçlanan ve acil tedavi edilmesi gereken skleromalazi perforans, üst oblik kasın stenoza tenosinoviti sonucu diplopiye yol açan Brown sendromu nadir görülür (35).

RA'da nörolojik bulguların ana sebepleri servikal vertebra tutulumu, tuzak nöropatisi, periferik nöropati, ve vaskülitte sonucu gelişen periferik sinirin ani ve ağrılı tutulumu olan mononöritis multipleksdir.

RA' nın, splenomegali ve granülositopeni ye eşlik ettiği non-Hodgkin lenfoma sıklığında artışa neden olan ve %95 RF pozitifliği ile seyreden triada Felty sendromu denir ve ANA yüksek titrede pozitif bulunabilir (36).

Romatoid artritte böbrek tutulumu doğrudan etkili olmaktan çok kronik süreçte sistemik amiloidoz ve tedavide kullanılan altın, D-penisilamin, NSAİİ ve siklosporin-A gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir (37,38). Nadir olarak hafif seyirli membranöz glomerulonefrit görülebilir.

### **2.1.7. Romatoid Artrit Kalp Tutulumu**

Romatoid artritte kardiyovasküler sistem tutulumu sık olmakla birlikte ciddi klinik bulgular nadirdir ve çoğunlukla klinik olarak sessiz seyretmektedir. RA'lı

hastalarda KVH riskinin 2 ile 4 kat arttığı gözlenmiştir (39). Yapılan birçok çalışmada RA'daki artmış ölüm oranının %35-50'sinden KVH'nın sorumlu olduğu bildirilmiştir (40-44).

Romatoid artrit kalpte RA' da kardiyak hastalıklar granülatöz inflamasyon ve vaskülit ile ilişkili olarak birçok şekilde olabilir Kalp tutulumu en sık perikardit şeklinde olup genellikle asemptomatiktir (45). Semptomatik perikardit sıklığı %10 altında iken, ekokardiyografi ile tarandığında ve postmortem incelemede bu oranda artış tespit edilmiştir (46-49).

Klinik seyri iyidir ve genellikle NSAİİ ve düşük doz steroid tedavisine yanıt verir. Nadir olarak RA' da cerrahi tedavi gerektiren kardiyak tamponad ve konstriktif perikardit gelişebilir. RA ilişkili kardiyomyopati fokal nonspesifik, diffüz nekrotizan ya da granülatöz myokardit sonucunda olabilir. Bu tanılar post mortem çalışmalarda %3-30 oranında görülmüştür(46). Bununla birlikte RA tedavisinde kullanılan steroid ve anti-malaryal gibi ilaçların da kardiyomyopati yapabildiği saptanmıştır (50). Romatoid nodüller epikard, miyokarda, interventriküler septum ve kapaklarda görülebilir, kapak disfonksiyonlarına, embolik olaylara ve iletim defektlerine neden olabilirler.

Kapak tutulumları sıklık sırasına göre mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapakta olmaktadır. Tutulum genellikle mitral ve aort yetmezliği şeklindedir, darlık nadir görülür(51). İskemik kalp hastalığından daha yüksek bir oranda konjestif kalp yetmezliği RA hastalarında önemli bir mortalite nedenidir. RA hastalarında KKY normal popülasyona oranla daha sık görülür. (52). Normal popülasyona göre RA da KKY görülme oranı 2 kat daha fazladır ve bu durum iskemik kalp hastalığı ya da diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle açıklanamamaktadır(53,54).Yapılan çalışmalarda RA hastalarında kontrol grubuna göre kardiyak olay tekrarlama olasılığı da daha fazladır (55). Önemli bir konu RA hastalarının anjina gibi semptomları hissetmemesi nedeni ani ölümlere ve miyokard infarktüsüne maruz kalmasıdır (6). Hastaların bazıları RA tanısı almadan önce AMI nedeni hospitalize edilmektedir (6). RF pozitif kısa hastalık süresine sahip hastalar artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahiptir(56). Bu çalışmaya göre prelinik RA hastalarının inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak serum lipid düzeylerinde artış olmasıyla ilişkisi mevcuttur(57).

### **2.1.8. Farmakolojik Tedavi**

Romatoid artrit tedavinin amacı; hastaların ağrı, hareket kısıtlılığı gibi yakınmalarını azaltmak/ortadan kaldırmak, yaşam kalitesini arttırmak, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemektir.

Romatoid artritli hastalarda eklem erozyonu erken dönemde başlamaktadır. Hastalık süresi iki yıldan az olan hastaların %80' inde radyolojik eklem hasarı gözlenmiştir (58). RA tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca 4 sınıfta incelenebilir; nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) ve biyolojik ajanlardan oluşmaktadır (59).

Erken tanı ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) tedaviye erken başlanması oldukça önemlidir (60, 61). Bir hastada DMARD seçimini etkileyen pek çok faktör vardır. Hastanın tercihi, hekimin tecrübesi, hastanın yaşı, komorbidite, hastalık aktivitesi, ilacın göreceli etkinliği, etkinin ortaya çıkma süresi, alım kolaylığı, monitörizasyon sıklığı, maliyeti, yan etkiler gibi faktörler göz önüne alınarak başlangıç tedavisinin hangi ajanla yapılacağı belirlenir.

#### **DMARDLAR:**

Biyolojik ve biyolojik olmayanlar olarak ikiye ayrılırlar (62).

<b>İLAÇLAR</b>	<b>RA MEKANİZMA</b>	<b>YAN ETKİLER</b>
<b>Biyolojik olmayanlar</b>		
<b>Sık kullanılanlar</b>		
Metotreksat	Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu	Karaciğer etkileri, teratogenez, saç dökülmesi, oral ülser
Leflunomid (Arava)	Pirimidin sentez inhibisyonu	Karaciğer etkileri gastrointestinal etkiler, teratogenez

Hidroksiklorokin (Plaquenil)	Antimalaryal, toll-like receptor inhibisyonu	Okular toksisite
Sulfasalazin (Salazopyrin)	Folat tüketimi diğer mekanizmalar bilinmiyor	G6PD eksikliğinde anemi, gastrointestinal etkiler
Minosiklin	Antimikrobiyal, diğer mekanizma bilinmiyor.	İlaç ilişkili lupus, Clostridium difficile koliti
<b>Daha az sıklıkla kullanılanlar</b>		
Altın tuzları	Antijen sunumu inhibisyonu sitokinleri azaltıcı etki	Cilt, böbrek etkisi
Penisilamin	Metal şelati, diğer mekanizma bilinmiyor.	Renal etkiler
Siklofosamid	Nitrojen mustard alkilazan ajan DNA çapraz bağ	İnfertilite, kanser, hemorojik sistit
Siklosporin (Sandimmune)	Kalsiörin inhibitörü, IL-2 yi azaltır.	Hipertansiyon, böbrek etkisi, hirsutizm
<b>Biyolojik</b>		
<b>Anti-TNF ajanlar</b>		
Adalimumab (Humira)	Anti-TNF- $\alpha$	TB, fırsatçı enfeksiyonlar
Certolizumab pegol (Cimzia)	Anti-TNF- $\alpha$ , pegylated	TB, fırsatçı enfeksiyonlar
Etanercept (Enbrel)	Anti-TNF- $\alpha$ , reseptör	TB, fırsatçı enfeksiyonlar
Golimumab (Simponi)	Anti-TNF- $\alpha$	TB, fırsatçı enfeksiyonlar
Infliximab (Remicade)	Anti-TNF- $\alpha$	TB, fırsatçı enfeksiyonlar, infüzyon reaksiyonu
<b>Diğer biyolojik ajanlar</b>		
Abatacept (Orencia)	Kostimulator bloker, Sitotoksik T lenfosit antijen 4	Fırsatçı enfeksiyonlar
Anakinra (Kineret)	Anti-interleukin-1 reseptör blokeri	Fırsatçı enfeksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde ağrı
Rituximab (Rituxan)	Anti-CD20, B hücrelerinin eliminasyonu	İnfüzyon reaksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar, progresif multifokal lökoensefalopati
Tocilizumab (Actemra)	Anti-interleukin-6 reseptör blokeri	Fırsatçı enfeksiyonlar

NSAID ve oral, intramuskuler ve intraartikular steroidler RA tedavisinde ağrı ve inflamasyon kontrolü için kullanılmaktadır. İdeal olan NSAID ve steroid tedavisini kısa süreli tedavi yönetimi için kullanıp tercihen DMARD tedavisini

primer almaktır (63, 64). NSAİD' lerin aneljezik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ancak hastalığın seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başlarına kullanılmaları önerilmez. Steroidler NSAİİ' lerle kontrol edilemeyen hastalarda, yavaş etkili ilaçların etkisi başlayıncaya kadar bir köprü tedavisi olarak kullanılır. Burada kullanımını kısıtlayan kortikosteroidlerin doza bağımlı yan etkileridir. Bunlar arasında deride incelme, katarakt, osteoporoz, hipertansiyon, kan şekeri regülasyonunda bozulma, hiperlipidemi vb bulunmaktadır.

MTX tolere edilirse ve kontraendike bir durum yoksa aktif RA hastalarında birinci basamak tedavisindeki ilk kullanılan ilaçtır. haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak kullanılır. Etkisi genellikle 3 – 6 haftada görülür. Başlangıç dozu olarak haftada 7.5 – 10 mg önerilir ve bu doz yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar doz tedricen 2.5 – 5 mg arttırılır. 25-30 mg/hafta doza veya tolere edilebilen maksimum doza çıkarılması arasında tedavi etkinliği bakımından farklılık gözlenmemiştir. MTX' in oral kullanımında yetersiz klinik cevap alınan hastalarda deri altı injeksiyon formunun kullanılması önerilmektedir. Metotreksat ile birlikte folik asit (günde 1 – 3 mg) kullanıldığında yan etkilerde azalma görülmektedir (63).

Sulfasalazin kullanımı RA' da radyolojik progresyonu yavaşlatmaktadır. Günlük ortalama dozu 2 gram' dır. Etkisinin başlaması ortalama 2 aydır. Kombinasyon tedavilerinde sıklıkla yer almaktadır.

Hidroksiklorokin ve klorokin RA tedavisinde kullanılan anti-malaryal ilaçlardır. Hidroksiklorokinin 200mg'lık, klorokinin 250 mg'lık tabletleri vardır. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. Ağız yoluyla alındıktan sonra hızla emilip dokulara geçer. Çoğunluğu karaciğerde metabolize edilir ve %30'luk kısmı idrarla değişmeden atılır. RA'da klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır (65).

Leflunomid gastrointestinal yan etki oranı fazla olmasına rağmen MTX tedavisine iyi bir alternatiftir. Sulfosalazin ve hidroksiklorokin tekli tedaviyle kontrol altına alınabilecek semptomları olan iyi prognozlu (seronegatif, nonerozif) RA hastalarında tercih edilir. Günlük idame dozu 10 – 20 mg' dır(63, 64).

İki ya da daha fazla DMARD ile kombinasyon tedavisi monoterapiye göre daha etkili olmasına rağmen yan etki oranı daha fazladır (65). TNF inhibitörleri

birinci basamak biyolojik tedavidir ve en çok çalışma yapılan ilaç grubudur. Eşzamanlı birden fazla anti-TNF ajan kullanımı yan etkilerden dolayı önerilmemektedir (63).

### **TNF-alfa Antagonistleri:**

TNF-alfa RA da inflamasyon oluşumunu sağlayan en önemli sitokinlerin başında gelir. RA hastalarının sinovyal sıvısında ve sinovyumunda TNF-alfa düzeyleri artmıştır. Kemik yıkımı ve inflamasyonda santral bir role sahiptir (66). Sinovyal membramdaki sinoviosit, makrofaj, kondrosit, osteoklast gibi metalloproteinaz, kollojenaz ve stromelinin üreten çeşitli hücreler üzerindeki etkilerden dolayı TNF-alfa lokal inflamasyon ve pannus gelişimine neden olur ve kıkırdak destruksiyonu ve kemik yıkımı ile sonuçlanır.

**1.** Infliksimab: TNF-alfa ya spesifik rekombinant Ig-G1 antikorudur ve hücrel TNF reseptör kompleksini tetiklenmesini engeller (67). IFX IV infüzyon şeklinde uygulanmalıdır ve yarı ömrü 8-10 gündür. Bu nedenle her 4-8 haftada bir ve 3 ila 6(10 a kadar) mg/kg dozunda uygulanır. En sık görülen yan etki infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlardır. IFX tedavisi kanser ve kardiyovasküler olay riskini artırabilir (68). Ciddi enfeksiyon, akut reaksiyonlar ve ölüm insidansı IFX ve MTX kombinasyon tedavisi ve tek başına MTX alan grupla benzerdir (69). Ciddi enfeksiyonlar pnömoni ve tuberkuloz IFX tedavisi alanlarda tek başına MTX tedavisi alanlara oranla daha sık görülmüştür (68, 70).

**2.** Etanersept: TNF reseptör 2'nin hücre dışı parçasını IgG1 Fc parçasıyla birbirine bağlayan bir füzyon proteindir (71). 3-5.5 günlük yarı ömrü olması nedeniyle ETN subkutan olarak ya haftada 50 mg ya da 2 haftada iki kez 25 mg olarak uygulanır (63).

Injeksiyon yerinde reaksiyon ve hipertansiyon MTX veya kombinasyon tedavisine kıyasla daha sık görülür. İstatistiksel olarak gruplar arası önemli bir fark gözlenmemiştir (72).

3. Adalimumab: İnsan monoklonal antikorudur. 10-20 günlük yarı ömre sahiptir ve başta MTX olmak üzere diğer DMARD larla birlikte kullanılabilir. Önerilen doz haftada 2 kez subkutan olarak 25 mg uygulamadır (73, 74). Sık görülen yan etkiler injeksiyon reaksiyonu ve miliyer tuberküloz ve selülit gibi ciddi enfeksiyonlardır (75). ADA iyi tolere edilen ve güvenli bir ilaçtır.

4. Golimumab: In vivo sistemde geliştirilen bir insan anti-TNF alfa monoklonal antikorudur (76). En sık görülen kombine GOLI gruplarındaki yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyondur (77, 78).

5. Sertolizumab Pegol: CZP humanize TNF alfaya yüksek afiniteli anti-TNF- $\alpha$  antikorudur (79, 80). Önerilen doz 400 mg (200 mg dan 2 tane subkutan injeksiyon olarak) başlangıç, 2, 4. hafta ve haftada bir 200 mg idame şeklindedir. En sık görülen yan etkiler tüberküloz, injeksiyon bölgesi reaksiyonu, injeksiyon bölgesinde ağrıdır.

## 2.2. Ankilozan Spondilit

Spondiloartropati Ankilozan spondilit, Psoriatik artrit, Reaktif artrit, İnflamatuvar barsak hastalığına eşlik eden artrit gibi bir grup hastalığın genel adıdır. SpA spinal semptomların baskın olduğu durumda aksiyal, ve periferik artrit semptomlarının baskın olduğu durumda periferik SpA olarak sınıflandırılabilir (81). Aksiyal SpA 2 alt gruba ayrılır; 1-Sakroiliak eklemden radyolojik değişikliklerin eşlik ettiği AS, 2-HLA-B27 antijeni varlığı ve MRI da sakroileitin eşlik ettiği radyolojik olmayan aksiyal SpA (82). Radyolojik olmayan SpA birkaç yıl içinde AS ye ilerleyebilir. Aksiyal AS nin klinik semptomları; 45 yaş altı en az 3 ay süre ile devam eden inflamatuvar sırt ağrısı, ya da artrit, entezit, uveit, daktilit, psoriasis, Crohn /ülseratif kolit, NSAID' e iyi yanıt, SpA aile hikayesi ve yüksek CRP gibi diğer SpA özelliklerinden en az birini içermelidir (83).

AS SpA grubunun en sık tanı alan gruptur. AS de vertebra ve sakroiliak eklemlerin kronik inflamatuvarı nedeniyle alt sırt ağrısı, sabah tutukluğu olur.

Bu inflamatuvar proses spinal ligamanlarda kalsifikasyon, yeni kemik oluşumu, vertebranın tahribatı ve sonunda postur deformiteleri, torasik vertebrada kifoza neden olur. AS HLA-B27 antijeniyle ilişkilidir ve 15-40 yas arasında görülür ve erkek: kadın oranı 3:1 dir. AS tanısı Modifiye Newyork kriterleri ile tanımlanmıştır ve X-ray de sakroileit varlığına dayanır (82).

### **Modifiye New York Kriterleri**

1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagital düzlemde kısıtlanması
3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
4. Bilateral Evre 2-4 sakroiliit
5. Bilateral Evre 3-4 sakroiliit

Kesin AS: 4., 5. Madde +1 klinik kriter (82)

### **Spondiloartritler için Amor Kriterleri**

<b>Klinik semptomlar veya öykü</b>	<b>Skor</b>
Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı (yer değiştiren)	1
El veya ayak parmaklarında daktilit	2
Topuk ağrısı veya entezopati	2
İrit	2
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden non-gonokoksik üretrit/servisit	1
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare	1
Psöriyazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
<b>Radyoloji</b>	
Sakroiliit (evre $\geq 2$ çift taraflı veya evre $\geq 3$ tek taraflı)	3
Genetik zemin HLA-B27 pozitifliği veya ankilozan spondilit, Reiter sendromu, üveit psöriasis veya inflamatuvar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2
<b>Tedaviye yanıt</b>	
NSAİİ'a 48 saat içerisinde iyi yanıt veya kesilmesi durumunda 48 saat içinde relaps	2

Spondiloartrit tanısı için en az 6 puan gereklidir (84)

ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)

İnflamatuvar Spinal Ağrı	Veya	Sinovit •Asimetrik veya •Ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde
--------------------------	------	---

ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası;

- Pozitif aile öyküsü
- Psöriyazis
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde  
üretrit/servisit veya akut diyare
- Sağ ve sol gluteal bölgelerde yer değiştiren ağrı
- Entezopati
- Sakroiliit (85)

AS dahil SpA prevalansı' nın 0.9% olduğu tahmin edilmektedir ve bu oran beyaz ırkta RA prevalansına eşittir (86). Periferik artrit hastaların %30 unda görülür ve başlangıçta oligoartikuler ve büyük alt ekstremitte eklemlerinde asimetrik tutulum hakimdir. Simetrik poliartrit hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür. Artrit eklem harabiyeti sonucu bazı durumlarda kalça ve diz protez ihtiyacına neden olabilir. Entezit SpA hastalarının 25-40%' ında görülen çok yaygın bir bulgudur ve tendon ile kemik arasındaki birleşim yerindeki lokal inflamatuvar reaksiyon nedenli oluşur. En sık rastlanan bölgeler Aşil tendonları, plantar fasya, kostosternal bileşkeler, spinous process, iliak krestler, büyük trokanterler, iskiyal tuberositler, ve tibia tuberkülleridir (87). Tüm bu spinal ve artiküler semptomların yanında birçok hasta üveit, psoriasis, IBH ve kardiyovasküler hastalık gibi ekstraartiküler semptomlara sahiptir.

Akut anterior üveit ya da iridosiklit AS hastalarının %25-30 unda görülür ve

hastaların ilk semptomu olabilir. Psoriasis SpAların %10–25 inde görülür. Pulmoner komplikasyonlar nadiren görülür ve apikal pulmoner fibroz ve göğüs duvarında rijidite nedeni olabilir (88). AS’de en sık renal tutulum sekonder amiloidozdur. Hematüri ve proteinürisi olan hastalarda IgA nefropatisi düşünülmelidir (89). NSAİİ, Sülfasalazin ve DMARD kullanımına bağlı nefropati görülebilir.

### **2.2.1. Farmakolojik Tedavi**

AS tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomları kontrol edenler ve hastalığı kontrol edenler olarak iki gruba ayrılabilir.

Parasetamol, indometazin, diklofenak ve naproksen gibi NSAİİ’ ler sabah tutukluğu ve ağrısını azaltmak için kullanılırlar. Hastalığı kontrol eden ilaçlar ise salazoprin, metotreksat ve anti-TNF- $\alpha$  grubudur.

Salazoprin: aksiyel tutulumu olan hastalardan çok periferik tutulumu olan hastalarda daha etkindir. Etkinliğini aktif metaboliti olan sülfatpridin ve 5-aminosalisilik asit’e dönüşerek gösterir. Toplamda 2-3 gram/gün bölünmüş dozlar şeklinde önerilir. Düşük dozlarla başlanır ve kademeli olarak doz yükseltilir (90).

Metotreksat: Hem aksiyel hemde periferik tutulumu olan hastalarda kullanılabilir. 7,5-15 mg hafta dozunda kullanılır. MTX kullanan hastalarda tutulan eklem sayısında bir azalma olmakla birlikte radyografik progresyonun yavaşlatıldığına dair bir kanıt elde edilememiştir.

Anti-TNF ilaçlar: Yapılan çalışmalarda infliximab, etanercept ve adalimumab kullanımıyla inflamasyonun laboratuvar bulgularının, MR ile sakroiliak ve spinal eklemlerdeki lokal inflamasyonun düzeldiği, bununla birlikte hastalığın klinik aktivasyonunda hızlı bir azalma olduğu görülmüştür. Tedavinin kesilmesiyle hastalık nükslerinin olduğu izlenmiştir. MR’da görülen önemli düzelmeler bu ajanların AS’in yapısal ve fonksiyonel uzun dönem sonuçları değiştirebileceği konusunda umut vericidir.

Steroidler: Hastalığın alevlenme dönemlerinde kontrolü sağlamak amacıyla kısa süreli kullanılmaktadır. Ek olarak sakroiliak eklemlere intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanımı da mevcuttur.

### **2.2.2. Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme**

AS'de tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla ASAS Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group ) tarafından beş ana bölüm tanımlanmıştır.

Bunlar; fiziksel işlev, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık /inflamasyon ve hastanın global değerlendirilmesidir (91). Spinal mobilite dışında kalan 4 bölümün 3'ünde en az % 20 ve 10 puanlık düzelme olması (kalan bölümde % 20'den daha fazla kötüleşme olmaması) tedaviye yanıt, 4 bölümün tümünde değerlerin 20'den az (0-100 mm arasındaki ölçek) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir (92, 93). ASAS-40 (% 40 düzelme) iyi yanıt, ASAS-70 (% 70 düzelme) ise belirgin yanıt tanımlamada kullanılmak üzere önerilmiştir.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI, işlevsel (fonksiyonel) değerlendirme için BASFI kullanılır (94).

### **2.2.3. AS ve Kardiyovasküler Olaylar**

AS kardiyovasküler olaylarla iki yoldan etkileşir;

**1.** AS hastalarında kardiyovasküler hastalık görülme riski daha yüksektir. Bu risk cross-sectional bir çalışma ile ilişkilendirilmiştir. 720 AS hastası ve AS hastalarının dört katı kadar kontrol hasta yaş, cinsiyet ve coğrafya açısından eşleştirilmiş (95). AS grubunda prevalans oranları şöyle; iskemik kalp hastalığı 1.2, periferik vasküler hastalık 1.6, ve konjestif kalp yetmezliği 1.8. Kardiyovasküler hastalık riski de aynı zamanda artmış; hiperlipidemi 1.2, hipertansiyon 1.3, ve tip 2

diyabet 1.2 (96).

2. Tahmini aort regurjitasyonu ve iletim problemleri %6-10 ve %3-33 arasında değişmektedir (97, 98). AS hastaları kardiyovaskuler hastalık riski açısından özel bir teste ihtiyaç duymazlar. Klinisyenlerin AS hastalarındaki aort regurjitasyonundaki artmış insidansı göz önünde bulundurup periyodik olarak aort kapak disfonksiyon semptom ve bulgularını değerlendirmeleri önerilmektedir. Kapak replasmanı endikasyonu diğer aort regurjitasyonu nedenlerinden farklı değildir.

### **2.3. Anti-TNF' ler ve RA, AS Hastalarında Kardiyovaskuler Hastalık Riski Arasındaki İlişki**

Romatoid artrit hastaların yaşam süresini kısaltır ve yaşam kalitesini bozar. Kardiyovaskuler hastalık yaşam süresindeki kısalmanın en önemli nedenlerinden biridir(98, 101). Kardiyovaskuler ölümler sedimentasyon yüksekliği RA, akciğer hastalığı gibi sistemik inflamasyon belirteçleriyle ilişkilidir (101).

KVH prevelans artışının nedeni büyük olasılıkla ateroskleroz için artmış geleneksel risk faktörlerinin yanında kronik inflamasyon varlığıdır. Aktif sistemik inflamasyonun aterosklerozu artırıcı birçok etkisi vardır. Bu etkilerden biri immun kompleksler, CRP ve sitokinlerin neden olduğu endoteldeki değişikliklerdir. Sekonder dislipidemi, glukoz metabolizmasında değişimlik, trombosit aktivasyonu ve artmış pıhtılaşma faktörlerinin neden olduğu hiperkoagulabilite de ateroskleroz artışında rol oynar (102). Ateroskleroz oluşumunda artmış inflamasyonun önemi, inflamatuvar poliartriti olan hastalardaki yüksek CRP düzeyleriyle artmış kardiyovaskuler olay arasındaki ilişkiyle desteklenmiştir (103). Genel popülasyonda yüksek duyarlılık CRP (hsCRP), KVH olaylarını öngörmeye yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

KVH gelişiminde inflamasyonun önemi anlaşıldıktan sonra RA hastalarında inflamasyonu azaltmaya yönelik tedavilerin aynı zamanda KVH risklerini de azaltmada pozitif etkisi olduğu düşünülmektedir.(104). RA ilişkili faktörlerin KVH

riskini etkilediğini destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Kardiyovasküler risk faktörleri ve sedimentasyon oranı ve RA aktivitesi arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada RA hastalarında karotid plakları ve ekstraartikuler bulgular arasında ilişki saptanmıştır. (105). KKY gelişen RA hastalarında yapılan bir diğer çalışmada da kalp yetmezliği başlangıcı olan ilk 6 ayda sedimentasyon oranı diğer kalan takip süresi boyunca en yüksek değer olarak saptanmıştır (105). Bu çalışmalar ışığında inflamasyon sürecinin kalp yetmezliği ve kardiyovasküler komplikasyon yönündeki ilişkisi saptanmıştır.

Inflamasyon ve KVH arasındaki ilişki RA' daki KVH riskinin MTX gibi immunsupresif tedavilerle azaldığının görülmesi ile desteklenmiştir (106). Son yıllarda RA da hastalık aktivitesini, sakatlığı ve radyolojik hasarı azaltıcı anti-TNF alfa tedavileri kullanıma girdiğinden beri RA tedavisi radikal olarak değişmiştir (107, 108). TNF-alfa endotel disfonksiyonu, plak oluşumu ve ruptur, protrombotik durum oluşumu gibi aterosklerozun her safhasında rol oynar (102). Kronik olarak TNF alfa insülin rezistansı ve dislipidemiye neden olmaktadır (109, 110). Bu nedenler ışığında TNF alfa blokajının ateroskleroza gidişi ve sonuç olarak da kardiyovasküler yükü azalttığı öngörülmektedir. Buna rağmen bazı çalışmalar TNF antagonistlerinin RA hastalarında kalp yetmezliği ve lipid profilini kötüleştirici zararları olduğunu öne sürmüştür (111, 112).

Kalp patolojisi prevalansı AS hastalarında %10-30 oranındadır (113). Normal popülasyonla kıyaslandığında AS hastalarında iletim problemleri, kapak hastalıkları ve kardiyomyopatiler daha sıktır (114).

Bunun nedeni öncelikle aortik kök ve aort kapaklarını etkileyen ve aort regürjitasyonu ve retraksiyonuna neden olan sklerozan inflamatuvar prosedir. Aort köküne ek olarak kronik inflamasyon ventriküler septum uzanıp iletim problemleri neden olur ya da aort duvarının elastik kas liflerini etkileyip esnekliğini azaltır. Endokard ve miyokard tutulumu daha az sıklıktadır. Tüm bu nedenlerden ötürü AV blok, intraventriküler blok gibi iletim problemleri %3-33 oranında görülmektedir. Kardiyomyopati kliniği genelde diastolic ve/veya sistolik ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanır (115). Tüm bu patolojilerin sonucunda kalp yetmezliği ve inme AS hastalarında artmıştır. Inflamatuvar sürecin tüm kardiyovasküler risk açısından önemli bir role sahiptir. Yapılan bir çalışmada

ateroskleroz için anahtar olay olan bozulmuş endotel disfonksiyonunun kontrol grubuna göre AS hastalarında daha yüksek oranda saptanmış (116).

Son kanıtlar kardiyovasküler riskin tedavisiyle ilişkisini de göstermiştir. AS de artmış TNF $\alpha$  düzeyleri endotel disfonksiyonu patogenezinde önemli bir role sahiptir. Bozulmuş koroner mikrovasküler fonksiyonunun serum CRP ve TNF $\alpha$  seviyeleri ile korele olduğu saptanmıştır. (11). Yapılan yeni bir çalışmada aktif AS hastalarının sahip olduğu bozulmuş mikrovasküler endotel bağımlı vazodilatasyon etanercept ile tedavide düzelmiştir (117).

Biz de çalışmamızda literatürdeki anti-TNF ve kardiyovasküler sonuçlarla ilgili çalışmalara katkı sağlamak, anti-TNF tedavisinin kalp üzerindeki bazı bilinmeyen noktalarını saptamayı amaçladık.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma Aralık 2012 ve Haziran 2014 tarihleri arasında yapılmış olup çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde izlenen hastalar dahil edildi. Prospektif olarak tasarlanan çalışmaya Marmara Üniversitesi Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen ve daha önce biyolojik tedavi almamış olan RA ve AS grubunda toplam 30 hasta dahil edilmiştir.

#### **3.1. Çalışma Şeması**

Çalışma grubu 2010 ACR/EULAR (Amerikan Romatoloji Birliği/Avrupa Romatoloji Birliği) Romatoid Artrit sınıflandırma kriterlerine göre tanı almış 12 RA ve ASAS (ASAS-The Assessment of Spondyloarthritis International Society) kriterlerine göre tanı almış 18 AS hastasından oluşturuldu. Hastaların bazal demografik özellikleri ile birlikte hastalık karakteristikleri, semptom süreleri, hastalık süreleri, ekstraartiküler bulguları, RF ya da Anti-CCP, ANA, ENA serolojileri, HLA B27 durumu kaydedildi. Hastaların muayene esnasında ve daha önce aldıkları tedavileri kaydedildi. Komorbiditeler, kardiyovasküler risk faktörleri (DM, HT, HL, sigara, obezite vs.), vücut kitle indeksleri ve aile öyküsü kaydedildi. İlk değerlendirmede kardiyovasküler hastalıklar için semptom sorgulaması yapıldı ve NYHA fonksiyonel sınıfı kaydedildi. Hastaların ilk değerlendirmede 10 yıllık fatal kardiyovasküler hastalık riski "SCORE kardiyovasküler risk hesaplaması" ile belirlendi. RA hastalarının, hastalık aktivite durumları DAS28 skoru, AS hastalarının ise BASDAI ile belirlendi. Disabilite HAQ ve BASFI ile değerlendirildi. Hastaların RA ve AS için aldıkları tedaviler (DMARD ve biyolojik tedaviler), süreleri, dozları (özellikle kortikosteroid dozu ve süresi) ve kaydedildi. Laboratuvar incelemelerinden kolesterol düzeyleri (LDL, HDL, TG ve total kolesterol), ProBNP, akut faz reaktanları (ESH ve CRP) kaydedildi. Hastalara kardiyak sistolik ya da diyastolik disfonksiyonu ve myokardiyal fibrozisi saptamak

amacıyla tecrübeli bir kardiyolog tarafından standart EKO ve speckle tracking ekokardiyografi yapıldı. Elektrokardiyografik incelemede PR, QT mesafesi ve kalp hızı değerlendirildi. İlk değerlendirmeden 6 ay sonra hastalar yeniden standart EKO, speckle tracking ekokardiyografi ve EKG ile değerlendirildi. Bu 6 ay içinde varsa yeni gelişen semptomlar, kardiyovasküler olay, kalp yetmezliği ya da kardiyovasküler risk faktörleri kaydedildi. Hastaların anti-TNF yanıtları RA grubu için DAS 28’ deki düşüş baz alınarak hesaplanan EULAR remisyon kriteri, AS grubunda ise ASAS 40 kriterlerine göre değerlendirildi. Bazal laboratuvar incelemeler, DAS 28 ve BASDAI skor hesaplamaları 6. ayda tekrar edildi. NYHA fonksiyonel sınıflandırma yapılmış ve HAQ ve BASFI skorları 6. ayda da hesaplandı.

## **3.2. Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi**

### **3.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklara Ait Semptomların Sorgulanması**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara kardiyovasküler hastalıklara ait semptom sorgulaması yapıldı. NYHA fonksiyonel sınıflaması değerlendirildi.

### **3.2.2. Elektrokardiyografi**

Bazal EKG çekilerek ritim, QT aralığı, PR aralığı ve kalp hızı değerlendirildi. Hastaların EKG’leri “Nihon Kohden, Cardioflex, Japonya” 12 kanallı EKG cihazı kullanılarak elde edildi. EKG çekimleri hastalar sırt üstü yatar pozisyonda 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyonla yapıldı. Kayıt sırasında hastaların normal nefes alıp vermelerine izin verilirken öksürme veya konuşmalarına izin verilmedi. Yetersiz kalitedeki çekimler tekrarlandı. EKG kayıtlarının üzerine sadece kayıt numarası yazılmış olup hasta ismi veya kliniği ile ilgili bilgi verilmedi.

### **3.2.3. Ekokardiyografi**

Transtorasik ekokardiyografik değerlendirme

#### **2D ve doppler ekokardiyografi:**

TTE değerlendirilmesi Vivid 7 (GE, Vingmed Ultrasound As, Horten Norway) transtorasik ekokardiyografi cihazında hastanın sol dekubit pozisyonunda yapıldı. Veri toplama işlemi 3.5 MHz erişkin prob kullanılarak parasternal ve apikal (parasternal uzun, kısa aks: bazal, midventriküler ve apikal seviye, 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluk) görüntülerde 16 cm derinlikte yapıldı. Standart M-mod, 2D ve renkli akım TDI görüntüleri hastanın nefes tutması sırasında 3 ardışık atım boyunca kaydedildi ve ileri analiz yapılabilmesi için başka bir ortama aktarıldı (EchoPAC 6.1; GE Vingmed Ultrasound AS, Horten Norway). Gain ayarları, filtreler ve nabız tekrarlama frekansları renk doygunluğunu optimize etmek için ayarlandı. Renkli akım TDI görüntüler için renkli doppler frame tarama hızı 100-140Hz, gri skala görüntüler için de frame hızı 44-82 frames/sn olarak ayarlandı. Parasternal uzun aks görüntülemeye M-mod ekokardiyografi kullanılarak sol ventrikül end-diyastolik çap, sol ventrikül end-sistolik çap, interventriküler septum çapı, arka duvar çapı ve ejeksiyon fraksiyonu (teichos) hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntülemeye pulse-waved doppler ve tissue doppler kullanılarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi.

#### **Speckle tracking ekokardiyografi:**

Sol ventrikül STE analizi EchoPAC 6.1; GE Vingmed Ultrasound AS, Horton Norway programı kullanılarak yapıldı. Optimal görüntü için frame hızı 55-90/sn olacak şekilde ayarlandı. Longitudinal strain ve strain rate analizinde apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntüleri kullanıldı. Kayıtların end sistolik fazında endokardiyal kavite (minimum kavite alanı) tarandı ve tüm endokardiyal segmentler ve epikarda yakın ikinci konsantrik daire otomatik olarak oluşturuldu. STE verileri kardiyak döngü üzerinde beneklerin hareketinin otomatik olarak analiz edilmesiyle hesaplandı. Ortalama strain değeri parasternal kısa aks, apikal uzun aks, apikal 4 ve 2 boşluk

görüntülerde elde edilen 6 segment end-sistolik strain değerleri toplanıp altıya bölünmesiyle hesaplandı. Global longitudinal strain değeri apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntülerin her birinden 6 almakla toplam 18 miyokard segmentinden sistolik zirve strain değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi.

### **3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

#### **Çalışma grubu**

##### **Romatoid Artrit**

- a) 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerini karşılayan 18 yaş üzerindeki RA hastaları
- b) Daha önce biyolojik tedavi (Anti-TNF, abatasept, ritüksimab) almamış ve yeni anti-TNF tedavi başlanan RA hastaları

##### **Ankilozan Spondilit**

- a) ASAS kriterlerini karşılayan 18 yaş üzeri AS hastaları
- b) Daha önce biyolojik tedavi (Anti-TNF) almamış ve yeni anti TNF başlanan AS hastaları

### **3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

İskemik kalp hastalığı olanlar

Kalp yetmezliği olanlar

Kalp kapak hastalığı olanlar

Kronik karaciğer, akciğer, renal hastalığı olanlar

Çalışma döneminde aktif malignitesi olan ya da kardiyak depresan başka ilaç kullanımını olan hastalar

### 3.5 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired samples t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p<0,01$  ve  $p<0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde 30 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların %60,0'ı (n=18) erkek, %40,0'ı (n=12) ise kadındı. Hastaların yaşları 21 ile 62 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 40,50±11,83 yıldır.

**Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı**

(n=30)		Min-Mak	Ort±ss
<b>Yaş</b>		21-62	40,50±11,83
<b>Hastalık süresi</b>		1-24	5,85±6,32
<b>Sigara kullanımı (paket/yıl)</b>		1-40	13,50±13,67
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	18	60,0
	Kadın	12	40,0
<b>Tanı</b>	RA	12	40,0
	<i>Deformite disabilite</i>	2	16,7
	AS	18	60,0
	<i>Aksiyal tutulum</i>	17	94,4
	<i>Periferik artrit</i>	8	44,4
	<i>Entezopati</i>	1	5,6
<b>TNF yanıtı</b>	Yanıt Yok	7	23,3
	Yanıt Var	23	76,7
<b>Anti-TNF yanıtı</b>	INF	4	13,3
	ADA	17	56,7
	ETA	6	20,0
	GOLI	3	10,0
<b>Sigara geçmişi</b>		14	46,7
<b>Aktif sigara kullanımı</b>		8	26,7
<b>HT</b>		3	10,0
<b>DM</b>		3	10,0
<b>HL</b>		1	3,3
<b>Ekstraartikular tutulum</b>		2	6,7
	<i>Uveit</i>	1	50,0
	<i>Keratokonjunktivitis sicca</i>	1	50,0

Hastaların hastalık süreleri 1 ile 24 yıl arasında değişmekte olup ortalama 58,5±6,32 yıldır.

Hastaların %40,0'ına (n=12) RA, %60,0'ına (n=18) ise AS tanısı konmuştur. AS tanısı alan hastaların %94,4'ünde (n=17) aksiyal tutulum, %44,4'ünde (n=8) periferik artrit, %5,6'sında (n=1) entezopati olduğu saptanmıştır.

Hastaların %23,3'ünün (n=7) TNF yanıtı alınmamış iken, %76,7'sinin (n=23) yanıt alınmıştır.

Hastaların %13,3'ü (n=4) anti-TNF olarak INF, %56,7'si (n=17) ADA, %20,0'si (n=6) ETA, %10,0'u (n=3) ise GOLİ kullanmıştır.

Hastaların kronik hastalık dağılımı, sigara öyküsü ve ekstraartikuler tutulumları Tablo 1' de verilmiştir.

**Tablo 2: İlaçların dağılımı**

	0.hafta	
	n	%
<b>MTX kullanımı</b>	19	63,3
<b>Diğer DMARD kullanımı</b>	24	80,0
<b>Steroid kullanımı</b>	17	56,7
	<b>Min-Mak</b>	<b>Ort±ss</b>
<b>Steroid dozu (mg)</b>	4-12	5,94±2,32

ss: standart sapma

Hastaların %63,3'ünün (n=19) MTX kullandığı, %80,0'inin (n=24) diğer DMARD'lardan birini kullandığı saptandı. Hastaların %56,7'si (n=17) steroid kullandığı saptandı (Tablo 2).

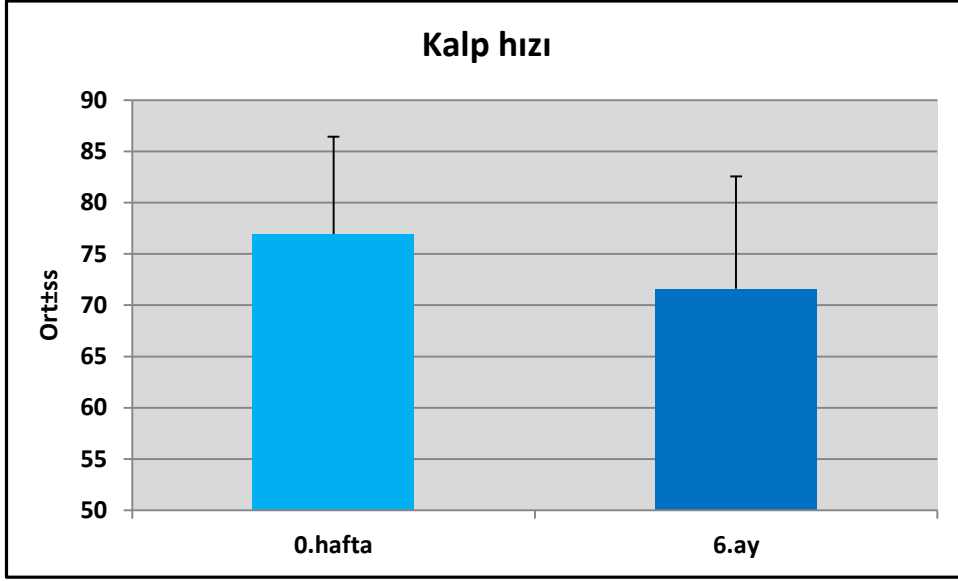
**Tablo 3: Tanımlayıcı özelliklerin değerlendirmeleri**

(n=30)	0.hafta		6.ay		<sup>a</sup> p
	Min-Mak	Ort±ss	Min-Mak	Ort±ss	
<b>BMI</b>	18,00-43,30	26,87±5,84	18,00-43,30	26,94±5,60	<b>0,692</b>
<b>Sistolik</b>	80,00- 140,00	121,20±13,16	80,00- 160,00	119,20±12,82	<b>0,366</b>
<b>Diastolik</b>	60,00-95,00	78,80±8,55	60,00- 100,00	78,30±7,54	<b>0,769</b>
<b>Kalp hızı</b>	61,00-96,00	76,93±9,50	47,00- 104,00	71,60±10,97	<b>0,005**</b>

<sup>a</sup>Paired samples t test

\*\*p&lt;0,01

Hastaların 0.hafta **BMI** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,07±1,00 birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05). Hastaların 0.hafta **sistolik kan basıncı** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 2,00±11,92 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05). Hastaların 0.hafta **diastolik kan basıncı** değerlerine göre 6. ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,50±9,23 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05). Hastaların 0. hafta **kalp hızı** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 5,33±9,60 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p:0,005; p<0,01) (Tablo 3).



Şekil 1: 0.hafta ve 6.ayda kalp hızı değerleri dağılımı

Tablo 4: HAQ, DAS 28, BASDAI ve BASFİ değerlendirmeleri

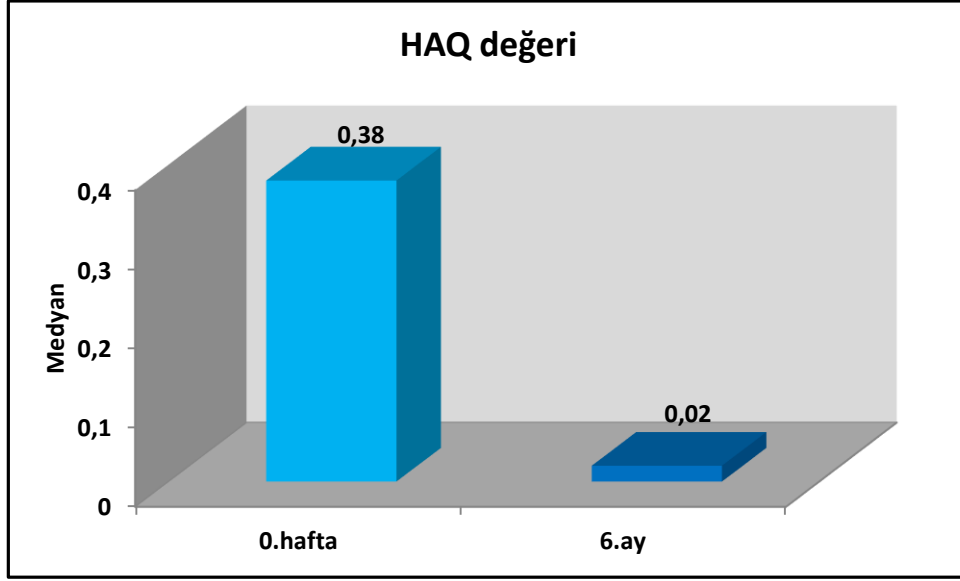
	0.hafta		6.ay		<sup>b</sup> p
	Min-Mak	Ort±ss; (medyan)	Min-Mak	Ort±ss; (medyan)	
<b>HAQ</b> (n=30)	0,00-2,00	0,55±0,56 (0,38)	0,00-1,09	0,17±0,30 (0,02)	<b>0,001**</b>
<b>DAS28</b> (n=12)	3,67-7,18	4,99±1,06 (4,81)	1,12-3,00	2,24±0,62 (2,54)	<b>0,002**</b>
<b>BASDAI</b> (n=18)	0,60-8,50	4,92±2,09 (5,30)	0,00-6,70	2,09±2,52 (0,80)	<b>0,002**</b>
<b>BASFİ</b> (n=18)	0,00-82,00	23,50±25,21 (15,00)	0,00-56,00	12,67±19,33 (1,00)	<b>0,028*</b>

<sup>b</sup>Wilcoxon signed ranks test

\*p<0,05

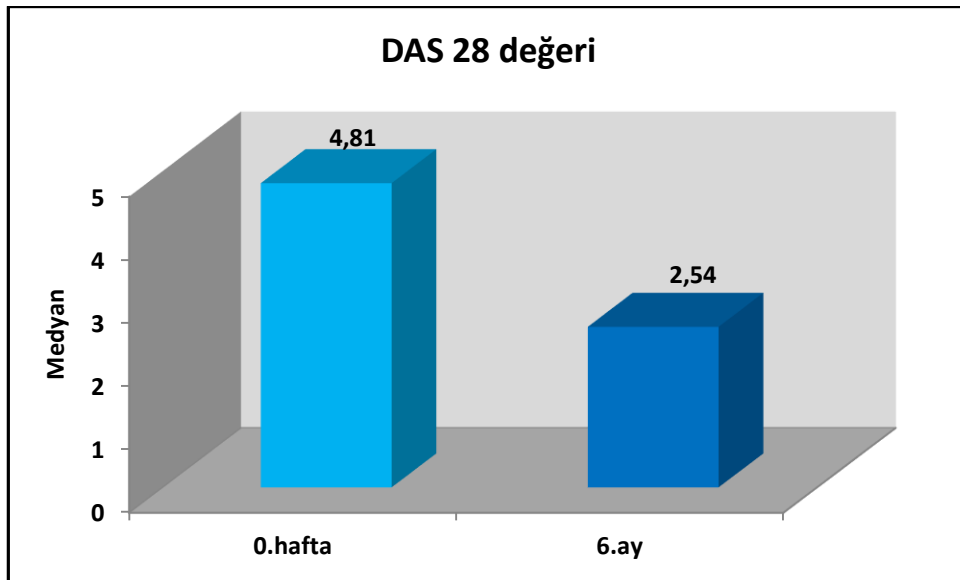
\*\*p<0,01

Hastaların 0.hafta **HAQ** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,38±0,57 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p:0,001; p<0,01).



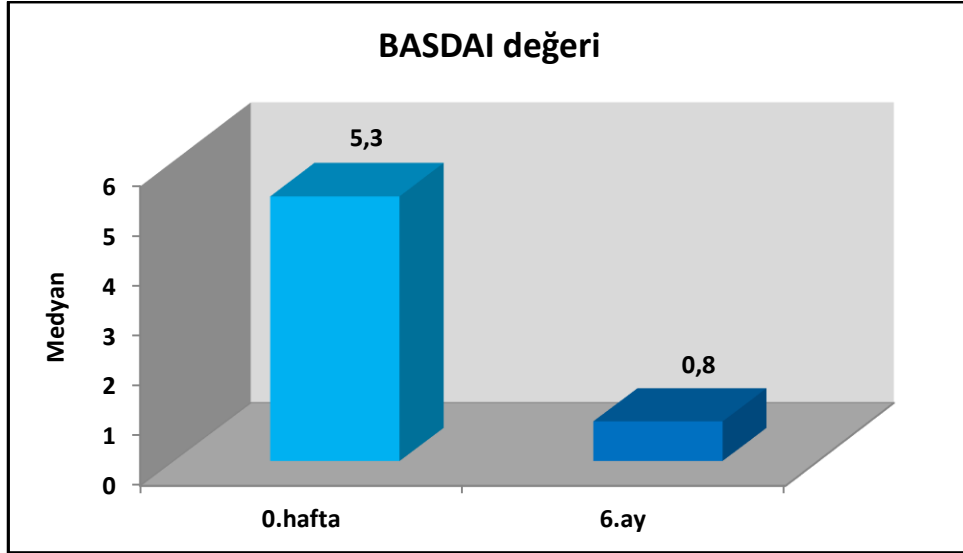
Şekil 2. 0.hafta ve 6.ayda HAQ değerleri dağılımı

Hastaların 0.hafta **DAS28** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $2,75 \pm 1,43$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p:0,002$ ;  $p<0,01$ ).



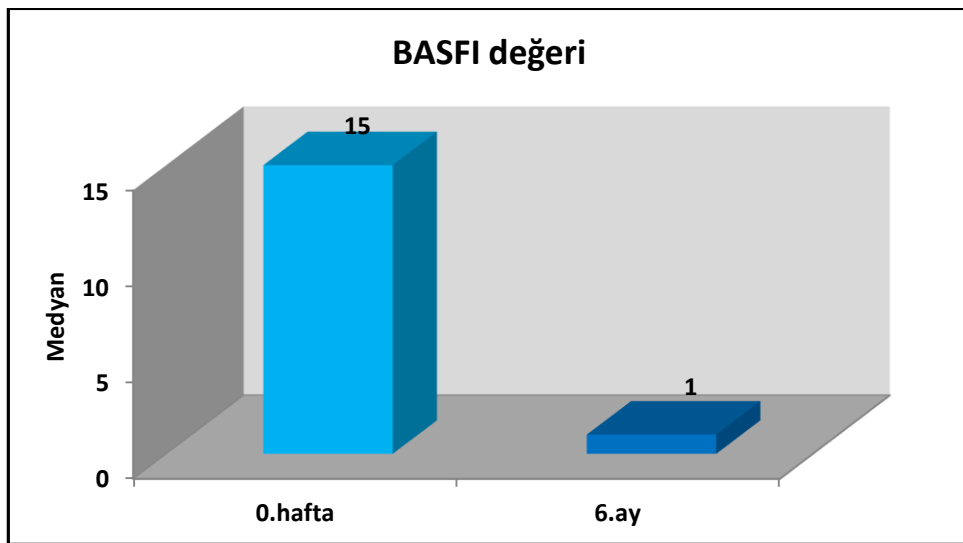
Şekil 3. 0.hafta ve 6.ayda DAS 28 değerleri dağılımı

Hastaların 0.hafta **BASDAI** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $2,83 \pm 3,01$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p:0,002$ ;  $p<0,01$ ).



Şekil 4. 0.hafta ve 6.ayda BASDAI değerleri dağılımı

Hastaların 0.hafta **BASFI** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $10,83 \pm 18,29$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p:0,028$ ;  $p<0,05$ ).



Şekil 5. 0.hafta ve 6.ayda BASFI değerleri dağılımı

**Tablo 5: Biyokimyasal değişkenlerin değerlendirmeleri**

(n=30)	0.hafta		6.ay		p
	Min-Mak	Ort±ss; (medyan)	Min-Mak	Ort±ss; (medyan)	
<b>LDL</b>	22,00- 158,00	100,30±30,37	24,00- 162,00	103,73±33,72	<sup>a</sup> <b>0,263</b>
<b>HDL</b>	22,00-85,00	48,57±16,00	28,00-82,00	48,63±13,57	<sup>a</sup> <b>0,965</b>
<b>TG</b>	43,00- 432,00	126,40±85,16 (97,00)	26,00- 263,00	112,57±60,95 (104,50)	<sup>b</sup> <b>0,261</b>
<b>TG/HDL</b>	0,62-16,00	3,28±3,55 (2,26)	0,64-9,39	2,66±2,05 (2,01)	<sup>b</sup> <b>0,199</b>
<b>ESR (n=29)</b>	2,00-96,00	32,33±25,83 (29,00)	1,00-48,00	11,07±12,05 (7,00)	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>
<b>CRP</b>	0,10-128,00	20,15±27,46 (15,05)	0,20-78,90	12,52±21,25 (4,15)	<sup>b</sup> <b>0,021*</b>

<sup>a</sup>Paired samples t test      <sup>b</sup>Wilcoxon signed ranks test      \*p<0,05      \*\*p<0,01

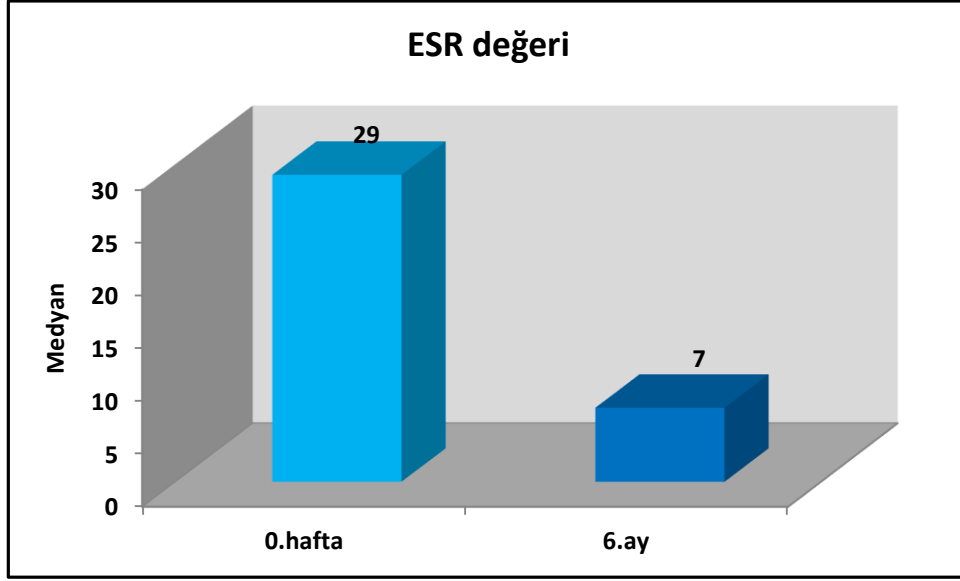
Hastaların 0.hafta **LDL** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 3,43±16,46 birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **HDL** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,07±8,16 birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **TG** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 13,83±55,27 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

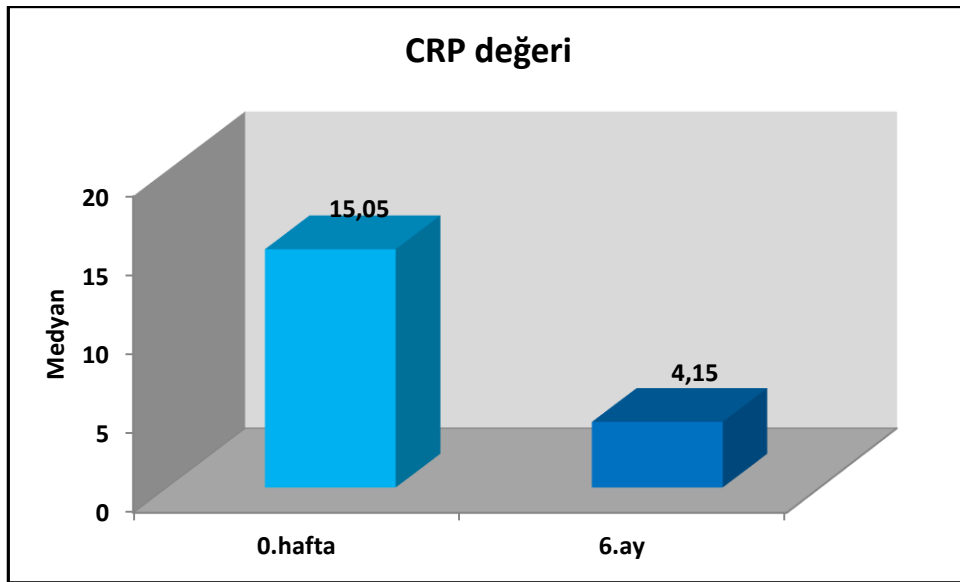
Hastaların 0.hafta **TG/HDL** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,62±2,16 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **ESR** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 21,76±25,22 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p:0,001; p<0,01).



Şekil 6. 0.hafta ve 6.ayda ESR değerleri dağılımı

Hastaların 0.hafta **CRP** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $7,63 \pm 25,92$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p:0,021$ ;  $p < 0,05$ ).



Şekil 7. 0.hafta ve 6.ayda CRP değerleri dağılımı

**Tablo 6: Pro BNP, QT ve PR mesafesi değerlendirmeleri**

(n=30)	0.hafta		6.ay		<i>p</i>
	Min-Mak	Ort±ss; (medyan)	Min-Mak	Ort±ss; (medyan)	
<b>ProBNP</b> (n=27)	10,00- 198,00	59,07±46,15 (45,00)	5,00-197,00	54,44±45,44 (38,00)	<sup>b</sup> <b>0,132</b>
<b>QT</b> <b>mesafesi</b>	365,00- 440,00	398,73±18,02	365,00- 446,00	397,97±17,59	<sup>a</sup> <b>0,826</b>
<b>PR mesafesi</b>	120,00- 198,00	146,53±16,95	122,00- 168,00	146,10±12,30	<sup>a</sup> <b>0,866</b>

<sup>a</sup>Paired samples t test      <sup>b</sup>Wilcoxon signed ranks test

Hastaların 0.hafta **ProBNP** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 7,23±47,89 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **QT mesafesi** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,77±18,88 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **PR mesafesi** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,43±13,98 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

**Tablo 7: Standart EKO değişkenlerinin değerlendirmeleri**

(n=30)	0.hafta		6.ay		<sup>a</sup> p
	Min-Mak	Ort±ss	Min-Mak	Ort±ss	
<b>LVEDD</b>	34,00-57,00	45,97±3,94	39,00-57,00	44,97±4,37	<b>0,112</b>
<b>LVESD</b>	39,00-57,00	28,87±4,09	23,00-38,00	28,00±3,35	<b>0,171</b>
<b>IVS</b>	7,00-14,00	9,97±1,45	6,00-13,00	9,87±1,61	<b>0,610</b>
<b>PW</b>	7,00-14,00	9,73±1,51	6,00-13,00	9,23±1,45	<b>0,045*</b>
<b>LA</b>	24,00-41,00	34,17±4,27	24,00-42,00	34,37±4,94	<b>0,724</b>
<b>AO</b>	21,00-36,00	28,90±3,74	23,00-38,00	29,47±3,70	<b>0,190</b>
<b>LAA</b>	10,00-25,00	15,53±3,35	11,00-20,00	15,40±2,36	<b>0,827</b>
<b>RAA</b>	10,00-24,00	13,90±2,88	10,00-17,00	13,50±2,33	<b>0,423</b>
<b>SPAB</b>	10,00-42,00	21,23±7,82	10,00-37,00	18,80±6,73	<b>0,201</b>
<b>EF</b>	51,00-75,00	64,37±6,69	55,00-75,00	64,00±4,27	<b>0,722</b>
<b>E</b>	0,41-1,20	0,79±0,19	0,40-1,20	0,77±0,21	<b>0,453</b>
<b>A</b>	0,44-1,10	0,66±0,16	0,40-1,00	0,64±0,15	<b>0,563</b>
<b>DT</b>	128,00-287,00	200,30±40,58	132,00-334,00	201,47±46,29	<b>0,909</b>
<b>LVE</b>	6,00-22,00	14,37±4,54	3,00-23,00	13,30±4,89	<b>0,061</b>
<b>LVMPI</b>	0,24-0,56	0,35±0,09	0,23-0,53	0,39±0,08	<b>0,137</b>
<b>E/E</b>	3,32-18,00	6,03±2,71	3,53-20,00	6,50±3,22	<b>0,155</b>
<b>AV</b>	0,91-1,65	1,22±0,22	0,86-1,60	1,18±0,19	<b>0,343</b>

<sup>a</sup>Paired samples t test

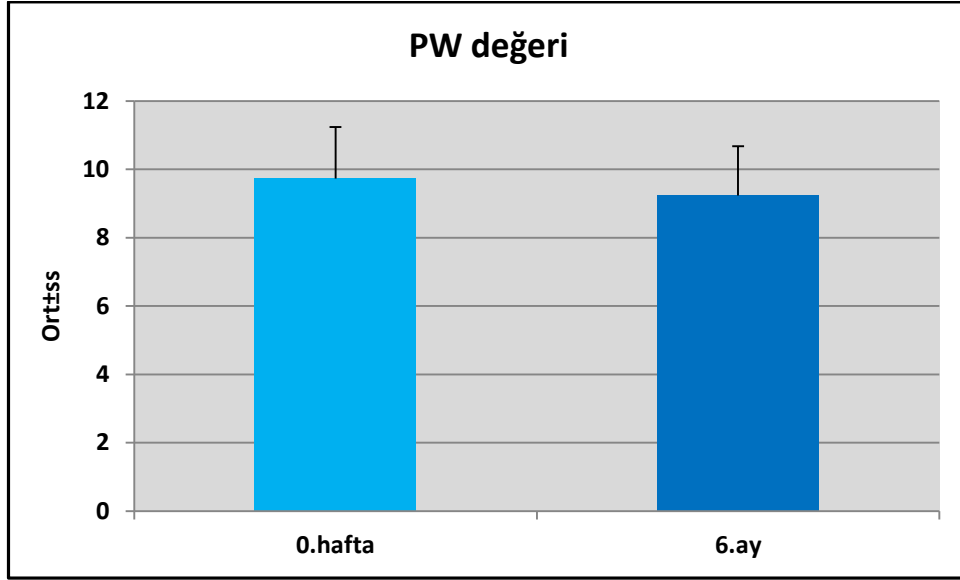
\*p&lt;0,05

Hastaların 0.hafta **LVEDD (sol ventrikül diastol çapı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 1,00±3,34 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **LVESD (sol ventrikül sistol çapı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,87±3,38 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **IVS (intreventriküler septum çapı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama 0,10±1,06 birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).

Hastaların 0.hafta **PW (arka duvar çapı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,50\pm 1,31$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p:0,045$ ;  $p<0,05$ ).



**Şekil 8.** 0.hafta ve 6.ayda PW değerleri dağılımı

Hastaların 0.hafta **LA (sol atrium çapı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,20\pm 3,07$  birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **AO (aort kökü çapı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,57\pm 2,31$  birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **LAA (sol atrium alanı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,13\pm 3,32$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **RAA (sağ atrium alanı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,40\pm 2,70$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **SPAB (sistolik pulmoner arter basıncı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $2,43\pm 10,18$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **EF (enjeksiyon fraksiyonu)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,37\pm 5,59$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **E (mitral E hızı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,02\pm 0,17$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **A (mitral A hızı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,02\pm 0,15$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **DT (deselerasyon zamanı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $1,17\pm 55,58$  birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **LVE (mitral lateral annulus E hızı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $1,07\pm 2,99$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **LVMPI (sol ventrikül miyokard performans indeksi)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,03\pm 0,13$  birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **E/E (diastolik disfonksiyon parametresi)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,47\pm 1,76$  birimlik artış yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **AV (aort hızı)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,03\pm 0,18$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

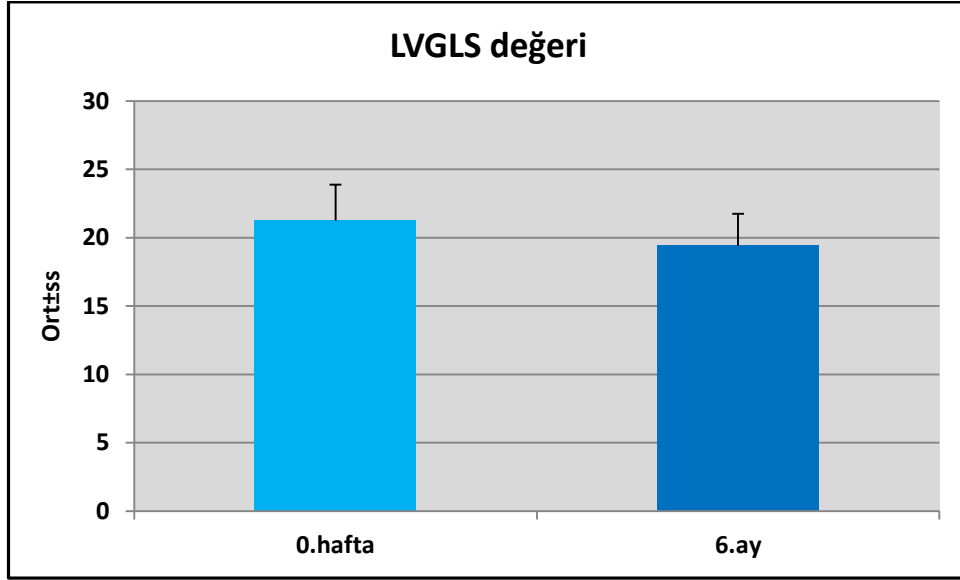
**Tablo 8: Strain EKO parametrelerinin değerlendirmeleri**

(n=30)	0.hafta		6.ay		<sup>a</sup> p
	Min-Mak	Ort±ss	Min-Mak	Ort±ss	
<b>LVGLS</b>	17,10-28,70	21,24±2,64	16,40-25,10	19,41±2,35	<b>0,001**</b>
<b>LARES</b>	21,80-63,80	43,36±10,24	22,70-60,30	41,07±10,89	<b>0,302</b>
<b>LACON</b>	11,50-29,40	18,78±4,68	11,80-32,80	18,52±5,23	<b>0,820</b>

<sup>a</sup>Paired samples t test

\*\* $p<0,01$

Hastaların 0.hafta **LVGLS (sol ventrikül global longitudinal strain)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $1,83\pm 2,58$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p:0,045$ ;  $p<0,05$ ).



Şekil 9. 0.hafta ve 6.ayda LVGLS değerleri dağılımı

Hastaların 0.hafta **LA-RES (sol atrium rezervuar fonksiyonu)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $2,29\pm 11,94$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta **LA-CON (sol atrium conduit fonksiyonu)** değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen ortalama  $0,26\pm 6,28$  birimlik düşüş yönündeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9: Mitral Yetmezlik ve Tricuspid Yetmezlik Oranlarının Değerlendirilmesi**

	0.hafta		6.ay		<sup>d</sup> p
	n	%	n	%	
<b>AORT</b>	0	0,0	0	0,0	-
<b>MIT</b>	5	16,7	5	16,7	1,000
<b>TRI</b>	8	26,7	8	26,7	1,000

<sup>d</sup>McNemar test

Hastaların 0. Hafta ve 6. Ayda gözlenen mitral yetmezlik ve tricuspid yetmezlik oranları Tablo 9’ da gösterilmiştir.

**Tablo 10: TNF yanıtına göre değerlendirmeler**

		TNF yanıtı		‘p
		Negatif (n=7)	Pozitif (n=23)	
		Ort±ss (medyan)	Ort±ss (medyan)	
<b>CRP</b>	0.hafta	13,03±8,25 (14,10)	22,32±30,89 (17,40)	<b>0,806</b>
	6.ay	13,58±27,17 (3,80)	12,20±19,83 (4,50)	<b>0,589</b>
	<i>Fark</i>	<i>0,55±21,93 (-5,50)</i>	<i>-10,12±26,95 (-3,50)</i>	<b>0,825</b>
<b>ESR</b>	0.hafta	26,43±25,06 (26,00)	34,13±26,34 (29,00)	<b>0,404</b>
	6.ay	10,86±14,47 (4,00)	11,14±11,56 (7,50)	<b>0,608</b>
	<i>Fark</i>	<i>-15,57±14,99 (-14,00)</i>	<i>-23,73±27,69 (-19,50)</i>	<b>0,702</b>
<b>LVGLS</b>	0.hafta	20,86±2,13 (21,60)	21,36±2,81 (21,30)	<b>0,628</b>
	6.ay	18,91±2,35 (18,50)	19,56±2,37 (18,60)	<b>0,461</b>
	<i>Fark</i>	<i>-1,94±3,09 (-3,00)</i>	<i>-1,80±2,48 (-2,30)</i>	<b>0,961</b>
<b>HDL</b>	0.hafta	48,86±20,26 (45,00)	48,48±15,01 (46,00)	<b>0,787</b>
	6.ay	52,71±17,72 (51,00)	47,39±12,25 (47,00)	<b>0,659</b>
	<i>Fark</i>	<i>3,86±3,93 (6,00)</i>	<i>-1,09±8,81 (1,00)</i>	<b>0,175</b>
<b>LDL</b>	0.hafta	111,00±43,61 (118,00)	97,04±25,49 (101,00)	<b>0,128</b>
	6.ay	112,57±44,58 (126,00)	101,04±30,40 (92,00)	<b>0,230</b>
	<i>Fark</i>	<i>1,57±13,05 (2,00)</i>	<i>4,00±17,59 (0,00)</i>	<b>0,844</b>
<b>TG</b>	0.hafta	172,43±124,20 (153,00)	112,39±66,88 (92,00)	<b>0,135</b>
	6.ay	111,00±56,27 (109,00)	113,04±63,50 (97,00)	<b>0,713</b>
	<i>Fark</i>	<i>-61,43±78,56 (-30,00)</i>	<i>0,65±37,45 (1,00)</i>	<b>0,009**</b>

<sup>c</sup>Mann Whitney U test

\*\*p<0,01

TNF yanıtına göre 0.hafta, 6.ay **CRP** değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

TNF yanıtına göre 0.hafta, 6.ay **ESR** değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

TNF yanıtına göre 0.hafta, 6.ay **LVGLS** değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

TNF yanıtına göre 0.hafta, 6.ay **HDL** değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

TNF yanıtına göre 0.hafta, 6.ay **LDL** değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

TNF yanıtına göre 0.hafta, 6.ay **TG** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). TNF yanıtı pozitif olan hastalarda 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen ortalama  $61,43\pm 78,56$  birimlik düşüş yönündeki değişimin, TNF yanıtı negatif olanlarda gözlenen ortalama  $0,65\pm 37,45$  birimlik artış yönündeki değişimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptandı ( $p:0,009$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo 11: LVGLS değeri ile CRP ve ESR değerleri ilişkisi**

	LVGLS					
	0.hafta		6.ay		Değişim (fark)	
	<sup>e</sup> r	p	<sup>e</sup> r	p	<sup>e</sup> r	p
<b>CRP</b>	-0,318	<b>0,087</b>	-0,048	<b>0,801</b>	-0,211	<b>0,263</b>
<b>ESR</b>	-0,159	<b>0,401</b>	0,045	<b>0,816</b>	-0,160	<b>0,408</b>

<sup>e</sup>r: Spearman korelasyon katsayısı

Hastaların 0.hafta LVGLS değerleri ile 0.hafta CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte negatif yönde %31,8 düzeyinde ilişki olduğu saptanırken ( $r:-0,318$ ;  $p:0,087$ ;  $p>0,05$ ), 6.ay ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişimler bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların 0.hafta LVGLS değerleri ile 0.hafta CRP değerleri, 6.ay LVGLS değerleri ile 6.ay CRP değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen LVGLS değişimi ile aynı dönemde gözlenen ESR değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12: Tanıya göre değerlendirmeler**

		Tanı		<i>p</i>
		RA (n=12)	AS (n=18)	
		Ort±ss (medyan)	Ort±ss (medyan)	
<b>LVGLS</b>	0.hafta	21,53±2,30 (21,70)	21,06±2,89 (21,40)	<sup>c</sup> <b>0,299</b>
	6.ay	19,46±2,45 (19,30)	19,37±2,34 (18,55)	<sup>c</sup> <b>0,799</b>
	<i>Fark</i>	-2,07±2,82 (-2,25)	-1,68±2,47 (-2,65)	<sup>c</sup> <b>0,703</b>
<sup>c</sup> Mann Whitney U test		<sup>f</sup> Fisher exact test	* <i>p</i> <0,05	

Tanıya göre 0.hafta, 6.ay **LVGLS** değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*>0,05).

**Tablo 13: Steroid alımına göre LVGLS değerine ilişkin değerlendirmeler**

		Steroid alımı		<sup>c</sup> <i>p</i>
		Yok (n=21)	Var (n=9)	
		Ort±ss (medyan)	Ort±ss (medyan)	
<b>LVGLS</b>	0.hafta	20,84±3,29 (19,80)	21,55±2,07 (21,50)	<b>0,511</b>
	6.ay	19,82±2,47 (19,20)	19,09±2,27 (18,60)	<b>0,441</b>
	<i>Fark</i>	-1,02±2,53 (0,30)	-2,46±2,51 (-2,70)	<b>0,511</b>
<sup>c</sup> Mann Whitney U test				

Steroid alımına göre 0.hafta, 6.ay **LVGLS** değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*>0,05).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Marmara Üniversitesi Romatoloji Kliniği'nde takip edilen ve daha önce biyolojik tedavi almamış toplam 30RA ve AS hastasının anti TNF tedavi öncesi ve sonrası 6. ayda standart EKO ve speckle-tracking EKO ile kardiyak sistolik, diyastolik fonksiyon ile myokardiyal fibrozis ve myokardiyal disfonksiyonlarını saptayarak fibrozis ve kalp yetmezliği ile ilişkili klinik, serolojik, inflamatuvar ve EKG belirteçleri değerlendirilmiştir. Böylece anti-TNF ajanların RA ve AS de kardiyak fonksiyon üzerine 6 aylık dönemde etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

RA ve AS hastalarında artmış KVH riski multifaktoriyal olarak kabul edilse de önemli bir oranın sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. TNF gibi sitokinlerin kronik olarak yükselmesi endotel disfonksiyonu, sekonder dislipidemi, ve koagülasyon kaskad aktivasyonunu içeren ateroskleroz sürecini akselere eden damarsal yapılarda değişikliğe neden olur (102). Bu nedenle TNF inhibisyonunun ateroskleroz ve KVH gelişimini azalttığı tahmin edilmektedir. Otoimmün hastalıklardaki kötü sonuçlar nedeniyle hastaların erken dönemde tanı alması uzun dönem prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

Yapılan birçok çalışmada anti-TNF grubu ilaç tedavisinin lipid profili üzerine etkisi araştırılmıştır. Mathieu ve arkadaşlarının 34 AS hastasında 14 haftalık yaptığı çalışmada anti-TNF tedavisi alan hastalarda total ve HDL kolesterol değerlerinde artış saptanmış ancak bu değişimin gelecek kardiyovasküler olay için risk faktörü olan aterojenik indeksi etkilemediği görülmüştür. Hastaların TG ve LDL değerlerinde de herhangi bir değişiklik olmamıştır(118, 119). 60 hasta (24 RA, 26 AS) ile 24 haftalık yapılan çalışmada infliksimab tedavisi alan hastalarda serum HDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerinde artış ile aterojenik indeksde 1 aylık tedavi sonrası azalma saptanmıştır (120). Başka bir çalışmada ise AS hastalarında hastalık aktivitesindeki artışın lipid düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğu raporlanmıştır. ESR' deki 1 saat sonundaki 30 mm' lik artış total kolesteroldeki %6 ve HDL' deki %11 azalmayla ilişkili bulunmuştur. Total kolesterole kıyasla HDL kolesteroldeki 2 kat azalma daha aterojenik bir lipid profiline neden olmaktadır

(121). Kiortsis ve arkadaşlarının 52 hastada (50 RA 32 AS) 6 ay süre ile yaptığı çalışmada infliksimab tedavisinin lipid profili üzerine nötral bir etkisi olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni olarak da TG ve total kolesterol düzeyleri anlamlı oranda artmasına rağmen LDL ve HDL kolesterol yanısıra total kolesterol/HDL ve TG/HDL oranlarında önemli değişiklik saptanmamasıdır (122). Cauza ve arkadaşlarının 15 hasta (7 RA 8 PSA) ile 6 haftalık yaptığı çalışmada infliksimab tedavisi sonrası hastaların TG düzeylerinde artışla birlikte HDL değerlerinde düşme saptanmıştır. Total ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (123). Bu çalışmalar TNF blokajının kısa süreli etkilerini gösterirken Popa ve arkadaşları RA hastalarında uzun dönem (6 ay-1 yıl) infliksimab tedavisinin kısa dönem tedaviden farklı olarak total kolesterol ve LDL değerinde artışa neden olduğunu saptamıştır (112). Popa ve arkadaşları RA hastalarında 6 aylık anti-TNF tedavisinin HDL nin antioksidatif kapasitesine etkisini araştırmıştır ve plazma HDL konsantrasyonunda 6 ay sonra herhangi bir değişiklik saptanmasa da HDL total antioksidatif kapasitesinde önemli bir iyileşme saptanmıştır. Bu çalışma anti-TNF tedavisinin kardiyovasküler mortalitedeki protektif etkisine katkı sağlamıştır (123).

Bizim yaptığımız prospektif çalışmada Mathieu ve arkadaşları ile Popa ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde hastaların 0.hafta HDL değerlerine göre 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış saptanmıştır. Popa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hariç diğer çalışmaların aksine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 0.hafta LDL değerlerine göre 6.ay değerlerinde artış ve 0.hafta TG değerlerine göre 6.ay değerlerinde düşüklük saptanmıştır. Hastaların TNF yanıtına göre lipid düzeyleri değerlendirildiğinde TNF nin 6.ayında tedavi yanıtı alınan hastalarda HDL, LDL, TG değerleri ve bu değerlerde gözlenen değişimde 0.haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Anti-TNF grubu ilaçların kalp yetmezliğine neden olup olmadığını anlamak adına standart EKO ile yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda ortak bir sonuç elde edilememiş olup konuyla ilgili uzun dönem takipli ve yeterli hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Kotyla ve arkadaşlarının 23 RA hastasında yaptığı çalışmada hastaların 12 ay anti-TNF tedavisi sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış saptanmıştır (124). Bragagni ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada kardiyak patolojisi olmayan 9 RA hastasında infliksimab infuzyonunun hemen sonrasında sistolik fonksiyonda düşüklük saptanmıştır (125). Curtis ve arkadaşlarının yaptığı 4018 RA ve Chron hastası 18 ay takip edilmiş ve çalışmada TNF alfa antagonisti alan hastalar ile olmayanlar arasında kalp yetmezliği gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (126, 127). Wolfe ve arkadaşları 13.171 RA hastasıyla yaptığı çalışmada kalp yetmezliğinin anti-TNF alan grupta daha az sıklıkla görüldüğünü saptamıştır (128). Bu çalışmaya benzer şekilde Cole ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada anti-TNF alan hastaların kontrol grubuna göre daha az mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır (129). Benzer çalışmalar diğerleriyle ispat edilmiştir ve bu durum aynı zamanda Cochrane Database systemic review metaanalizinde desteklenmiştir. Biyolojik ajanlar ve diğer tedavi opsiyonları karşılaştırıldığında konjestif kalp yetmezliği gibi önemli yan etkilerin görülme oranında önemli bir fark saptanmamıştır (127, 130). Bizim yaptığımız prospektif çalışmada hastaların 0.hafta EF, LVEDD sol ventrikül fonksiyonel ve yapısal parametre değerlerine göre 6. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir kötüleşme saptanmamıştır.

Miyokardiyal strain görüntülemesi miyokardiyal deformasyonu kontraksiyon ve relaksasyon sırasında ölçen ileri bir EKO yöntemidir (131). Strain anormallikleri KVH tanısı için geniş bir alanda nitelendirilmiştir ve klinik kalp yetmezliği yapan fakat EF si korunmuş belli hastalıklarda bozulmuş sistolik fonksiyon saptanması için sensitiftir (132-135). Bozulmuş ventrikuler strain bu nedenle erken ve subklinik kalp yetmezliği belirteci olarak kullanılabilir. Miyokardiyal strain görüntülemesi bu nedenle RA ve AS hastalarının erken KVH taraması için kullanılabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada klinik KVH' sı olmayan RA hastalarında anormal strain değerleri saptanmıştır (136). Ikonmidis ve arkadaşları KVH' sı olmayan 46 RA hastasını 23 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır ve bu çalışmada RA ve kontrol gruplarının strain değerleri karşılaştırıldığında RA hastalarında önemli oranda kötüleşme saptanmıştır. Aynı çalışmada IL-1 antagonisti Anakinra ile 30 gün prednisolone tedavisi alan 2 hasta gruplarının strain degerleri karşılaştırılmış ve sol ventrikül strain değerinde büyük oranda iyileşme anakinra alan grupta saptanmıştır. Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre KVH olmayan 22 RA hastası sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış

ve strain değerlerinde kötü yönde anlamlı bir fark saptanmıştır (136). Literatürde AS hastalarında miyokardial strain değerlerini araştıran çalışma ise bulunmamaktadır.

Yaptığımız prospektif çalışma RA ve AS hastalarında anti-TNF tedavi yanıtını miyokardiyal strain görüntülemesi ile değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda hastaların 0.hafta LVGLS değerlerine göre 6.ay değerlerinde gözlenen düşüş ve kötüleşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Standart EKO ile yapılan değerlendirmede 0. hafta ile tedaviden 6 ay sonra kötüleşme yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştı. Bu sonuca göre RA ve AS hastaları gibi kardiyovasküler açıdan yüksek riske sahip hastaların erken kardiyak yetmezlik gelişimi açısından takip edilirken standart EKO yöntemi yanında myokardiyal strain görüntülemesi ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Çalışmamızda hastalar TNF yanıtına göre değerlendirildiğinde 0.hafta, 6.ay LVGLS değerleri ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişim bakımından istatistiksel olarak kötüleşme yönünde anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalık aktivitesi göstergelerinin strain parametresiyle ilişkilerinin değerlendirmesinde CRP ve LVGLS korelasyonuna bakıldığında, hastaların 0.hafta LVGLS değerleri ile 0.hafta CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte negatif yönde %31,8 ( $r:-0,318$ ;  $p:0,087$ ;  $p>0,05$ ) düzeyinde ilişki olduğu saptanmış olup buna hastalık aktif değilken sol ventriküler harabiyetinin de az olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak 6.ay parametreleri arasında ve 0.haftaya göre 6.ayda gözlenen değişimler bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Miyokardiyal strain ile anti-TNF tedavi alan hastalık gruplarıyla daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta ile çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızın zayıf noktaları hasta sayısının azlığı ( $n=30$ ) ve takip süresinin yetersizliği (6 ay) ve hasta grubunun heterojenitesidir. Bununla beraber hasta gruplarını ideal olmasa dahi çalışmaya birlikte dahil etmemizin nedeni TNF-alfa'nın her iki inflamatuvar artrit için ortak patojenik sitokini olması ve anti-TNF ilaçların her iki hasta grubuna da tedaviyi kontrol altına almak için kullanılmasıdır. Süre uzatılması ve hasta sayısının artırılması ile daha iyi sonuçlar alınabilirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda anti-TNF tedavi alan RA ve AS hastalarında 6 ay sonra lipid değerleri ve standart EKO parametrelerinde değişiklik saptanmazken

myokardiyal strain değerinde kötüleşme olmuştur. Anti-TNF yanıtlı ve yanıtız hastalarda myokardiyal strain sonuçları benzer bulunmuştur. Bu durumda kardiyak fonksiyonlarda saptanan bozulma hastalığın kendi seyrinin önlenemeyen bir sonucu olabileceği gibi anti-TNF tedavi komplikasyonu olarak da geliŐmiŐ olabilir. Bu sonuca göre RA ve AS hastaları gibi kardiyovaskuler açıdan yüksek riske sahip hastaların erken kardiyak yetmezlik gelişimi açısından takip edilirken standart EKO yöntemi yanında myokardiyal strain görüntülemesi ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Myokardiyal strain ile anti-TNF tedavi alan hastalık gruplarıyla daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta ile çalışmalar yapılmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 793–800.
2. Meune C, Touz'e E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 103: 253–261.
3. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1690–7.
4. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862–73.
5. Mirjafari H, Al-Husain A, Bruce IN, Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Current Opinion in Lipidology* 2011; 22: 296–301.
6. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52: 402–411.
7. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303– 1307.
8. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(5):710–714.

9. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfikakis PP, Tzelepis GE. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2009 May-Jun; 38(3):216-21.
10. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2002 May; 21(2):129-34.
11. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Yilmaz S, Gursoy Y, Yildirim A, Yucel E, Muderrisoglu H. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*. 2008 Jan; 196(1):306-12.
12. Scott DL, Shipley M, Dawson A, Edwards S, Symmons DP, Woolf AD. The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: strategies for improving clinical effectiveness. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 546-54.
13. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:781-90.
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581.
15. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(suppl 3):S265-S272.
16. Gibofsky A, Winchester RJ, Patarroyo M, Fotino M, Kunkel HG. Disease associations of the Ia-like human alloantigens: contrasting patterns in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1978;148(6):1728-1732.

17. Iain B. McInnes, F.R.C.P., Ph.D., and Georg Schett, M.D. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
18. Kinne RW, Brauer R, Stuhlmüller B, Kinne EP, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:189-202.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315–324.
20. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis*. Jul 13 2012.
21. Schellekens GA, de Jong BA, Hoogen FH, Putte LB, van Venrooij WJ: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998, 101:273-281.
22. Van Gaalen FA, Linn Rasker SP, Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, Toes RE, Huizinga TW: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004, 50:709-715.
23. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for early rheumatoid arthritis. *Clin Appl Imm Reviews* 2004;4:239-262.
24. Edworthy SM. Morning stiffness: sharpening an old saw?. *J Rheumatol*. 1999; 26 (5):1015-7.
25. Mellbye OJ, Forre O, Mollnes TE, Kvarnes L. Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis* 1991;50:909-912.

26. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005;12(3):153-65.
27. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ: Local immuno responses in certain extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:698-701.
28. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29:62-67.
29. Veys EM, De Keyser F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheum Dis* 1993;52:625-6.
30. Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:100-7.
31. Williams FM, Cohen PR, Arnett FC. Accelerated cutaneous nodulosis during methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:359-62.
32. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24:242–254.
33. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1999–2203.
34. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19:667–685.

35. Young S. Ocular involvement in connective tissue disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:323-326.
36. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2004;18(5):631-45.44.
37. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(12):1395–1401.
38. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol.* 1998;50(3):154–160.
39. Prior P, Symmons DPM, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1984;23:92-9.
40. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
41. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
42. Isomäki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatology* 1975;4:205-8.
43. Mutru O, Koota K, Isomäki H. Causes of death in autopsied RA patients. *Scand J Rheumatol* 1976;5:239-40.
44. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study.

Scand J Rheumatol 2004;33:221-7).

45. Coblyn JS, O’Gara PT. The heart in rheumatic disease. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.305-13.
46. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1979;8:151-76.
47. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extraarticular features of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1973;54:445-52.
48. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* 1981;203:292-311.
49. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JMW. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-92.
50. Wynne J, Braunwald E. Braunwald's Heart disease. 7th. Philadelphia: Saunders; 2005. The cardiomyopathies; p. 1659-96.
51. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999;18:163-69.
52. Nicola PJ, Crowson CS, Marardit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischaemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60-7.
53. Nicola PJ, Marardit-Kremers H, Roger VR, et al. The risk of congestive heart

failure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.

54. Crowson CS, Nicola PJ, Marardit-Kremers H, et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischaemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005;52:3039-44.
55. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
56. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-19.
57. Van Halm VP, Nielen MM, Nurmohammed MT, et al. Lipids and inflammation Serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 J 7.
58. Van der Heijde DM: Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995, 34(Suppl 2):74-78.
59. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(2):328-346.
60. Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, Trang L: Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow-up of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995, 22:2208–2213.
61. The HERA Study Group: A randomized trial of hydroxychloroquine in early

rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med* 1995, 98:156–168.

62. AMY M. WASSERMAN Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis) *Am Fam Physician*. 2011 Dec 1;84(11):1245-1252.
63. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–784.
64. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, et al.; Guideline Development Group. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;338:b702.
65. Conagan, PG, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 7: 167-173, 1995.
66. Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, et al. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R211.
67. Feldmann M, Elliott MJ, Woody JN, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol*. 1997;64:283–350.
68. Delabaye I, De Keyser F, REMITRACT study group 74-week follow-up of safety of infliximab in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R121.
69. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two

years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1051–1065.

70. St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432–3443.
71. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor(p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1997;337:141–147.
72. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063–1074).
73. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease-modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:508–516.
74. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) *J Rheumatol.* 2003;30:2563–2571.)
75. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, et al. Effectiveness and safety of

adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study) *Mod Rheumatol.* 2012;22:327–338.

76. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789–796.
77. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:964–975.
78. Genovese MC, Han C, Keystone EC, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: Results from the GO-FORWARD Study. *J Rheumatol.* 2012;39:1185–1191.
79. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1323-32.
80. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3319–3329.
81. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The

Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan; 70(1):25-31.

- 82.** Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr; 27(4):361-8.
- 83.** Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, van der Horst-Bruinsma IE, Inman R, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Sturrock R, de Vlam K, Sieper J. Ann. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Rheum Dis.* 2009 Jun; 68(6):770-6.
- 84.** Amor et al. *Rev RhumMal Osteoartic* 1990;57:85-9.
- 85.** Dougados et al. *Arthritis Rheum*;1991;34:1218.
- 86.** Braun J., Bollow M., Remlinger G., Eggens U., Rudwaleit M., Distler A., et al. (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41: 58–67.
- 87.** Enthesitis, osteitis, microbes, biomechanics, and immune reactivity in ankylosing spondylitis. McGonagle D, Emery PJ *Rheumatol.* 2000 Oct; 27(10):2302-4.
- 88.** El Maghraoui A. (2011) Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 22: 554–560.

89. Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:435-7.
90. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-2329.
91. Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997; 24:2225-9.
92. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in Ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. *Assessments in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol* 1999; 26:951-4.
93. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1876-86.
94. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
95. Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Davis JC Jr, Weisman MH. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;59(4):497-503.

96. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Fatigue in ankylosing spondylitis is associated with the brain networks of sensory salience and attention. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):295-303.
97. Jang JH, Green CE, Assassi S, Reveille JD, Ward MM, Weisman MH, Nicassio PM. The contribution of disease activity on functional limitations over time through psychological mediators: a 12-month longitudinal study in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2087-92.
98. Eder L, Sadek M, McDonald-Blumer H, Gladman DD Semin. Aortitis and spondyloarthritis--an unusual presentation: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2010;39(6):510.
99. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:871-83.
100. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-7.
101. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
102. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stoes ES, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3-7.
103. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow-up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2293-9.

- 104.** Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25.
- 105.** Liang KP, Liang KV, Matteson EL, McClelland RL, Christianson TJ, Turesson C. Coincidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2006;54:642-8.
- 106.** Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295-307.
- 107.** Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha [cA2] versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-11.
- 108.** Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
- 109.** Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:153-9.
- 110.** Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li TK, Li EK. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1495-8.
- 111.** Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric

monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure [ATTACH] trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.

112. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1503-7.
113. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2008;94:1089-101.
114. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006;25:24-9.
115. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:705-6.
116. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:283-6.
117. Van Eijk IC, de Vries MK, Levels JH, Peters MJ, Huizer EE, Dijkmans BA, et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60: 1324-30.
118. Sylvain Mathieu Jean-Jacques Dubost Anne Tournadre Sandrine Malochet-Guinamand, Jean-Michel Ristori, Martin Soubrier, Effects of 14 weeks of

TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis, *Joint Bone Spine*. 2010; 77(1):50-2.

119. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460–9.
120. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:2440-6.
121. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1473–7.
122. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, et al. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:921–3.
123. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–8.
124. Kotyla PJ1, Owczarek A, Rakoczy J, Lewicki M, Kucharz EJ, Emery P, Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol*. 2012;39(4):701-6.
125. Bragagni G, Lari F, Magenta G, Brogna R, Zoli G (2010) Echocardiographic evaluation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab in

patients without cardiac pathologies. *Recenti Prog Med* 101:289–292.

126. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D et al (2007) Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF- $\alpha$  antagonists. *Rheumatology* 46:1688–1693.
127. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S et al (2008) Does tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 58:667–677.
128. Wolfe F, Michaud K (2004) Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 116(5):305–311.
129. Cole J, Busti A, Kazi S (2007) The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int* 27:369–373.
130. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK et al (2011) Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 16(2):CD008794.
131. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789–93.
132. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313–27.
133. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP, et al. Evidence of impaired left

ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2008;101:1039–45.

- 134.** Yang H, Sun JP, Lever HM, et al. Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:233–9.
- 135.** Liu YW, Tsai WC, Su CT, et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009;15:782–9.
- 136.** Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, et al. Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol* 2012;160:8–14.