



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GUT HASTALARINDA ÜRİK ASİT  
YÜKSEKLİĞİNİN MİKROVASKÜLER  
YATAKTA ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Oğuz KONAL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Ocak, 2024**

**İSTANBUL**



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GUT HASTALARINDA ÜRİK ASİT  
YÜKSEKLİĞİNİN MİKROVASKÜLER  
YATAKTA ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Oğuz KONAL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN**

**Ocak, 2024**

**İSTANBUL**

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Oğuz KONAL'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "GUT HASTALARINDA ÜRİK ASİT YÜKSEKLİĞİNİN MİKROVASKÜLER YATAKTA ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

#### **Tez Danışmanı:**

Prof. Dr. Mustafa Çalışkan

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

#### **Üyeler:**

Prof.Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof.Dr. Şeref KUL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 04/01/2024

## YAZAR BİLDİRİMİ

“GUT HASTALARINDA ÜRİK ASİT YÜKSEKLİĞİNİN MİKROVASKÜLER YATAKTA ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Oğuz KONAL

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2024

Dr. Oğuz KONAL

İmza:

---

## BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Çalışkan ve meslektaşlarım Dr. Furkan Bölen ile Dr. Fatma Betül Çelik katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Oğuz KONAL

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri olan, hiçbir konuda bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen her daim bizlere kapısının açık olduğunu bildiğim, tez sürecinde her türlü desteği veren çok kıymetli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince hayata ve bilime olan farklı bakışı ve yorumlarıyla, bilgisi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI'ya, Hastanede geçirdiğim bu süre boyunca bana bilgilerini, tecrübelerini aktaran güncel ve pratik yaklaşımıyla çalışmayı kolaylaştıran sayın hocam Prof. Dr. Şeref KUL'a,

Yanlarında çalışmaktan keyif aldığım, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çok sevdiğim ve her zaman desteklerini hissettiğim Doç. Dr. Adem ATICI, Doç. Dr. Ömer Faruk BAYCAN, Doç. Dr. Mustafa Adem TATLISU ve Yrd. Doç. Dr. Yusuf YILMAZ'a,

Hekimlik hayatımda klinisyenliği öğrendiğim, mesleki bilgi ve tecrübelerimin oluşumunda ve gelişmesinde büyük katkıları olan Doç. Dr. Feyza AKSU, Doç. Dr. Gönül AÇIKSARI ve Uzm. Dr. Ahmed Selami TEKİN'e,

Asistanlık eğitimim esnasında her türlü zorluğu birlikte göğüslediğimiz, her daim yardımını ve desteğini hissettiğim Dr. Furkan BÖLEN ve eğitimim sürecince tanımaktan mutlu olduğum, isimlerini tek tek sayamadığım hepsinin bende ayrı yeri olan değerli asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak çalışmaktan büyük zevk aldığım, işini özveri ile yapan hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Her zaman, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, ailem bildiğim Ramazan IŞIK ve Hatice IŞIK'a,

Bu günlere gelmemde, doktor olmamda en fazla emeği geçen, maddi ve manevi olarak hep yanımda olan, benim için hep en iyisini düşünen annem Asiye KONAL, babam Nafiz KONAL ve kardeşim Seher KONAL'a,

Son olarak hayatıma girdiği ilk günden beri her türlü fedakarlık ve sabrı gösteren, desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen, hayatı paylaşmaktan keyif duyduğum eşim Dr. Elif KONAL'a ve hayatıma anlam katan canım kızım Hazel KONAL'a,

Sonsuz teşekkür ederim...



# İÇİNDEKİLER

ONAY .....	iii
YAZAR BİLDİRİMİ .....	iv
BİLGİLENDİRME .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLO LİSTESİ .....	xi
ÖZET .....	xii
ABSTARCT .....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.GUT HASTALIĞI .....	2
2.1.1. Gut hastalığı tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve etyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez .....	3
2.1.4. Klinik .....	5
2.1.4.1. Asemptomatik hiperürisemi .....	5
2.1.4.2. Akut gut dönemi.....	5
2.1.4.4. Kronik tofuslü dönem (ilerlemiş kronik gut).....	6
2.1.5. Tanı .....	6
2.1.6. Tedavi.....	7
2.1.7. Gut Hastalığının Kardiyovasküler Etkileri .....	8
2.2. ROMATOİD ARTRİT .....	9
2.2.1. Romatoid artrit tanımı.....	9
2.2.2. Epidemiyoloji ve etyoloji.....	9
2.2.3. Patogenez .....	10
2.2.4. Klinik .....	11
2.2.5. Tanı .....	12
2.2.6. Tedavi.....	13
2.2.7. Romatoid artrit kardiyovasküler etkileri.....	14
2.3. KORONER AKIM REZERVİ .....	16
2.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI.....	17

2.5. AKIM ARACILI DİLASYON .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
3.1. ETİK KURUL KARARI .....	21
3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE HASTA SEÇİMİ .....	21
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ .....	22
3.3.1 Transtorasik ekokardiyografi .....	22
3.3.2 Koroner akım rezervi .....	23
3.3.3. Akım aracılı dilatasyon .....	24
3.3.4. Karotis intima media kalınlığı .....	24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	25
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>50</b>
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	50
Ek-2: Benzerlik Oranı .....	53

## KISALTMALAR

ACPAs.....	Anti Citrullinated Protein Antibodies
APC.....	Antijen Sunan Hücreler- Antigen Presenting Cells
DMARD.....	Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar
FMD.....	Flow Mediated Dilatation - Akım Aracılı Dilatasyon
HLA.....	Human Lökosit Antijen
KAR.....	Koroner Akım Rezervi
KIMK.....	Karotis İntima Media Kalınlığı
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL.....	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MHC-II.....	Majör Histokompabilite Kompleks- Sınıf 2
MSÜ.....	Monosodyum Ürat
NLRP3.....	NOD Benzeri Reseptör ailesi, Pirin Parçası İçeren Protein-3
NSAID.....	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
RA.....	Romatoid artrit
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Hiperürisemi Sınıflaması .....	4
<b>Tablo 2.2.</b> 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri .....	13
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma gruplarının demografik özellikler ve KVH risk faktörleri .....	26
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma gruplarına ait hemogram ve biyokimyasal parametreler.....	27
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma gruplarına ait ekokardiyografik parametreler .....	28
<b>Tablo 4.4.</b> Grupların KIMK, FMD, KAR karşılaştırması .....	29
<b>Tablo 4.5.</b> Hasta gruplarının korelasyon analizi.....	30
<b>Tablo 4.6.</b> KIMK FMD KAR lojistik regresyon analizi .....	31

## ÖZET

### GUT HASTALARINDA ÜRİK ASİT YÜKSEKLİĞİNİN MİKROVASKÜLER YATAKTA ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Gut hastaları, romatoid artrit hastaları ve kontrol grubunda ürik asit yüksekliğinin; koroner akım rezervi, karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon yöntemleri kullanılarak subklinik ateroskleroza ile olan ilişkisini değerlendirmek.

Etik kurul onamı alındıktan sonra Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi kardiyoloji ve romatoloji polikliniklerine başvuran hastalardan uygun kriterleri karşılayanlar çalışmaya dahil edildi. Vivid S6 GE ekokardiyografi cihazı ile hastaların koroner akım rezervi, Logiq 5 ultrason tarayıcısının (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, ABD) linear probu kullanılarak hastaların karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon değerleri incelendi.

Çalışma kriterlere uygun 30 gut hastası, 40 romatoid artrit hastası ve 45 kontrol grubu hastası ile gerçekleştirildi. Mikrovasküler yatakta ateroskleroza gösteren koroner akım rezervi (KAR), akım aracılı dilatasyon (FMD) ve karotis intima media kalınlığı (KIMK) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Gut hasta grubunda KAR ve FMD kontrol grubuna göre azalmış bulunurken KIMK artmış saptandı. Gut hasta grubunda KIMK romatoid artrit hasta grubuna göre de artmıştı. Romatoid artrit hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KAR azalmış, KIMK artmış bulundu.

Çalışmamızda gut hastalarında mikrovasküler yatakta ateroskleroza gösteren belirteçler ile anlamlı bir ilişki olmasına rağmen ürik asit yüksekliği ile korelasyon saptanmadı. Gut hastalarının kardiyovasküler hastalık için risk grubunda olduğu ve noninvaziv yöntemlerle takip edilebileceği düşündük.

Konu hakkında çalışmalar yapılmaya devam etmektedir, daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gut hastalığı, ürik asit, koroner akım rezervi, akım aracılı dilatasyon, karotis intima media kalınlığı



**ABSTARCT**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN HYPERURICEMIA AND  
MICROVASCULAR ATHEROSCLEROSIS MARKERS IN GOUT  
PATIENTS**

To assess the relationship between elevated uric acid levels in patients with gout, rheumatoid arthritis patients, and a control group; using coronary flow reserve, carotid intima-media thickness, and flow-mediated dilation methods to evaluate the association with subclinical atherosclerosis.

After obtaining ethical committee approval, patients who met the appropriate criteria and applied to the cardiology and rheumatology outpatient clinics at Göztepe Süleyman Yalçın City Hospital were included in the study. The coronary flow reserve of patients was examined using the Vivid S6 GE echocardiography device, and carotid intima-media thickness as well as flow-mediated dilation values were assessed using the linear probe of the Logiq 5 ultrasound scanner (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, USA).

The study included 30 patients with gout, 40 patients with rheumatoid arthritis, and 45 patients in the control group who met the study criteria. Coronary flow reserve (CFR), flow-mediated dilation (FMD), and carotid intima-media thickness (CIMT) values indicating microvascular atherosclerosis were compared among the groups. In the gout patient group, CFR and FMD were found to be decreased compared to the control group, while CIMT was increased. Additionally, CIMT in the gout patient group was higher than that in the rheumatoid arthritis patient group. When the rheumatoid arthritis patient group was compared with the control group, CFR was decreased, and CIMT was increased.

In our study, although a significant relationship was observed between markers indicating microvascular atherosclerosis in patients with gout, no correlation was found with elevated uric acid levels. We believe that patients with gout are in the risk group for cardiovascular disease and can be monitored using non-invasive methods.

Studies on the subject continue to be conducted, and there is a need for larger and more comprehensive research

**Keywords:** Gout disease, uric acid, coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness.



# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gut hastalığı sıklıkla birinci metatarsofalangiyal eklemdede ağrı ile karakterize kronik inflamatuvar bir artrit türüdür(1). Daha sık erkeklerde görülür ve bölgeler ve ırklar arası prevalansı değişkenlik gösterebilir(2). Gut hastalığındaki patogenez eklemlerde hiperüriseminin bir sonucu olarak ürik asit kristallerinin birikmesidir(3). Gut hastalarında ateroskleroza yatkınlık vardır ve bu hastalıkta toplumun geneline göre kardiyovasküler olay sıklığı artmıştır(4).

Subklinik ateroskleroza belirlemede koroner akım rezervi, karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon sıklıkla kullanılan yöntemlerdir.

Koroner akım rezervi (KAR); hiperemi esnasındaki koroner kan akımının, dinlenme sırasındaki kan akımına oranı olup, epikardiyal koroner arterinde kritik darlığı olmayan olgularda mikrovasküler disfonksiyonu göstermektedir. Bilindiği üzere koroner akım rezervi (KAR), miyokartın metabolik ihtiyacındaki artışa yanıt olarak koroner dolaşımın vazodilate olabilme kapasitesini gösterir. Koroner akım rezervindeki azalma; endotelden bağımsız mikrovasküler hastalığın bir bulgusu olduğu gibi koronerlerde endotelial fonksiyon bozukluğunun da bir göstergesidir. Koroner mikrovasküler disfonksiyon; intramural ve küçük koroner damarlardaki yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin koroner kan akımı otoregulasyonu etkilemesi sonucunda koroner akım rezervinin bozulması olarak tanımlanabilir(5).

Akım aracılı dilatasyon (FMD), endotel fonksiyonunu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan, fiziksel uyarılara karşı periferik arterlerin vazodilatasyon cevabını gösteren, erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir ultrasonografik bulgusudur. Endotelial fonksiyon bozukluğu, aterosklerozun erken safhada ortaya çıkan bir özelliğidir. Endotel, bazal koşullarda damarı dilate durumda tutmak için çalışır. Aynı zamanda endotel, shear stres gibi değişik fiziksel uyarılara cevap verebilme özelliğine sahiptir. Damarlar, shear stresine yanıt olarak dilate olurlar ve buna akım aracılı dilatasyon (FMD) denir. FMD, endotel fonksiyonunu ölçmek için kullanılır ve endotelin nitrik oksit üretebilirliğini göstermektedir. Fiziksel uyarılara karşı brakial arterin vazodilatasyon yanıtı, erken aterosklerotik değişikliklerin belirlenmesinde iyi bir yöntemdir(6).

Karotis intima media kalınlığı (KIMK) kardiyovasküler olaylar riskini predikte eden; noninvazif, maliyet etkin, kolay ulaşılabilir tanısal bir testtir. Yapılan birçok çalışmalarda diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile arasında korelasyon gösterilmiştir(7).

Biz de bu çalışmada gut hastalarında ürik asit değerlerinin koroner akım rezervi (KAR), akım aracılı dilatasyon (FMD), karotis intima media kalınlığı (KIMK) gibi aterosklerotik belirteçleri, romatoid artrit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. GUT HASTALIĞI**

#### **2.1.1. Gut hastalığı tanımı**

Gut hastalığı; ürik asit yüksekliğinin neden olduğu inflamatuvar bir durum olup, sıklıkla birinci metatarsofalangeal eklemden ağrı ile karakterize kronik inflamatuvar bir artrit olarak bilinir (1) Hiperürisemi, ürik asitin yapımındaki artıştan veya renal atılımındaki azalmadan kaynaklanabilir. Gut hastalığının çoğunlukla kliniğe ilk yansıyan belirtisi artritir. Hastalık akut ve epizodik artrite neden olur, zamanla ilerleyebilir ve kronik artrite dönüşebilir. Eklemlerde ve dokularda monosodyum urat(MSÜ) kristallerinin birikmesiyle oluşan sert, kitle benzeri yapılara tofus denir, hem akut hem kronik formlarında bulunabilir(8).

Ürat, pürin nükleotid metabolizmasının son ürünüdür. Pürinden zengin beslenme serum urat düzeyini artırarak gut riskini artırabilir(9).Gut hastalığının ilerlemiş formlarında interstisyel nefropati ve ürik aside bağlı nefrolitiazis de meydana gelebilir. Bu komplikasyonlar genellikle ciddi hiperürisemiye uzun süre maruziyet sonrasında görülür.(8)

#### **2.1.2. Epidemiyoloji ve etyoloji**

Gut, dünya genelinde en yaygın inflamatuvar artrit şeklidir. Kişisel sağlık ve sağlık sistemleri üzerindeki etkisi önemlidir(10). Daha çok erkek cinsiyette görülen gut hastalığının insidansı ve prevalansı; bölgeler ve ırklar arasından değişiklik göstermektedir. Yaşam tarzındaki değişimlerle paralel olarak epidemiyolojisinin de değiştiği bilinmektedir. Dünya genelinde birçok bölgede gut hastalığının görülme

sıklığı artmaktadır. Yaş, beslenme alışkanlıkları, komorbiditeler, kullanılan ilaçlar, obezite gibi etkenler serum ürik asit düzeyini etkilemektedir. Bu faktörler hastalığın gelişiminde kolaylaştırıcı ya da koruyucu olarak rol almaktadır(2).

Gut prevalansı dünya genelinde %1-%4 arasında değişmekte olup insidansı ise %0.1-%0.3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Gut erkeklerde kadınlardan 3 ile 10 kat daha yaygındır. Gut insidansı ve prevalansı her dekatta artmaktadır. Seksen yaş üzerinde prevalans %11-%13'e insidans ise %0.4'e yükselmektedir(11). Gut artriti 40 yaş üstü erkeklerde en yaygın inflamatuvar eklem hastalığıdır. Postmenapozal kadınlarda östrojenin azalması ile beraber gut riski artar. Erkek ve kadın cinsiyette 60 yaşından sonra insidansların aynı olduğu gösterilmiştir(12). Bu durum östrojenin ürikozürük etkisiyle ilişkilendirilmiştir(13).

### **2.1.3. Patogenez**

Gutun belirtileri, üratın yetersiz atılması veya ürik asidin aşırı üretilmesi sonucu eklemlerde monosodyum ürat kristallerinin birikmesinin neden olduğu inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar (3).

Ürat, ürik asitin vücuttaki iyonize halidir. Ürik asit pH 5.8 olan zayıf bir asittir. Serum ürik asit düzeyi eşik değeri aştığı zaman, ürik asit hızlıca kristalize olur ve yumuşak doku ve eklemlere çöker. Hiperüriseminin patolojik eşik değeri 6.8 mg/dl'dir(14). Hiperürisemi önceden de bahsedildiği gibi hepatik biyosentezin artışından veya renal ve intestinal atılımın azalışından kaynaklanır (Hiperürisemi nedenleri tablo 2.1 de gösterilmiştir). Normal fizyolojide ürat, enerji metabolizması, RNA ve DNA oluşumu gibi biyokimyasal tepkimelerde yer alan pürin nükleotidlerinin enzimatik parçalanmasıyla elde edilir. İnsanlarda ürat pürin katabolizmasının son ürünüdür. ATP ve GTP'nin sentezinde kurtarma yoluna katılmayan pürinlerden türetilir. Bu nedenle, sekonder hiperürisemi pürinden zengin yiyeceklerin (örneğin kırmızı et, sakatat, deniz ürünleri) fazla tüketilmesi ile görülebilir. Aşırı fruktoz alımı, alkolizm ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri de hiperürisemiye neden olabilir(15).

**Tablo 2. 1. Hiperürisemi Sınıflaması**

---

**1. Ürik asit sentezinde artış**

---

- a. Hiperürisemi
    - İdiyopatik
    - PRPP sentetaz enzim aktivitesinde artış
    - HGPRT enzim yetersizliği
  - b. Sekonder hiperürisemi
    - Miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar
    - Psöriksiz
    - Glukojen depo hastalıkları
    - Kemoterapiler
    - Pürinden zengin diyetle beslenme
- 

**2. Ürik asit atılımının azalması**

---

- a. Primer hiperürisemi
    - İdiyopatik
  - b. Sekonder hiperürisemi
    - Hipertansiyon
    - Metabolik asidoz
    - Dehidratasyon
    - İlaçlar: Diüretikler, salisilat, silkosporin
    - Hiperparatiroidi
    - Renal fonksiyonlarda bozulma
- 

**3. Ürik asit üretiminde artış ve atılımında azalma**

---

- G6PD eksikliği
  - Alkol kullanımı
  - Fruktoz 1-fosfat aldolaz eksikliği
- 

Ürat kristalleri, kompleman sistemini aktive eder ve lizozomal enzimler, serbest radikaller, lökotrienler ve prostoglandin metabolitlerinin salınması için nötrofillerle etkileşirler. Zaman geçtikçe fagositik mononükleer hücrelerin yerini alır ve daha fazla madde salınmasına neden olur(3).

Artritin patogeneğinde monositler ve makrofajlar immün cevabın bütün evrelerinde görevli doğal bağışıklık hücreleridir. Bu hücreler monosodyum urat kristalleri ile güçlü etkileşime girer ve akut inflamasyonun başlamasında önemli rol oynarlar. Aktive olan monositler/makrofajlar IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinler üretirler. Bu sitokinler sayesinde hem eklemlerde bulunan nötrofillerin aktivasyonu sağlanırken hem de eklem dışından bu bölgeye nötrofillerin göçü sağlanmış olur. Biriken nötrofiller eklemden akut gut atağının oluşmasına neden

olur. Mast hücreleri ve Natural Killer hücreleri de akut gut atağının patogenezinde katkı sağlayan diğer yardımcı hücrelerdir(16).

#### **2.1.4. Klinik**

Gut hastalığı klinik olarak; asemptomatik hiperürisemi, akut gut dönemi, interkritik gut dönemi ve kronik tofuslu gut dönemi olarak dört evrede incelenebilir.

##### **2.1.4.1. Asemptomatik hiperürisemi**

Asemptomatik hiperürisemi döneminde hastalarda hiçbir belirti ve bulgu görülmez. Herhangi bir nedenle alınan kan örneklerinde serum ürik asit seviyesi 7mg/dL'nin üzerinde olduğu tespit edilir.(17). Daha önceki araştırmalar hiperüriseminin; arteriyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu gösterse de bu patolojilerinin temel nedeni hiperürisemi değildir. Ayrıca koroner arter hastalığı ile hiperürisemi arasındaki ilişkinin obezite ve hipertansiyon sebebiyle olduğunu belirten veriler de mevcuttur(18).

##### **2.1.4.2. Akut gut dönemi**

Akut gut atağı genellikle tek bir eklemden sınırlıdır. Etkilenen eklemden kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet, şişlik ve fonksiyon kaybı gibi temel inflamasyon belirtileriyle kendini gösterir. Diz ve ayak bileği gibi büyük eklemlerde cilt bulguları nadir görülür. Gut, podagra olarak bilinen akut gutun en yaygın tutulum bölgesi olan metatarsfalangeal eklem gibi alt ekstremitelerde kendini gösterir. Tarsal ve metatarsal eklemler, ayak bileği, dizler görülebileceği başlıca eklemlerdir. Vertebral eklemlerin tutulumu son derece nadirdir(17). Olekranon bursiti ve aşil tendiniti gibi yumuşak doku tutulumu da görülebilir(19). Çok sık olmasa da eş zamanlı olarak birden fazla eklemden artrit görülebilir. Bu durum tedavisiz kalmış gut hastalarında ve menopoz sonrası kadınlarda daha yaygındır. Ateş, baş ağrısı ve halsizlik gibi belirtiler olabilir. Gut atağı belirtileri ile septik artrit belirtileri benzerlik göstermektedir. Ayrıca monosodyum urat kristallerinin varlığı gutlu bir eklemden septik artrit gelişmesini tetikleyebilir. Septik artrit tedavisinin gecikmesi eklemden ciddi hasara yol açabilir. Bu nedenlere bilinen gut tanısı olmayan akut atak sırasındaki hastalara aksi ispat edilene kadar septik artrit gibi yaklaşmak gerekmektedir(20).

### **2.1.4.3. İnterkritik dönem (ara dönem)**

Akut gut atakları arasındaki dönemlerdir. Asemptomatik dönemden farkı hastanın akut artrit döneminde tanı almış olmasıdır. Ataklar zamanla daha hafif başlar ve giderek poliartiküler tutulumla ilerleyip şiddetlenebilir. Genellikle tam iyileşme olmasına rağmen hastaların bir kısmında ise ilk ataktan sonra iyileşme olmaksızın tofus gelişimi ile kronik gut dönemine ilerlediği gözlenebilir(21).

### **2.1.4.4. Kronik tofuslü dönem (ilerlemiş kronik gut)**

Tofüs; eklem, kıkırdak, tendon, ligament bursa gibi dokularda genellikle kalsifiye olan urat kristallerinin birikmesi ile karakterize nodüllerdir(22). Tedavi edilmeyen gut hastalığı, palpe edilebilen tofus oluşumu ile eklem yıkımına progrese olur. Tofüsler kulak eklemlerinin çevresinde, deri ve deri altında bulunabilir. Kronik ve kontrolsüz hastalığın belirtisidir. Tofüs eklem yıkımına ve deformiteye neden olabilir. Tofüs ilerleyip kemiğe uzandıkça kemik erozyonları da görülebilir. Tofüsün; romatoid nodüller, osteoartritik Heberden's ve Bouchard's nodülleri, lipom gibi diğer nodüller ile ayrımı tedavi için elzemdir. Nodül biyopsisinde MSÜ kristallerinin görülmesi patognomiktir(23).

### **2.1.5. Tanı**

Hiperürisemiye bağlı gut tanısı romatolog olmayan hekimler arasında yaygın bir yanılgıdır. Hiperürisemi, çoğunlukla asemptomatik seyreder ve kendisi başlı başına bir hastalık değildir. Hiperürisemi ile birlikte ürik asit kristallerinin eklem ve diğer dokularda birikmesine gut hastalığı denmektedir (24). Hiperürisemi gut hastalığında karakteristik olmasına rağmen akut atak sırasında serum ürik asit düzeyinin normal seviyelere düşebilir. Hiperürisemi tanı için zayıf bir belirteçtir, hastalık normal ürik asit değerlerinde bile teşhis edilebilir(17)

Tanıda altın standart, polarize ışık mikroskopu ile sinoviyal sıvı örneklemesinde MSÜ kristallerinin görülmesidir. MSÜ'nün kalsiyum pirofosfat dehidrat kristalleri gibi diğer kristallerden ayrımında ışık mikroskopu kullanılabilir. MSÜ kristalleri hastalığı bütün evrelerinde sinoviyal sıvıda mevcuttur(25).

Gut artritinde radyolojik görüntüleme tanı ve takipte değerlidir. Klinik uygulamada en sık kullanılan tanısal yöntem konvansiyonel radyografi olup hastalığın erken evrelerinde sınırlı fayda sağlar(26). Gutun erken aşamalarında görüntüleme genellikle normal olup eklem komşuluğunda simetrik olmayan yumuşak

doku şişliği izlenebilir. K uuk erozyonlar ve tofuslerin erken aşamada tespiti zordur(27).

Kronik tofuslü gutta ise radyolojik bulgular şoyledir:

- Eklemde ya da periartk ler yumuşak dokuda yoğun nodülleri olan tofusler.
- Kıkırdakta MS  kristallerinin birikimi.
- Eklem aralığında daralma olması.
- Tofus n kemiğe doğru büyümesinden dolayı oluşan kemik erozyonlarının görülmesi(17).

Gut tanısında ultrasound; eklem efüzyonu ve sinovitin tanısı, aktif-inaktif sinovit ayrımı, kıkırdak dokusunun değerlendirmesi, erozyonlar ve osteofitler için kemik konturunun değerlendirilmesi, tendonların değerlendirilmesi ve kristal birikiminin değerlendirmede kullanılabilir(28).

Bilgisayarlı tomografi kristal artropatilerin değerlendirilmesinde ve karakterize edilmesinde en iyi yöntemdir(29). Akut aşamada sinoviti, tenosinoviti ve osteiti değerlendirme zayıftır ancak kronik gutta erozyonları ve tofusleri değerlendirme de MR görüntüleme ve ultrasondan daha başarılıdır(30).

### 2.1.6. Tedavi

Gut hastalığının tedavisinde ana hedef; akut atağın kontrol altına alınması ve n kslerin  nlenmesi, MS  kristallerinin eklem, böbrek ve diğer dokularda birikmesini engellemek, gut ataklarının da temel nedeni olan hiper risemiyi kontrol altına almaktır. Gut hastalığının tedavisinde genellikle iki ana hedef bulunmaktadır. İlki Akut gut atakları sırasında, hiperinflamasyonun kontrol edilmesi ve semptomların hafifletilmesidir. İkincisi ise ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol ve feboksostat)  rikoz rikler (probenesid, benzbromaraon) ve  rat transporter-1 inhibitörleri gibi  rat düzeyini düşürücü tedaviler ile atakların önlenmesidir(14)

Gut ataklarında ilk basamak tedavi; non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, kolşisin ve glukokortikoidlerdir(31). Kolşisin gut için FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve glukokortikoidler yan etikleri bakımında komorbiditeleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kolşisin ve NSAID'lar serum ürik asit düzeyi normale geldiğinde, atak sonrası proflaksi için 3 ila 6 aya kadar kullanılabilirler(14) Gut hastalığının ikinci basamak tedavisinde IL-2

inhibitörlerinin yeri vardır. Birinci basamak tedavilere karşı intolerans veya direnç olduğu durumlarda tercih edilebilir. Anakinra, Rilonacept, Canakinumab ve Gevokizumab bu ilaçlara örnektir(32). Anakinra'nın etkinliği 2007 yılında beri bilinmekte olup standart tedaviye yanıt alınamayan veya kontrendikasyon olan hastalarda tercih edilebilir(33).

### **2.1.7. Gut hastalığının kardiyovasküler etkileri**

Gut hastalığı ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında anlamlı bir ilişki vardır. Gut hastalığında sıklıkla arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, obezite, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği gibi KVH açısından önemli diğer risk faktörleri de eşlik eder. Gut hastalığı olan kişilerin yarısından fazlasında vasküler hastalık nedeni ölümler görülmektedir ve kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler Avrupa'da genel popülasyona göre daha fazladır. Özellikle akut gut atağından hemen sonraki dönemde kardiyovasküler olay riskinde artış olur. Ayrıca gut hastalarında prognoz daha kötü ve koroner revaskülarizasyon sonrası başarı oranları daha düşük olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler riski artışına neden olan diğer faktörler için istatistiksel düzenleme yapıldıktan sonra bile bu risk artışının sebat ettiği rapor edilmiştir(4).

Gut hastalığında artan kardiyovasküler riskin olası iki temel nedeni hiperürisemik durum ve monosodyum urat kristali birikiminin yol açtığı inflamasyondur. Ksantin oksidaz enzimi tarafından ürik asit oluşum sürecinde, peroksit anyonu gibi prooksidatif ürünler oluşmaktadır. Hiperürisemik hastalarda oksitlenmiş, dens, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol parçacıklarının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu oksitlenmiş LDL kolesterol parçacıkları aterom plağına etki ederek ateroskleroza hızlandırabilir(34). Hiperüriseminin genç yaş grubunda muhtemelen endotel disfonksiyonu yoluyla arteriyel hipertansiyona neden olabileceği düşünülmektedir.

Diğer yandan gut ve diğer inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler hastalık arasındaki temel mekanizma inflamasyondur (35). MSÜ kristalleri NLRP3(NOD benzeri reseptör ailesi, pirin parçası içeren protein-3) inflamatuvar kaskadı başlatabilir, bu da kristale birikimine bağlı inflamasyonda temel sitokinler olan IL-1 $\beta$  ve IL-18 salınımına yol açar(36). Gut hastalığında inflamasyon dalgalanma gösterir(37) Akut gut alevlenmesinde klinik inflamasyon kritik aşamadır(38). Büyük kristal yüküyle progrese olan, kronik, subklinik inflamasyon olabilir(39). MSÜ kristal birikmesinin

dışında hiperüriseminin kendisi de inflamasyonda rol alır. Hiperürisemik hastaların ateroskleroz plaklarında NLRP3 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(40).

Bazı yapılan çalışmalarda; gut hastalığında kalp yetmezliği riski de iki kat artmış bulunmuştur. Ayrıca gut ve kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite, gut olmayıp kalp yetmezliği olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur(41).

## **2.2. ROMATOİD ARTRİT**

### **2.2.1. Romatoid artrit tanımı**

Romatoid artrit (RA) multifaktöriyel, otoimmün ve kronik inflamasyon ile karakterize bir eklem hastalığıdır. Genellikle eklem şişliği, ağrı ve sabahları uzun süren tutukluk gibi belirtilerle karakterizedir(42). Hastalık tutulumu genellikle periferik eklemlerden başlar, eklemleri simetrik tutar ve tedavi edilmezse proksimal eklemlere doğru ilerler(43). Romatoid artrit ilerleyen dönemde eklemde inflamasyona bağlı kıkırdak kaybı, kemik erozyonu ve eklem harabiyeti meydana gelebilir. Hastalık tedavi edilmezse mortalite ve morbidite riski artar(44).

### **2.2.2. Epidemiyoloji ve etyoloji**

Romatoid artrit insidansı yaş ve popülasyona bağlı olarak farklılık göstermektedir. Dünya üzerindeki nüfusun %1 ile %2'sini etkileyebilen inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Ülkeler ve bölgeler arasında insidans oranlarında değişiklikler olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu durum; kimyasal maruziyeti, iklim şartları, bulaşıcı hastalık ve beslenme alışkanlıkları gibi multifaktöriyel farklılıklar ile izah edilebilir(45,46).

Romatoid artrit etiyolojisinde, hastaların genotipleriyle çevresel faktörlerin etkileşiminin rol aldığı düşünülür(47). RA oluşumunun %50'sinden genetik faktörler sorumludur(48) RA hastalarının kardeşlerinde RA görülme oranı topluma geneline göre 2-4 kat artmıştır(49). Human lökosit antijen (HLA)- DRB1 alelleri genetik etkide en fazla rol oynayan moleküldür(50). HLA DRB1'in kodladığı ortak epitopun RA görülmesine genetik zemin oluşturduğu düşünülür(49).

Beslenme alışkanlıkları, kafein tüketimi, sigara kullanımı ve enfeksiyöz hastalıklar gibi çevresel faktörlerin de hastalık gelişimi ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Sigara tüketimi HLA ortak epitopu olan kişilerde RA gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür(51). 20 paket/yıl sigara içen kadınlarda, romatoid artrit gelişme oranı 1,4 kat artmıştır(52).

Östrojenin immün sistem üzerindeki uyarıcı etkilerinden dolayı kadın cinsiyette romatoid artrit riski erkeklerden 2-3 kat daha fazladır. Östrojen T supresör hücrelerini inhibe ederken T helper hücre fonksiyonlarında artışa neden olur(53). Sinoviyal hücrelerde ve hafıza T hücrelerinde östrojen reseptörleri vardır, bu reseptörlerin polimorfizmi hastalıkla ilişkili bulunmuştur(54). Nulliparite RA riskini artırır. Gebelikte son trimesterde hastalıkta remisyona izlenir. Doğumdan sonra tekrar aktivasyon görülebilir. Emzirmek RA riskini azaltabilir(55).

Enfeksiyon hastalıklarından etyolojide en fazla sorumlu tutulan mikrobiyolojik ajanlar; Parvovirüs B19, Klamidya Trachomatis, M.Tuberkülozis, E.Koli, Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirus ve Rubella'dır(56).

### **2.2.3. Patogenez**

Romatoid artrit patogenezinde genetik ve çevresel faktörler ortak rol alır. Genetik faktörler içinde en önemlisi majör histokompatibilite kompleks- sınıf 2 (MHC-II) olup bu grup içinde ön plana çıkan human lökosit antijendir (HLA-DR)(57). Yapılan çalışmalarda 100'den fazla gen polimorfizmi RA ile bağlantılı bulunmuştur. Romatoid artritteki sürecin ilk belirteci doğal immünitenin aktive olmasıdır. Sonrasında eklemde antijen sunan hücrelerin- Antigen Presenting Cells (APC) otoantijenlerle ya da değiştirilmiş doğal peptitler ile aktivasyonu görülür. APC'lerin T hücrelerine antijen sunması ile B hücrelerinin de aktive olmasına neden olur. Aktive B hücreleri sinoviyuma ilerler(58). T hücre ilişkili adaptif immünitede birçok antijenin T hücrelerince tanınmasının ardından B hücreleri otoantikor üretir ya da T helper-17 gibi hücreler aktive olur. T helper-17, T-helper hücresi subgrupudur. Patojenik etken olarak birçok otoantijen bulunur; eklem kıkırdağında bulunan tip-2 kolajen, sinoviyal hücreler ve kondrositlerden salınan kıkırdak antijeni glikoprotein-39, anti-sitrullinize protein antikorları (Anti Citrullinated Protein Antibodies-ACPAs), karbamilize protein ve peptitler RA'ya spesifiktir. Romatoid faktör ise immunglobülin G'ye karşı oluşan otoantikorlardır(59). Otoimmün süreç meydana gelince sinoviyum, kıkırdak ve kemikte harabiyet yapan bir doku haline gelir. Romatoid sinoviyum lokal bir tümör gibi davranır(60).

Romatoid artritteki en erken histopatolojik bulgulardan biri sinoviyum anjiogenezidir(61). Anjiogenezis oldukça, inflamatuvar bir mikroçevre meydana gelir. Sitokinler, lökositlerin aktivasyona bağlı adezyonunu kolaylaştıran ve sinoviyuma diapedezi ve ekstrasvazyonu kolaylaştıran adezyon molekülleri üretmek için endotelial hücreleri aktive eder(62,63)

Aktive romatoid sinoviyum, kıkırdak ve kemik bağlantılarında kıkırdak harabiyeti yapar(64). RA' daki kıkırdak,kemik ve tendonların tahribatının başlamasında en fazla rol oynayan metalloproteinazlardır(65). RA'da lokal kemik rezorpsiyonunun kemik yapımından baskın olduğu dengesizlik vardır(66).

#### **2.2.4. Klinik**

Romatoid artrit hastalar eklemlerde hassasiyet, şişlik, sabah eklem tutukluğu şikayetleri ile başvurur. Bu semptomlar RA'ya spesifik değildir, diğer inflamatuvar artrit türlerinde de görülebilir. Semptomların başlangıcı genellikle yavaş ve sinsidir(67).

RA'dan etkilenen eklemlerde hareketle veya üzerine basınç uygulanmasıyla ağrı olur. Eklemlerde genellikle kızarıklık ve ısı artışı olmaz. Karpal eklem tutulumunda karpal tünel sendromu belirtileri izlenebilir. Çoklu eklem tutulumunda elde kavrama gücünde azalma olabilir. İlerlemiş ve kronikleşmiş hastalarda ulnar deviasyon, metakarpofalangeal eklem sublukasyonu, kuğu boynu deformitesi, Boutonniere belirtisi (düğme iliği deformitesi) gibi bulgular olabilir. Omuzlarda, dirseklerde ve dizlerde eklem hareket açıklığında azalma, fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. Ayaklarda halluks valgus sık görülür(68).

Tedavisi eksik kalan kişilerde vaskülit veya interstisel akciğer hastalığı gelişebilir. Erkek cinsiyet, sigara içmek, eklem bulgularının şiddeti, yüksek proinflamatuvar düzeyleri, RF düzeyinin yüksek olması ve HLA pozitifliği komplikasyon oluşumunda risk faktörleridir(69). Dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerden kaynaklı romatoid artritin eklem dışı bulguları yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir(70). Sistemik vaskülit, deri bulguları, gastrointestinal bulgular, kardiyak tutulum ve pulmoner etkilenme görülebilir. Sekonder Sjögren Sendromu ve akciğer bulguları romatoid artrit hastalarının %10'unda erken evrede görülebilir(71).

En sık izlenen deri bulguları, aynı zamanda en yaygın eklem dışı bulgu olan romatoid nodüllerdir. Eroziv seyir gösteren seropozitif hastalarda ortaya çıkabilir ve %30 sıklıkla görülür(69) Diğer bulgular: periungual inflamasyon, ülserasyon ve dijital gangrenler olarak söylenebilir(72) Göz tutulumuna bağlı en sık görülen bulgular: episklerit, sklerit ve keratiti içeren keratokonjonktivit sicca'dır(70).

Romatoid artrit eklemler dışı tutulumun yaygın görüldüğü bir organ da akciğerdir. Akciğer tutulumu morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden birisidir.(73) pulmoner komplikasyonlar; plevral efüzyon, pulmoner fibröz, interstisyel

akciğer hastalığı ve arterittir. Pulmoner etkilenmeye rağmen asemptomatik seyir görülebilir. Sigara içmek mortalite açısından daha büyük risk teşkil eder(72).

Kardiyak tutulumda ateroskleroz, koroner arterit, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı ve fibrinöz perikardit şeklinde olabilir(74). Perikardit, romatoid artrit hastalarında en sık izlenen kalp tutulumudur(75). Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık riskinin %48'in üzerinde olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur(76).

Vaskülit nedeniyle meydana gelen glomerülonefrit ve interstisyel böbrek hastalığı dahil renal tutulum sık değildir. Amiloidoz, RA'nın en fazla görülen renal tutulum nedenlerinden biridir ve sıklığı %5 ila %19'dur(77)

En sık hematolojik belirti anemi olmasıdır. Anemi haricinde hematolojik maligniteler, nötropeni, eozinofili ve trombositopeni eşlik edebilir(72). Felty sendromu, lökopeni ve splenomegali olan seropozitif hastalarda görülen tekrarlayan enfeksiyonlara neden olan ciddi bir komplikasyondur (69).

### **2.2.5. Tanı**

Romatoid artrit hastalarının %80-90'ında romatoid faktör pozitiftir. RA için RF %69 duyarlılık ve %85 özgüllüğe sahiptir. ACPA ise hastaların %70-80'inde pozitif olup, %67 duyarlılık ve %95 özgüllüğe sahiptir(78) Hem RF hem ACPA pozitif olan RA hastaları seropozitif olarak tanımlanır. Seropozitiflik RA tanısının duyarlılık ve özgüllüğünü önemli ölçüde artırır. RA hastalarının %10'u seronegatifdir. RF varlığı romatoid artrite özgü değildir, diğer bağ doku hastalıklarında da pozitif olabilir(79). Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) ve C-reaktif protein(CRP) düzeyleri aktif hastalık esnasında genelde artmıştır, bu sebeple hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir(80).

Romatoid artrit tanısı için 2010 American College of Rheumatology ve European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) Sınıflandırma Kriterleri kullanılabilir.

**Tablo 2. 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Tanı Kriterleri**

<b>1.Eklem tutulumu:</b>	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem ( en az 1 küçük eklem)	5
<b>2.Seroloji:</b>	
Negatif RF & negatif ACPA	0
Düşük RF & düşük ACPA pozitifliği	2
Yüksek RF & ACPA pozitifliği	3
<b>3. Akut Faz:</b>	
Normal CRP & normal sedimentasyon	0
Anormal CRP & anormal sedimentasyon	1
<b>4. Semtom süresi:</b>	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1

Kritere göre 6 puan ve üstü alan hastalara romatoid artrit tanısı konabilir(81).

### **2.2.6. Tedavi**

Romatoid artrit tedavisine erken başlangıç çok önemlidir. Tedavi yalnız farmakolojik tedavi değil, hasta eğitimi ve bilgilendirme, düzenli ve aktif hastalık döneminde yakın takip gibi amaçları içermelidir. Son 10 yılda tedavi kılavuzlarında büyük değişiklikler yaşanmıştır. Tedavi hedefi; eklem deformatelerinin engellenmesi, ağrının hafifletilmesi ve sonlandırılması, fonksiyonel eklem kısıtlılığının önlenmesi, hastalık aktivitesinin azaltılması ve remisyon sağlanmasıdır.

Farmakolojik olarak ilaçlar iki grupta incelenebilir. İlk grupta daha çok hastanın ağrı, sabah tutukluğu gibi semptomlarının azaltan NSAİİ yer alır. Diğer grupta ise DMARD (Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar) olarak adlandırılan hastalık seyrini etkileyen ilaçlar yer alır. DMARD grubu ilaçlar:

Metotreksat, hidroklorokin, sülfasalazin, leflunomid, siklosporin, azatiopürin, infliksimab, etanersept, adalimumab, rituksimab olarak sıralanabilir. Steroidler öncelik olarak birinci grup ilaçlar arasında değerlendirilmekle beraber bazı çalışmalarda hastalık seyrini değiştirdiği için DMARD grubuna da dahil edilebilmektedir. Tedavide ilk seçenek ilaç metotreksattır. Metotreksat hem monoterapi hem de kombinasyon tedavilerinde ilk tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir. İlaçların kombine kullanımında etkilerinin daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ancak önemli olan hasta bazlı tedavi seçimi ve hastaya göre tedavinin modifiye edilmesidir. Anti-TNF olarak adlandırılan tümör nekrozis faktör inhibitörü olan ilaçlar (infliksimab, etanersept, adalimumab, certolizumab ve golimumab) son yıllarda birçok hastanın tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçların etkileri hızlı ortaya çıkmasına karşın immüsupresyon yaparak tüberkülozun aktivasyonu gibi ağır yan etkilere neden olması ve maliyetlerinin yüksek olması dezavantajlarıdır. Bu hastaların özellikle aktif dönemlerde yakın takibi ve tedavilerin takiplere göre düzenlenmesi önerilmektedir(82,83).

### **2.2.7. Romatoid artrit kardiyovasküler etkileri**

Romatoid artritte kardiyovasküler tutulum sıklıkla ancak ciddi klinik etkisi nadir izlenir. Yapılan araştırmalarda mortaliteyi arttırdığı ve ölümlerin %35-50'sinden kardiyovasküler sistem hastalıklarının neden olduğu gösterilmiştir. En sık görülen kardiyak tutulum perikardittir. Genellikle asemptomatiktir. Hastalığı süresi ve aktivitesi ile ilişkili değildir ancak romatoid nodül görülen, seropozitif hastalarda daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Transtorasik ekokardiyografi ile tarama yapıldığında %10-30 oranında, postmortem analizlerde %50 oranında perikardit saptanmasına karşılık semptom oluşturan perikardit sıklığı %1'dir. Prognoz benign seyrederek ve genellikle NSAİİ ve düşük doz kortikosteroidlere iyi yanıt verir. Nüks oranı %15 civarındadır. Seyrek olarak perikardiyal tamponat ve konstriktif perikardit gelişimine neden olabilir. Kardiyak tamponada bağlı ölüm görülebilir(84).

Miyokard tutulumu perikarda göre daha nadirdir ve tutulum olduğunda da genellikle asemptomatik seyrederek. Miyokardit sistolik disfonksiyona oranla daha fazla diyastolik disfonksiyona yol açabilir. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit artmış kalp yetmezliği riskinde artış ile ilişkilidir. Kohort çalışmalarında RA'nın koroner arter hastalığından ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak korunmuş EF'li kalp yetmezliği riskini artırdığı rapor edilmiştir. Romatoid artrit hastalarında CRP düzeyindeki artış kalp yetmezliği riski ile

bağlantılıyken, metotreksat kullanımı ile bu risk azalmaktadır(85). Kalp yetmezliği olan ve olmayan romatoid artrit hastaları dahil edildiği bir çalışmada; KY'li hastaların, önemli düzeyde daha yüksek hastalık aktivite indeksine sahip olduğu ve RA'nın belirgin bir şekilde daha şiddetli seyrettiği rapor edilmiştir(86). Romatoid artrit hastalarında kalp yetmezliği prevalansı yüksek olmakla birlikte bu daha çok korunmuş EF'li kalp yetmezliği şeklinde gözlenir. Düşük EF'li kalp yetmezliği nadirdir(87).

Romatoid artritinde fibrozis ve miyokardiyal nodüllerin oluşması kardiyak ileti sistemini olumsuz etkileyebilir. Aritmi ve ileti bozuklukları oluşabilir. İleti bozuklukları immünsupresif tedaviye genellikle cevapsızdır. Miyokardiyal granülomatozis bağlı olarak da KY gelişebilir. Sekonder amiloidoz RA' nadir görülmesine rağmen kardiyomiyopati ve ileti bozukluklarına sebep olabilir.

Romatoid artritte endokart da etkilenebilir. Transtorasik ekokardiyografide hastaların yaklaşık %30'unda kapak tutulumu görülmüştür. Kalp kapak tutulumu genellikle hemodinamik bozulmaya neden olmamaktadır. En sık mitral kapak sonra aort kapak tutulmaktadır. Genellikle kapakta yetmezliğe neden olur, stenoz nadirdir(88,89).

Romatoid artritte; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, diyabette olduğu gibi iki kattan daha fazla artmıştır. Hastalığı erken evresinde, semptom süresi 1 yıldan kısa olan hastalarda ve muhtemelen subklinik evrede bile iskemik kardiyak hastalık riski artmaktadır(90). Kronik inflamasyon, ilaçlar ve sedanter yaşam şekli RA'lı hastalarda koroner arter hastalığı riskini arttıran durumlardır. Ayrıca vaskülit de koroner arterleri etkileyerek koroner arterite neden olabilir. Koroner arterit intramiyokardiyal küçük arterlerde sınırlı olduğundan genellikle morbidite ve mortaliteye neden olmaz. Aterosklerotik kalp hastalığının %50'si bilinen geleneksek risk faktörlerinden bağımsız olarak meydana gelmektedir. RA ile ateroskleroz arasında benzer inflamatuvar patogeneze olduğu ve RA'da iskemik hastalığın bu nedenle arttığı düşünülmüştür. TNF- $\alpha$  ve IL-1 salınımı endotelden adezyon moleküllerinin sekrete edilmesini, endotel permeabilitesini arttırarak hücrelerin ve inflamatuvar mediatörlerin damar duvarından geçişini kolaylaştırır. TNF- $\alpha$  romatoid artritte endotel disfonksiyonuna neden olan en önemli mediyatördür. İnflamasyona bağlı gelişen aterosklerotik plak, unstabil angina pectoris hastalarında görülen plak yapısına benzerdir(88,89).

### 2.3. KORONER AKIM REZERVİ

Koroner arterler; endotel foksiyon bozukluğu ve koroner arterlerde darlığın olmadığı normal fizyolojik koşullarda, miyokardın oksijen ihtiyacını karşılamak için kan akımında dört ile altı kat artış sağlayabilirler. Oksijen ihtiyacının artması durumunda koroner akımın artması; vasküler rezistansın azalması ve arteriolar vazodilatasyon sayesinde meydana gelir. Koroner akım rezervi (KAR) miyokardın oksijen ihtiyacı arttığında koroner arterlerin dilate olabilme ve akım miktarını arttırabilme kapasitesine denir. Koroner akım rezervi matematiksel olarak hiperemi durumundaki koroner kan akım miktarının, dinlenme halindeki koroner kan akım miktarına oranı ile hesaplanır. Koroner akım rezervinin 2'nin üzerinde olması normal kabul edilir(91).

Hiperemi oluşturarak koroner akımın artması için en sık kullanılan farmakolojik ilaçlar adenozin ve dipiridamol'dür. Adenozin dipiridamol'e göre daha hızlı etkilidir ve yarılanma ömrü daha kısadır(92).

- Adenozin

İnsan vücudundan farklı reseptörlere bağlanarak etki eder ve bu nedenle farklı fizyolojik etkiler oluşturabilir. Koroner damar yatağında vazodilatasyon meydana getirir ve koroner kan akımını arttırır. Yarı ömrü kısa olduğu için infüzyon şeklinde uygulanır. Uygulama esnasında baş ağrısı, bulantı ve göğüs ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. A1 reseptörleri üzerinden etki ederek AV blok, A3 reseptörü üzerinden etki ederek bronkokonstriksiyon yapabilir. Bronkokonstriksiyon olması durumunda tedavi olarak aminofilin uygulanabilir.

- Dipiridamol

Adenozin molekülünün hücreye tekrar geri alınmasını engeller. Bu yüzden adenozin ile benzer etki gösterir ve daha uzun ömürlüdür. Yan etki olarak bulantı, yüzde kızarma, göğüs ağrısı görülebilir. Nefes darlığı olması durumunda aminofilin uygulanabilir(93).

Koroner akım rezervi invaziv yöntemlerle ölçülebildiği gibi transtorasik ekokardiyografi, transözefagial ekokardiyografi ve PET-CT gibi non-invaziv metotlarla da ölçülebilir. Transtorasik ekokardiyografi, maliyet etkin, kolay ulaşılabilir, invazif olmayan bir tanısal test olduğu için KAR ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir(94-96).

Transtorasik ekokardiyografi ile KAR değerlendirilirken hasta sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılır, daha sonra modifiye parasternal görüntülerden LAD mid bölge ve distal bölge akımları değerlendirilir. Modifiye parasternal görüntülerde LAD akımı bulununca önce dinlenme halinde Pulsed-Wave Doppler ile LAD akımı ölçülür ve bazal koroner akım saptanır. Daha sonra farmakolojik ilaçlar ile hiperemi oluşturulup Pulsed-Wave Doppler ile zirve akım ölçülür. Hiperemi esnasındaki zirve koroner akım ile dinlenme esnasındaki koroner akım oranlanarak koroner akım rezervi hesaplanır(94).

İskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği hastalarında koroner akım rezervinin önemli bir prognostik değeri vardır. Koroner arter hastalığı öyküsü olan ya da düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda KAR azaldıkça kardiyak semptomların ve egzersiz intoleransının arttığı gösterilmiştir(97).

Masanao Naya ve arkadaşlarının 2014 yılında koroner arter hastalığı açısından yüksek risk grubunda olan 290 hastaya invazif koroner angiografi ile değerlendirdiler. Araştırmacılar bu hastaların eş zamanlı olarak koroner akım rezervlerini ölçtüler. Koroner anjiografisinde ciddi düzeyde koroner arter hastalığı saptanan olguların koroner akım rezervlerinin düşük olduğunu ortaya koydular. Normal bir koroner akım rezervi ciddi obstrüktif koroner arter hastalığını büyük ölçüde ekarte eder ve negatif prediktif değeri yüksektir(98).

Diğer taraftan, koroner akım rezervindeki azalma epikardiyal koronerlerdeki hastalıktan kaynaklanabileceği gibi mikrovasküler disfonksiyona bağlı da olabilir. Bu nedenle test, koroner akıma rezervindeki azalmanın etyolojisini açıklamada yetersiz kalır. Azalmış koroner kan akımı mikrovasküler disfonksiyon, obstrüktif koroner arter hastalığı ya da her ikisinin kombinasyonu sonucu meydana gelebilir(5).

## **2.4. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI**

Arterler en içte intima tabakası, ortada media tabakası ve en dışta adventisya tabakası olmak üzere üç farklı bölümden oluşur. İntima tabakası endotel hücrelerinden oluşan bölge olup aterosklerozun başladığı yerdir. Media tabakası kas hücrelerinin, adventisya ise kollajen ve elastik lifler gibi bağ doku elemanlarının bulunduğu tabakadır. Karotis intima media kalınlığı(KIMK); intima ve media tabakalarının kalınlıkları toplamı olup B-mod ultrasonografik görüntüleme ile ölçülmektedir(99).

Karotis intima media kalınlığı ölçümünü optimize etmek için Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin hazırladığı protokole göre; karotis arterler iki boyutlu olarak görüntülediğinde damarın transdüserine yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüserden uzak olan posterior duvarının net değerlendirilebilmesi gerekmektedir. Ölçüm için kullanılacak transdüser lineer yapıda ve frekansı en az 7 MHz olmalıdır. Ölçüm yapılacak bölge ana karotis arterin 1 cm'lik distal bölümü ve posterior duvarı olmalıdır. Karotis plaklarının net bir şekilde değerlendirilebilmesi ve atlanmaması için ana karotis arter ve internal karotis arterin ön ve arka duvarlarının da değerlendirilmesi önemlidir. Karotis arterlerde plaklar daha çok bulbus ve internal karotis arterin segmentlerinde oluşmaktadır. B mod inceleme sırasında oluşabilecek artefaktların yanıltıcı olabileceği için arter lümeni renkli Doppler ile görüntülenmelidir. İdeal bir ölçüm için ana karotis arterin anterior ve posterior duvarlarının lümen-intima ve media-adventisya sınırları net olarak görüntülenmelidir. Her iki ana karotis arterden yapılacak intima media kalınlığı ölçümlerinin ortalaması alınmalıdır(100).

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağında, ilk dekatlarda başlangıç yapar. Koroner arterler ve karotis arterler aterosklerozdan en çok etkilenen vasküler yapılar olup koroner arter hastalığı ve karotis arter hastalığı arasında sıkı bir ilişki bulunur. Karotis intima media kalınlığı ateroskleroza erken evrede gösteren bir belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır(101).

Ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörleri karotis intima media kalınlığı ile de ilişkilidir. Yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara içme alışkanlığı gibi iyi bilinen risk faktörlerinin yanı sıra homosistein, okside düşük dansite lipoprotein ve lipoprotein a gibi diğer faktörlerde karotis intima media kalınlığı ile ilişkilidir(102).

Ateroskleroz sistemik bir hastalıktır ve karotis intima media kalınlığının ölçümü, diğer damarsal yapıların ateroskleroz durumu hakkında önemli bilgiler verebilmektedir. Karotis arterlerin, koroner arterler hakkında bilgi vereceği düşünülerek Rotterdam kalsifikasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 2013 hastanın koroner kalsiyum skoru ile karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak karotis intima media kalınlığındaki artış, koroner kalsiyum skorundaki artış ile ilişkili bulunmuştur(103).

## 2.5. AKIM ARACILI DİLATASYON

Akım aracılı dilatasyon kan akımındaki artışa bağlı damarın vazodilate olabilme kapasitesidir. Brakial arter üzerinden akım aracılı dilatasyon ölçümü yaygın kullanılmaktadır. Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan non-invaziv, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir metottur(104).

Endotel vasküler yapıların ve kalbin boşluklarını kaplayan tek katlı epitel hücrelerinden oluşan yapıdır. Endotelial sistemin sağlıklı olması, sağlıklı bir kardiyovasküler sistem için önemlidir. Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoprotein ve proteoglikanlardan meydana gelen glikokaliks tabakası damar duvar stresinde, duvar geriliminde ve kan akımının düzenlenmesinde rol oynar. Endotel hücrelerinden salgılanan damar gerilimi ve kan akımını düzenleyen nitrik oksit, prostasiklin, anjiotensin dönüştürücü enzim, endotelin-1, vasküler adezyon molekülü-1, hücreler arası adezyon molekülü-1, E-selektin, von willebrand faktör, trombomodulin, doku plazminojen inhibitörü, plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 gibi mediatörler arasındaki dengenin bozulması sonucu endotel disfonksiyonu meydana gelir(105).

Akım aracılı dilatasyonda rol alan temel mediatör madde nitrik oksittir. Damarda akut kan akım miktarındaki artış, endotel hücrelerinde hiperpolarizasyon meydana gelir. Hiperpolarizasyon nedeniyle sarkoplazmik retikulumun açılması ile hücre içi kalsiyum miktarında artış olur. Artmış kalsiyum, kalmodulin üzerinde E-NOS'u (endotelial nitrik oksit sentaz) aktive eder. L-argininden nitrik oksit sentezlenir. Nitrik oksit, cGMP üzerinden etki ederek vazodilatasyon oluşturur(106).

Akım aracılı dilatasyon (FMD) hesaplanırken brakial arterde akım aracılı dilatasyon oluşturmak için tansiyon aleti manşonu dominant kol antekubital fossa yukarısına sarılır, sonra bazal brakial arter çapı ölçülür. Daha sonra manşon sistolik tansiyon değerinin 50-60mmhg üstü bir basınca kadar şişirilir. Ortalama 5 dakika boyunca arter kan akımı engellenir. Oluşturulan iskemi sebebiyle vazodilatasyon gelişir. Vazodilatasyon nedeniyle kısa süreli yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra tekrar brakial arterin çapı ölçülerek reaktif hiperemiye cevap olarak oluşan akım aracılı dilatasyon yüzde olarak hesaplanır(104).

$$(FMD (\%)) = \frac{(\text{hiperemik akım sonrası çap} - \text{bazal brakial arter çap})}{\text{Bazal brakial çap}} \times 100$$

FMD ölçümleri yapılırken muayene odası sessiz, karanlık olmalı ve sıcaklık 23-26 °C derece arası tutulmalıdır. Ölçümler sabah ve 12 saatlik açlık sonrası yapılmalıdır. Hastaların ölçüm öncesi ağır yemek yemesi, sigara içmesi, kafein tüketmesi ölçümlerde yanlışlıklara neden olabilir. Hasta işlem öncesi sırt üstü pozisyonda 10 dakika istirahat ettirilmelidir(107).



## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. ETİK KURUL KARARI

Çalışma, Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Kurulu'nun önerisiyle Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından etik olarak onaylanmıştır (Karar no:2023/0334). Çalışma Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

### 3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE HASTA SEÇİMİ

Çalışma 01.05.2023 ve 31.08.2023 tarihleri arasında prospektif vaka kontrollü olacak şekilde tasarlandı. Hastalar kardiyoloji ve romatoloji polikliğine başvuran kişilerden seçildi. Anamnez, fizik muayane ve laboratuvar değerleri incelendikten sonra hastaların çalışmaya uygunluğu değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan toplam otuz gut kırk romatoid artrit tanılı hasta ile kontrol grubu olarak kırk beş sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalar ve kontrol grubundan yazılı ve sözlü onam alındı.

- Dahil edilme kriterleri

Bilinen gut hastalığı tanısı olmak

>18 yaş

<75 yaş olmak

- Dışlama kriterleri

Akut gut atağın geçiren hastalar

Bilinen koroner arter hastalığı

Periferik arter hastalığı

Kalp kapak hastalığı

Kalp yetmezliği

Kardiyak aritmi (atrial fibrilasyon, supraventiküler taşikardi, ventriküler taşikardi vb.)

Ek sistemik inflamatuvar hastalığı (sistemik lupus eritematosuz, tuberkuloz, vb.)

Kanser hastaları

Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği olan

Çalışmayı anlayıp kabul edecek bilinç düzeyi veya cezai ehliyeti olmayan

Gebelik varlığı

Astım bronşiyale ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hipotansiyon

2.veya 3. Derece kalp bloğu

Hasta sinüs sendromu

### **3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ**

Kriterlere uygun 30 gut hastası, 40 romatoid artrit hastası ve 45 kontrol grubu hastası ile çalışma gerçekleştirildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri, fizik muayene bulguları sosyo-demografik bilgileri, ek hastalıkları, ilaç kullanım öyküleri, sigara kullanım miktarı ve yılı, alkol gibi alışkanlıkları, egzersiz alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları kaydedildi. Hastane ve e-nabız sistemi üzerinden ürik asit, CRP, lipid paneli, AST, ALT, üre, kreatinin, hemogram değerleri kaydedildi. Hastalara transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılarak aynı zamanda koroner akım rezervi (KAR), Ön koldan Akım aracılı dilatasyon (Flow mediated dilatasyon (FMD), Karotis intima media kalınlığı (KİMK), ölçümleri yapıldı.

#### **3.3.1 Transtorasik ekokardiyografi**

Araştırmaya alınan tüm hastaların kardiyak fonksiyonları Vivid S6 GE ekokardiyografi cihazı ile 7.5 MHz'lık transdüser ile lateral dekübitis durumunda ölçüldü, parasternal uzun aks iki boyutlu ekokardiyografik görüntüde aort kapak seviyesinde M-Mod kursorü yerleştirilerek, sistolde, sol atriyal (LA) çap ölçüldü. Aynı görüntü penceresinde M-Mod kursorü mitral kapak uçları seviyesine yerleştirilerek, intraventriküler septum diyastolik kalınlığı, sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESC) ölçüldü.

Apikal dört boşluk penceresinden, Pulsed-wave (PW) Doppler örnek hacmi diyastolde mitral kapakçık uçları arasında yerleştirilerek PW Doppler kaydı alındı. Bu kayıttan; mitral erken hızlı doluş velositesi (E), mitral geç doluş velositesi (A), deselerasyon zamanı (DT) ölçümü yapıldı. E/A oranı hesaplandı. Apikal dört boşluk penceresinden Pulsed-wave (PW) Doppler örnek hacmi sol ventrikül çıkış yolu ve

mitral kapak arasına konularak kayıt alındı. Bu kayıttan izovolümetrik relaksasyon (IVRT), ejeksiyon zamanı (ET), izovolümetrik kontraksiyon zamanı (VCT) ölçüldü.

Apikal dört boşluk penceresinde Doku Doppler görüntüleme ile PW Doppler kursorü mitral annulusa yerleştirilerek bölgesel akım hızları kaydedildi. Bu kayıttan erken diyastolik annulus hızı (E'), geç diyastolik annulus hızı (A'), sistolik annulus hızı (S'), annulus ejeksiyon zamanı (ET'), annulus izovolümetrik kontraksiyon (IVCT'), annulus izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT') ölçüldü.

Apikal dört boşluk penceresinde Doku Doppler görüntüleme ile PW Doppler kursorü interventriküler septuma yerleştirilerek septum hızları kaydedildi. Bu kayıttan erken diyastolik septum hızı (sE'), geç diyastolik septum hızı (sA'), sistolik septum hızı (sS'), septum ejeksiyon izovolümetrik kontraksiyon zamanı (sIVCT'), septum izovolümetrik relaksasyon zamanı (sIVRT') ölçüldü.

Apikal dört boşluk penceresinde Doku Doppler görüntüleme ile PW Doppler kursorü triküspit lateral annulusa yerleştirilerek hız kayıtları alındı. Bu kayıttan erken diyastolik triküspit annulus hızı (tr-aE'), geç diyastolik triküspit annulus hızı (tr-aA'), sistolik triküspit annulus hızı (tr-aS'), triküspit annulus ejeksiyon zamanı (tr-aET'), triküspit annulus izovolümetrik kontraksiyon zamanı (tr-aIVCT'), triküspit annulus izovolümetrik relaksasyon zamanı (tr-aIVRT') ölçüldü.

Parasternal kısa aks görüntüsünde Pulsed-wave (PW) Doppler örnek hacmi sistolde pulmoner kapak annulus hizasına yerleştirilerek hız kaydı alındı. Bu kayıttan pulmoner ejeksiyon zamanı (pET), pulmoner akselerasyon zamant (pAct) ölçüldü.

### **3.3.2 Koroner akım rezervi**

Araştırmaya alınan tüm hastaların koroner akım rezervleri Vivid S6 GE ekokardiyografi cihazı ile 7.5 MHz'lık transdüser ile lateral dekübitis durumunda ölçüldü. Transtorasik olarak KAR ölçümünde hiperemik ajan olarak adenozin kullanıldı. Modifiye iki boşluk görüntülerden interventriküler septumda, sol anterior inen arter mid-distal kısmı görüntülendi. Bazal ve adenozin 140 mg/kg/dk hızında 4 dakika intravenöz olarak verildikten sonraki koroner akım hızları kaydedildi. Her kayıttaki en yüksek 3 ölçümün ortalaması alındı. KAR maksimal vazodilatasyon sırasındaki diyastolik akım hızının bazal diyastolik akım hızına oranı alındı iki ve üzeri değerler normal kabul edildi.

### 3.3.3. Akım aracılı dilatasyon

Hastalara akım aracılı dilatasyon (FMD), dominant kolda brakial arterden ultrasonografik ölçüm tekniği uygulanarak değerlendirildi. Hastalardan işlemden yaklaşık yarım saat öncesinde aşırı egzersiz yapmaktan kaçınmaları istendi. Ayrıca nikotin içeren gıdalardan ve endotel fonksiyonlarını etkileyebilecek diğer vazoaaktif maddelerden uzak durmaları öğütlendi. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossada palpe edildi. Vivid S6 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazı ile 12,5 MHz lineer prop kullanılarak ölçümler yapıldı. Brakial arter, trase boyunca en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve iki boyutlu görüntüleme için lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzlerin net olarak değerlendirilebildiği bir segment seçildi. Brakial arter çapı EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda üç kez ölçülerek bu üç ölçümün ortalaması alındı ve bu değer bazal brakial arter çapı olarak kaydedildi. Bazal değerler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı 200 mmHg veya hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarıldı ve manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakial arterin görüntüleri alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör cevap =EBVC) kaydedildi. FMD bazal damar çapına (BDÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi ve  $FMD = [(EBVC - BDÇ) / BDÇ] \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

### 3.3.4. Karotis intima media kalınlığı

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü öncesi, bireyler, sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve oda sıcaklığında 15 dk dinlendikten sonra KİMK ölçümü yapıldı. KİMK ölçümünde Vivid S6 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazına bağlı 12.5 mHz doğrusal prop kullanıldı. Sağ ve sol KİMK değerleri saptandıktan sonra her katılımcı için ortalama KİMK değeri hesaplandı. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlenerek ölçümler bu bölgeden yapıldı.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Devamlı değişkenler ortalama  $\pm$  SS veya medyan ve çeyrekler arası mesafe olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Devamlı değişkenlerdeki dağılım paterni histogramların görsel değerlendirmesi, QQ grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler için gruplar arası farklar tek yönlü ANOVA veya Kruskal-Wallis testleri ile değerlendirilirken post-hoc analizler Tukey's HSD, Games-Howell testi veya nonparametrik dağılım gösteren değişkenler için Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için gruplar arası farkların değerlendirilmesi için ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler için pairwise değerlendirmelerde Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Korelasyon analizleri için dağılım patenine göre Pearson korelasyon testi veya Spearman's Rho testi kullanıldı. Binomial lojistik regresyon analizleri için bağıl değişkenler için literatürde daha önce belirlenmiş sınır değerler (koroner arkım rezervi için 2.0, karotis intima media kalınlığı için 0.5 mm ve akımla ilişkili vazodilatasyon için 7.1%) kullanıldı. Klinik olarak önemli ve bağıl değişkenleri etkileyebileceği daha önce gösterilmiş olan yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi, hipertansiyon, sigara, diyabet, kreatinin, total kolesterol, C-reaktif protein, ürik asit, sol ventrikül kitle indeksi değişkenleri, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ayarlayıcı değişkenler olarak kullanıldı ve çalışma grupları için bu değişkenler düzeltildikten sonra elde edilen odds oranları ve güven aralıkları verildi. Tüm analizler için p değeri sınırı 0.05 olarak belirlendi ve analizler güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm analizler için SPSS 27.1 for MacOs (IBM Inc, Armonk, USA) programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 115 katılımcı tanılarına göre 3 gruba ayrıldı. Bu hastalardan 30 tanesi gut, 40 tanesi romatoid artrit ve 45 tanesi kontrol grubu olarak belirlendi.

Gut hastalarının yaş ortalaması  $54.0 \pm 10.2$  idi ve hastaların 5'i (%16.7) kadın, 25'i (%83.3) erkekti, vücut kitle indeksi (VKİ)  $29.6 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$  idi. Romatoid artrit hastalarının yaş ortalaması  $44.7 \pm 8.8$  idi ve hastaların 22'i kadın (%55.0), 18'i (%45) erkekti, VKİ' i  $25.8 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$  idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $40.4 \pm 10.3$  idi ve 13(%28.9) kişi kadın 32(71.1) kişi erkekti, VKİ' i  $26.5 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$  idi. Hastaların demografik ve kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktör özellikleri tablo 4.1 de verilmiştir. Gut hasta grubu, RA hasta grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha ileri yaşta izlendi( $p < 0.001$ ) Gut hasta grubunda RA hasta grubuna göre erkek cinsiyet istatistiksel anlamlı olarak baskın izlendi( $p < 0.002$ ). RA hasta grubunda hem gut hasta grubu hem de kontrol grubuna kıyasla kadın cinsiyet istatistiksel anlamlı olarak baskın izlendi( $p < 0.002$ ). Vücut kitle indeksi gut hasta grubunda diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlendi( $p < 0.001$ ).

**Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikler ve KVH risk faktörleri**

Karakteristik	Gut (n=30)	Romatoid Artrit (n=40)	Kontrol (n=45)	P değeri
Yaş (yıl)	$54.0 \pm 10.2^{a,b}$	$44.7 \pm 8.8$	$40.4 \pm 10.3$	$< 0.001$
Cinsiyet (%kadın)	5 (16.7%) <sup>b</sup>	22 (55.0%) <sup>c</sup>	13 (28.9%)	0.002
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$29.6 \pm 3.4^{a,b}$	$25.8 \pm 2.7$	$26.5 \pm 3.7$	$< 0.001$
Hipertansiyon (%)	13 (43.3%) <sup>a</sup>	8 (20.0%)	6 (13.3%)	0.009
Diyabet (%)	3 (10.0%)	7 (17.5%)	3 (6.7%)	0.28
Aktif sigara kullanımı (%)	14 (46.7%) <sup>a</sup>	14 (35.0%)	8 (17.8%)	0.03

a  $p < 0.05$  Gut ve kontrol, b  $p < 0.05$  Gut ve RA, c  $p < 0.05$  RA ve kontrol

Gut grubunda hipertansiyon tanısı olan 13 (%43.3), diyabet tanısı olan 3 (%10.0), aktif sigara kullanımı olan 14 (46.7) hasta vardı. Romatoid artrit grubunda hipertansiyon tanısı olan 8 (%20.0), diyabet tanısı olan 7 (%17.5), aktif sigara kullanımı olan 14 (35.0) hasta vardı. Kontrol grubunda hipertansiyon tanısı olan 6

(%13.3), diyabet tanısı olan 3 (%6.7), aktif sigara kullanımı olan 8 (%17.8) hasta vardı. (Tablo 4.1.) Her üç grup hipertansiyon ve diyabet tanısı açısından benzerdi. Gut hasta grubunda aktif sigara kullanımı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı( $p<0.03$ ).

**Tablo 4.2. Çalışma gruplarına ait hemogram ve biyokimyasal parametreler**

Karakteristik	Gut (n=30)	Romatoid Artrit (n=40)	Kontrol (n=45)	P değeri
Hemoglobin (n=113)	14.8 ±1.2 <sup>b</sup>	13.4 ±1.5 <sup>c</sup>	14.3 ± 1.5	<0.001
Lökosit (x103/mm <sup>3</sup> ) (n=113)	7.2 ± 1.4	8.4 ±3.2 <sup>c</sup>	6.9 ± 1.5	0.04
C-reaktive protein (mg/dl) (n=114)	3.31 (0.99 - 6.47) <sup>a</sup>	3.78 (2.13 - 6.78) <sup>c</sup>	1.60 (0.84 - 2.00)	<0.001
Total kolesterol (mg/dl) (n=110)	191.0 ± 47.8	186.0 ± 36.3	181.0 ± 39.8	0.26
LDL-kolesterol(mg/dl) (n=110)	114.0 ± 29.0	112 ± 31.1	98.7 ± 37.6	0.10
Trigliserit (mg/dl) (n=110)	226.0 (187.0 - 315.0) <sup>a,b</sup>	94.0 (81.0 - 142.0)	162.0 (81.0 - 189.0)	<0.001
Kreatinin (mg/dl) (n=114)	0.93 ±0.19 <sup>a,b</sup>	0.82 ± 0.28	0.80 ± 0.14	0.005
Ürik Asit (mg/dl) (n=111)	6.47 ±1.60 <sup>a,b</sup>	4.13 ±1.68 <sup>c</sup>	5.00 ± 1.30	0.005

a  $p<0.05$  Gut ve kontrol, b  $p<0.05$  Gut ve RA, c  $p<0.05$  RA ve kontrol

Hastaların hemogram ve biyokimyasal parametreleri tablo 4.2 de gösterilmiştir. Gut hasta grubunda; ortanca CRP düzeyleri, ortanca trigliserit düzeyleri, ortalama kreatinin düzeyleri, ortalama ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı( $p<0.001$ )( $p <0.001$ ) ( $p<0.005$ ) ( $p<0.005$ ). Gut hasta grubunda; ortalama hemoglobin düzeyleri, ortanca trigliserit düzeyleri, ortalama kreatinin düzeyleri, ortalama ürik asit düzeyleri RA hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı( $p<0.001$ )( $p <0.001$ ) ( $p<0.005$ ) ( $p<0.005$ ).

RA hasta grubunda; ortalama hemoglobin düzeyleri, ortalama lökosit düzeyleri, ortanca CRP, ortalama ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı( $p<0.001$ )( $p<0.04$ )( $p<0.001$ )( $p<0.005$ ).

**Tablo 4.3. Çalışma gruplarına ait ekokardiyografik parametreler**

<b>Karakteristik</b>	<b>Gut (n=30)</b>	<b>Romatoid Artrit (n=40)</b>	<b>Kontrol (n=45)</b>	<b>P değeri</b>
LV end-diastolik volüm (ml)	107.0 ±21.6 <sup>b</sup>	92.8 ± 20.0	98.9 ± 15.8	0.03
LV end-sistolik volüm (ml)	31.9 ± 8.8	29.2 ± 8.6	30.4 ± 9.6	0.44
LV ejeksiyon fraksiyonu (%)	70.0 ± 6.3	68.4 ± 6.7	69.1 ± 8.2	0.44
LV kitle indeksi (g/m <sup>2</sup> )	80.3 ±14.3 <sup>a</sup>	87.8 ±14.1 <sup>c</sup>	69.4 ± 12.7	<0.001
LA anteroposterior uzunluğu (mm)	35.3 ±3.5 <sup>b</sup>	31.9 ±3.4 <sup>c</sup>	34.0 ± 4.5	<0.001
Mitral E dalgası (cm/s) (n=114)	73.5 ± 19.4	75.6 ± 17.0	80.2 ± 17.0	0.26
Mitral A dalgası(cm/s) (n=114)	79.8 ±20.8 <sup>a</sup>	72.6 ± 17.9	66.4 ± 13.0	0.007
Mitral E/A oranı (n=114)	0.96 ±0.30 <sup>a</sup>	1.09 ± 0.33	1.25 ± 0.36	0.001
Mitral izovolumetrik relaksasyon zamanı (ms) (n=114)	76.9 ±11.8 <sup>b</sup>	106.0 ±21.9 <sup>c</sup>	78.5 ± 12.8	<0.001

a p<0.05 Gut ve kontrol, b p<0.05 Gut ve RA, c p<0.05 RA ve kontrol

Hastaların ekokardiyografik parametreleri tablo 4.3 de gösterilmiştir. Gut hasta grubunda LV kitle indeksi ortalama 80.3 ±14.3 g/m<sup>2</sup> olup kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.001). Gut hasta grubunda mitral E dalgası ve mitral E/A oranında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark vardı(p<0.007)(p<0.001). Gut hasta grubunda LV end-diastolik volüm 107.0 ±21.6 ml ve mitral izovolumetrik relaksasyon zamanı 76.9 ±11.8 ms olup RA grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık saptandı(p<0.03)(p<0.001).

RA grubunda LV kitle indeksi ortalama 87.8 ±14.1 g/m<sup>2</sup> ve mitral izovolumetrik relaksasyon zamanı 106.0 ±21.9 ms olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmıştır(p<0.001)(p<0.001).

**Tablo 4.4. Grupların KIMK, FMD, KAR karşılaştırması**

<b>Karakteristik</b>	<b>Gut (n=30)</b>	<b>Romatoid Artrit (n=40)</b>	<b>Kontrol (n=45)</b>	<b>P değeri</b>
Karotis intima-media kalınlığı(mm)	0.77 ± 0.35 <sup>a,b</sup>	0.58 ±0.11 <sup>c</sup>	0.47 ± 0.17	<0.001
Akım aracılı dilatasyon (%) (n=113)	7.9 ±5.6 <sup>a</sup>	11.0 ± 6.9	12.2 ± 1.0	0.001
Koroner akım rezervi	2.21 + 0.50 <sup>a</sup>	2.37 ±0.48 <sup>c</sup>	3.04 ± 0.75	<0.001

a p<0.05 Gut ve kontrol, b p<0.05 Gut ve RA, c p<0.05 RA ve kontrol

Gut hasta grubunda KIMK 0.77 ±0.35 mm saptanırken kontrol grubunda KIMK 0.47 ± 0.17mm, RA grubunda KIMK 0.58 ±0.11 mm saptandı. Gut hasta grubunda KIMK, kontrol grubuna ve RA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı(p<0.001).

Gut hasta grubunda FMD %7.9 ±5.6 saptanırken kontrol grubunda FMD %12.2 ± 1.0 saptandı. Gut hasta grubunda FMD, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış saptandı(p<0.001).

Gut hasta grubunda KAR 2.21 + 0.50 saptanırken kontrol grubunda KAR 3.04 ± 0.75 saptandı. Gut hasta grubunda KAR, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış saptandı(p<0.001).

RA hasta grubunda KIMK 0.58 ±0.11 mm saptanırken kontrol grubunda KIMK 0.47 ± 0.17mm saptandı. RA hasta grubunda, KIMK, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmış saptandı(p<0.001).

RA hasta grubunda FMD %11.0 ± 6.9 saptanırken kontrol grubunda FMD %12.2 ± 1.0 saptandı. Her iki grup arasında FMD istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

RA hasta grubunda KAR 2.37 ±0.48 saptanırken kontrol grubunda KAR 3.04 ± 0.75 saptandı. RA hasta grubunda KAR, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış saptandı(p<0.001).

Gut hasta grubu ile RA hasta grubu arasında KAR ve FMD istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.5. Hasta gruplarının korelasyon analizi**

Karakteristik	Karotis İntima Media Kalınlığı		Akım Aracılı Dilatasyon		Koroner Akım Rezervi	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
<b>Gut Hasta Grubu (n=30)</b>						
Yaş (yıl)	0.32	0.08	0.08	0.66	-0.09	0.62
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.21	0.27	-0.22	0.25	-0.36	<b>0.04</b>
Hemoglobin (g/dl)	0.05	0.80	0.11	0.56	0.28	0.14
Lökosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	-0.23	0.23	-0.09	0.64	0.03	0.87
Total kolesterol (mg/dl)	-0.18	0.37	0.07	0.72	-0.23	0.23
LDL- kolesterol (mg/dl)	-0.17	0.38	-0.07	0.72	-0.05	0.80
Trigliserit (mg/dl)	0.00	0.99	-0.20	0.31	0.09	0.64
C-reaktif protein (mg/dl)	0.27	0.15	-0.27	0.15	-0.22	0.25
Ürik asit (mg/dl)	0.001	0.99	0.06	0.73	-0.05	0.79
Kreatinin (mg/dl)	0.10	0.61	0.04	0.82	-0.18	0.35
LV end-diyastolik volüm (ml)	-0.14	0.46	0.15	0.42	-0.12	0.53
LV end-sistolik volüm (ml)	0.03	0.88	-0.07	0.69	-0.05	0.80
LV kitle indeksi (g/m <sup>2</sup> )	0.25	0.18	-0.21	0.25	-0.06	0.77
<b>Romatoid Artrit Hasta Grubu (n=40)</b>						
Yaş (yıl)	-0.08	0.65	0.36	<b>0.02</b>	0.04	0.81
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.10	0.54	0.27	0.10	-0.35	<b>0.03</b>
Hemoglobin (g/dl)	-0.14	0.42	0.02	0.91	-0.04	0.80
Lökosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	-0.04	0.83	0.04	0.79	0.08	0.64
Total kolesterol (mg/dl)	-0.16	0.35	-0.04	0.83	-0.01	0.98
LDL- kolesterol (mg/dl)	-0.10	0.56	-0.03	0.84	0.07	0.68
Trigliserit (mg/dl)	-0.20	0.26	0.09	0.60	-0.10	0.55
C-reaktif protein (mg/dl)	-0.13	0.45	0.09	0.60	-0.11	0.50
Ürik asit (mg/dl)	-0.07	0.71	-0.11	0.51	-0.18	0.30
Kreatinin (mg/dl)	-0.07	0.66	0.06	0.73	0.11	0.49
LV end-diyastolik volüm (ml)	-0.02	0.91	-0.02	0.89	0.12	0.46
LV end-sistolik volüm (ml)	0.04	0.81	0.22	0.16	-0.18	0.28
LV kitle indeksi (g/m <sup>2</sup> )	0.12	0.49	-0.003	0.99	0.15	0.35

Çalışmamızın korelasyon analizi tablo 4.5 te gösterilmiş olup; gut hasta grubunda vücut kitle indeksi ile KAR arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.36$   $p = 0.04$ ).

Romatoid artrit hasta grubunda yaş ile FMD arasında, VKİ ile KAR arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ( $r = 0.36$   $p = 0.02$ ) ( $r = -0,35$   $p = 0.03$ ).

**Tablo 4.6. KIMK FMD KAR lojistik regresyon analizi**

Karakteristik	Karotis İntima Media Kalınlığı		Akım Aracılı Dilatasyon		Koroner Akım Rezervi	
	Odds oranı	P değeri	Odds oranı	P değeri	Odds oranı	P değeri
Yaş (yıllık artış)	1.13 (1.06 - 1.20)	<0.001	1.03 (0.98 - 1.08)	0.23	1.10 (1.03 - 1.18)	0.005
Cinsiyet (Kadın)	0.54 (0.16 - 1.79)	0.31	0.99 (0.30 - 3.27)	0.99	2.45 (0.62 - 9.71)	0.20
Vücut Kitle İndeksi ( kg/m <sup>2</sup> artışı )	1.07 (0.91 - 1.26)	0.43	1.07 (0.91 - 1.25)	0.40	1.48 (1.17 - 1.86)	<0.001
Hipertansiyon	0.32 (0.08 - 1.19)	0.09	1.91 (0.57 - 6.38)	0.29	1.27 (0.32 - 5.03)	0.73
Diyabet	3.46 (0.62 - 19.49)	0.16	0.06 (0.006 - 0.54)	0.01	0.56 (0.11 - 2.87)	0.49
Sigara kullanımı	1.14 (0.39 - 3.29)	0.81	1.93 (0.70 - 5.37)	0.21	2.50 (0.78 - 8.03)	0.12
Kreatinin ( mg/dl )	1.27 (0.78 - 21.34)	0.87	0.61 (0.06 - 5.90)	0.67	1.65 (0.16 - 16.91)	0.67
Total Kolesterol ( mg/dl )	0.99 (0.98 - 1.01)	0.29	1.00 (0.99 - 1.01)	0.65	1.00 (0.98 - 1.02)	0.78
C-reaktif protein (mg/dl )	1.07 (0.92 - 1.24)	0.38	1.03 (0.94 - 1.12)	0.57	0.98 (0.94 - 1.03)	0.45
Ürik Asit ( mg/dl artış için)	0.78 (0.53 - 1.14)	0.20	0.99 (0.70 - 1.40)	0.95	0.62 (0.38 - 1.01)	0.053
LV kitle indeksi ( g/m <sup>2</sup> artış için)	1.00 (0.96 - 1.04)	0.96	0.99 (0.95 - 1.03)	0.62	0.98 (0.94 - 1.02)	0.30
Çalışma Grubu Kontrol (referans) Gut	3.04 (0.68 - 13.71)	0.15	6.71 (1.63 - 27.58)	0.008	2.88 (0.61 - 13.48)	0.18
Romatoid Artrit	1.92 (0.46 - 7.98)	0.37	7.34 (1.69 - 31.82)	0.008	2.05 (0.41 - 10.33)	0.38

Çalışmamızdaki tüm olgulara ait lojistik regresyon analizi tablo 4.6'da gösterilmiştir. Her 1 yaş artışı için KIMK 1.13 kat KAR 1.10 kat artmış bulunmuştur. Vücut kitle indeksindeki her bir  $\text{kg/m}^2$  artış KAR'da 1.47 kat risk artışı ile ilişkili saptanmıştır. Diyabet hastalığı FMD'nin 0.06 kat azalmasıyla ilişkiliydi. Gut hastalığı varlığı FMD'de 6.71 kat risk artışı, RA hastalığının varlığı FMD'de 7.34 kat risk artışı ile ilişkiliydi.



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda gut hastalarında; sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında KAR ve FMD azalmış, KIMK artmış olarak bulundu. RA grubu ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında KAR azalmış KIMK artmış bulundu. Gut hasta grubunda KIMK, RA hasta grubuna göre daha yüksek bulundu, KAR ve FMD benzerdi. Ürik asit düzeyi ile KAR, FMD, KIMK arasında korelasyon saptanmadı, bunun nedeninin örneklem küçüklüğü olduğu düşünüldü. Gut hasta grubu ve RA hasta grubunda VKİ ile KAR arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı. Gut hasta grubunun vücut kitle indeksi diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum gut ve RA hastalarının metabolik sendrom adayı olabileceğini ve aterosklerotik parametrelerin olumsuz etkilenebileceği düşündürdü.

Sol ventrikül kitle indeksi gut ve RA hasta grubunda artmış saptanırken, mitral E/A oranı gut hasta grubunda azalmıştı. RA olgularında mitral izovolümetrik relaksasyon zamanı artmıştı. Bu ekokardiyografik parametreler gut ve RA hastalarında diyastolik fonksiyonların bozulabileceğini göstermektedir.

Koroner akım rezervi, akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığı ateroskleroz ve mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkili modalitelere(99,104,108).

KAR iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği hastalarında önemli bir prognostik değere sahiptir(97). KAR, kardiyovasküler hastalıklar dışında diyabet, yaşlanma, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, romatoid artrit, kronik böbrek yetersizliği gibi birçok durumda ve çeşitli enfeksiyonlarda da bozulabilmektedir(109,110).

FMD, endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan noninvaziv bir yöntem olup olumsuz kardiyak sonuçları ile bağımsız bir şekilde ilişkilendirilmiştir(111). FMD azalması vasküler hastalığın erken ve potansiyel olarak geri döndürülebilir bir bulgusu olarak kabul edilir. Çeşitli faktörlerin endotelde oluşturduğu etkinin toplamını gösterir(112). Akım aracılı dilatasyon; tip-2 diyabet, romatoid artrit, sistemik skleroz, psöriasis hastalığı, sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda azalmıştır(113,114)

Karotis intima media kalınlığı ateroskleroza erken evrede tespit eden bir belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Koroner arterler ve karotis arter ateroskleroz gelişiminden en çok etkilenen damarsal yapılar olup koroner arter hastalığı ve karotis arter hastalığı arasında sıkı bir ilişki bulunur(101). KIMK; inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, hiperürisemi, romatoid artrit gibi hastalıklarda artmış bulunmuştur(7,115–118) Gut hastalarında karotis ateroskleroz plaklarının prevalansı %29,1 ile %59,2 arasında değişmektedir(4).

İnflamatuvar artrit ile seyreden, prevalansı yüksek olan hastalıklardan biri de gut hastalığıdır. Gut hastalarının kardiyovasküler hastalık açısından riskli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(41,119,120). Gut hastalığında kardiyovasküler risk artışının olası iki temel nedeni hiperürisemik durum ve monosodyum urat kristali birikiminin yol açtığı inflamasyondur(34). Krishnan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ürik asit düzeyinin koroner kalsifikasyon ile korole olduğunu, dolayısıyla hiperüriseminin koroner arter hastalığı riskini arttırdığı ifade ettiler.(121). Framingham Çalışması'nın alt grup analizlerinde, 32 yıl izlem sonrasında gut tanılı hastalarda gut hastalığı olmayanlara kıyasla koroner arter hastalığı görülme olasılığının %60 daha fazla olduğu saptanmıştır(122).

Calabuig ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya tofusü olan 103 gut hastası dahil edilmiştir. Bu çalışmada karotis ultrasonografik incelemeleri yapıldığında %59,2'sinde ateroskleroz plağı, %33,0'ünde artmış KIMK saptanmıştır(123). Bizim çalışmamızda gut hasta grubunda KIMK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Brook ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gut hastalarında FMD'nin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu saptanmış ve intraselüler adhezyon molekül-1 ile negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir(124). Kransnokutsky ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise gut hastalarında kontrol grubuna göre FMD azalmış bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumun gut hastalığında görülen kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır(125). Bizim çalışmamızda da FMD, gut hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışmamızda FMD azalması ile CRP arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum allopurinol veya kolışisin tedavisi kullanan hastaların varlığıyla ilişkili düşünüldü.

Lim ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada serum ürik asit düzeylerindeki değişkenliğinin majör kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Serum ürik asit düzeyindeki dalgalanmalar gut atakları ile ilişkili olduğu bilinmektedir(126). 2023 yılında yayınlanan 6814 hastayı içeren MESA çalışması da gut hastalarında daha fazla kardiyovasküler olay yaşandığı desteklenmiştir. Araştırmacılar kolşisin ve interlökin-1 inhibitörü kullanan hastalarda anlamlı olarak daha az kardiyovasküler olay yaşandığını analiz etmişlerdir. Buna bağlı olarak gut ve kardiyovasküler hastalık gelişmesindeki benzer inflamatuvar mekanizmalarının olabileceğini savunmuşlardır(120).Bizim çalışmamızda da gut hasta grubunda KAR kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışma gut olgularında koroner mikrovasküler yatağın değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından çok önemlidir. Bilindiği üzere koroner mikrovasküler disfonksiyon aşikar aterosklerozdan yıllar önce meydana gelebilir ve müdahale ile geri dönüşü olan bir evreyi temsil eder. Gut olgularında henüz klinik ateroskleroz oluşmadan mikrovasküler yatağın değerlendirilmesi yolu ile majör kardiyovasküler olayların engellenme potansiyeli vardır.

Serum ürik asit yüksekliğinin, inflamatuvar aktiviteyi tetikleme, lipit oksidasyonu, nitrik oksit salınımının baskılanması gibi yollar ile endotel disfonksiyonuna neden olabileceği ifade edilmekle birlikte bir sebep sonuç ilişkisine varılamamıştır(127). Bu nedenle bu konudaki çalışmalar hala güncelliğini korumaktadır. (128). Kim ve arkadaşlarının 2018 yılında asemptomatik hiperürisemi ve metabolik sendrom tanılı 44 hasta ile yaptıkları kesitsel çalışmada hastaların %58'inde düşük KAR saptanmıştır. Ancak serum ürik asit seviyesi ile KAR ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu verileri ürik asit düzeyinin kardiyovasküler riskle ilişkisi olsa dahi orta düzeyde hiperüriseminin KAR ile kuvvetli ilişkisi olmayabileceğini savunmuşlardır(129). Yapılan başka bir çalışmada 382 hastanın PET ile hesaplanan KAR ve ürik asit düzeyinin incelenmiş, KAR ile serum ürik asit düzeyi arasında ilişkili bulunmamıştır(130). Erdoğan ve arkadaşlarının dilate kardiyomiopati olgularda yapmış olduğu bir başka çalışmada ise, tedaviye allopurinol eklenmesi ile ürik asit seviyesinin azaldığı, buna paralel olarak KAR' ın düzeldiği gösterilmiştir.(131) Bizim çalışmamızda allopurinol tedavisi alan hastaların dışlanmamış olması ürik asit ve KAR arasında korelasyonun bozulmasının sebebi olabilir.

Sekiz gözlemsel çalışmadan 13047 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde hiperüriseminin KIMK artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (115). Bizim çalışmamızda ürik asit düzeyi ile KIMK arasında korelasyon saptanmamıştır Bu durumun örneklem küçüklüğüyle ve tedavi alan hastalarla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

FMD ölçümünde reaktif hiperemi ve vazodilatasyona neden olan mekanizma, shear strese cevap olarak gelişen nitrik oksit (NO) üretimidir. Ürik asitin neden olduğu endotel fonksiyon bozukluğu ve FMD bozulmasına sebep olan mekanizmalar; ürik asit ve nitrik oksit arasındaki reaksiyon, nitrik oksitin tükenmesi ve endotel nitrik oksit sentazın inhibisyonu olarak sıralanabilir(132). Wong ve arkadaşlarının diyabet ve koroner arter hastalarında yaptıkları bir çalışmada hiperürisemisi olan grup ile normal ürik asit düzeyi olan hastaların FMD değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Araştırmacılar olguların komorbid durumlarının (diyabet, yaş, sigara öyküsü, hipertansiyon öyküsü) endotel fonksiyonunu daha fazla bozmuş olabileceğini düşünmüşlerdir. Komorbiditenin hiperüriseminin FMD'ye olan etkisini geri planda bırakabileceğini savunmuşlardır(133). Erdoğan ve arkadaşlarının 124 sağlıklı yetişkini değerlendirdikleri çalışmada ürik asidin FMD ile ilişkili olduğu saptanmıştır(134). Bizim çalışmamızda ürik asit düzeyi ile FMD arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışma grubumuzun tamamen sağlıklı bireylerden oluşmaması ve eşlik eden komorbid hastalıkları, hiperürisemi ile FMD arasında korelasyon bulunmamasına neden olabilir. Ayrıca hastaların aldığı tedaviden KAR gibi FMD de olumlu etkilenmiş olabilir.

Romatooid artrit (RA) multifaktöriyel, otoimmün ve kronik inflamatuvar eklem hastalığı olup kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir.(35,42) RA hastalarında sistemik inflamasyon aterosklerozun hızlanması ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Bu hastaların çoğunda endotel aracılı vasküler yanıt bozulmuştur. İlerlemiş RA hastalarında olumsuz vasküler parametreler saptanmıştır(135). Jang ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada RA tanısı olan yaşlı hastalarda, eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla akut koroner sendrom gelişme riski istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur(136).

Çiftçi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise RA hastalarında KAR değeri istatistiksel anlamlı olarak azalırken, KIMK ise istatistiksel anlamlı artmış bulunmuştur. Araştırmacılar kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonuna neden olduğu ve ateroskleroz gelişimi hızlandığını

savunmuştur(137). 21 çalışmanın incelenerek 709 romatolojik hastalık tanısı olan olgu ve 650 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir meta-analizde romatolojik hastalığı olan olgularda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla KAR istatistiksel anlamlı olarak azalmış bulunmuştur(138). Başka bir çalışmada Atzeni ve arkadaşları RA hastalarında KAR'ın epikardiyal koroner arterler etkilenmeden önce bozulduğunu saptamıştır(139). Turiel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise erken dönem RA hastalarında KAR istatistiksel anlamlı olarak azalmış bulunurken, KIMK anlamlı derecede daha yüksekti(140). Bizim çalışmamızda da RA hastalarında literatür ile uyumlu olarak KAR istatistiksel anlamlı olarak azalırken, KIMK istatistiksel anlamlı olarak artmış bulundu.

Verma ve arkadaşlarının 35 RA ve 25 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada RA hastalarında FMD istatistiksel anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Araştırmacılar TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1, IL-6 salınımının inflamatuvar mekanizmalarla KIMK ile benzer şekilde FMD'yi etkilediğini düşünmüşlerdir.(141). Bunun aksine Mardanshahi ve arkadaşlarının 30 RA hastasında miyokard perfüzyon sintigrafisi ile koroner iskemi araştırarak yaptıkları çalışmada; iskemi saptanan grup ile iskemi saptanmayan grupta FMD değerlerinde istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Araştırmacılar bütün hastaların RA tanısı olmasının ve örneklem sayısının bu sonuca neden olabileceğini düşünmüşlerdir(142). Bizim çalışmamızda RA hasta grubu ile kontrol grubu FMD karşılaştırıldığında anlamsız olsa da numerik olarak azalma mevcuttu.

Romatoid artrit ve gut hastalığının, her ikisinin de kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.(143) Ancak bu iki hastalık arasında aterosklerotik etkilerin karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Çukurova ve arkadaşlarının 55 gut hastası, 41 RA hastası ve 34 asemptomatik hiperürisemi hastası ile yapmış olduğu bir çalışmada KIMK karşılaştırmıştır. Gut hasta grubunda KIMK asemptomatik hiperürisemi grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gut grubu ile RA grubu kıyaslandığında, gut olgularında KIMK daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur(144). Bizim çalışmamızda gut hasta grubunda KIMK, RA ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artmıştı. KAR ve FMD değerlerinde gut hasta grubu ve RA hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızda gut hasta grubu ve RA hasta grubu arasındaki bulguların örneklem küçüklüğüne bağlı olabileceğini ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.



## 6. SONUÇ

Gut hastalığı, ürik asit metabolizmasındaki bozukluk ve buna bağlı kronik inflamasyonla seyretmektedir. Yaş, komorbidite, vücut kitle indeksi, ilaç kullanımı gibi faktörler mikrovasküler yatakta meydana gelen patofizyolojiyi karmaşık hale getirmektedir. Yaptığımız çalışmada gut hastalarında ürik asit yüksekliği ile korelasyon saptanmasa bile KAR ve FMD azalmış KIMK artmış bulundu. Sonuçlar gut hastalarında subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonun arttığını göstermektedir. Bu kişilerin takibinde, noninvaziv yöntemlerin kardiyovasküler hastalığı tespit etmek için kullanılabileceği düşünülmektedir. Konu hakkında belirsizlikler mevcut olup daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. HAINER BL, MATHESON E, WILKES RT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. *Am Fam Physician* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2023 Oct 10];90(12):831–6. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/1215/p831.html>
2. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Gut Epidemiyolojisi. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Uniwersytet śląski* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 15];7(1):343–54. Available from: <https://desytamara.blogspot.com/2017/11/sistem-pelayanan-perpustakaan-dan-jenis.html>
3. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism | *Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e* | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=265447302>
4. Andrés M. Gout and Cardiovascular Disease: Mechanisms, Risk Estimations, and the Impact of Therapies. *Gout, Urate, and Crystal Deposition Disease 2023, Vol 1, Pages 152-166* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Oct 23];1(3):152–66. Available from: <https://www.mdpi.com/2813-4583/1/3/14/htm>
5. De Bruyne B, Penicka M. Coronary flow velocity reserve and survival. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 [cited 2023 Nov 19];5(11):1086–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153907/>
6. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Dec 25];15(4):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18663619/>
7. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2016 Jan 6 [cited 2023 Dec 24];23(1):18–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460381/>
8. Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Oct 13];36(8):906–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.1788>
9. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *The Lancet* [Internet]. 2021 May 15 [cited 2023 Oct 13];397(10287):1843–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621005699/fulltext>
10. Punzi L, Scanu A, Galozzi P, Luisetto R, Spinella P, Scirè CA, et al. One year in review 2020: Gout. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Oct 15];38(5):807–21. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16423>
11. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Oct 16];50(3S):S11–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620196/>
12. Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E, Wertheimer AI, Kong SX. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Oct 16];25(6):1593–617. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860487/>
13. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2006 Apr [cited 2023 Oct 16];8 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820041/>
14. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* [Internet]. 2016 Oct 22 [cited 2023 Oct 16];388(10055):2039–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112094/>
15. Eckenstaler R, Benndorf RA. The Role of ABCG2 in the Pathogenesis of Primary Hyperuricemia and Gout—An Update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Oct 17];22(13). Available from: </pmc/articles/PMC8268734/>

16. The Immunological Basis in the Pathogenesis of Gout - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630380/>
17. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Oct 18];8(5):495. Available from: [/pmc/articles/PMC5512152/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35512152/)
18. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* [Internet]. 2011 [cited 2023 Oct 18];30(12):1018–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22132951/>
19. Canoso JJ, Yood RA. Acute gouty bursitis: report of 15 cases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1979 [cited 2023 Oct 18];38(4):326–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/496446/>
20. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 18];40(2):193–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703343/>
21. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 18];375(9711):318–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692116/>
22. Yokose C, Chen M, Berhanu A, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Gout and Osteoarthritis: Associations, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Oct 18];18(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686950/>
23. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Oct 18];17(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761926/>
24. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 18];69(8):594–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12184468/>
25. Underwood M. Diagnosis and management of gout. *BMJ* [Internet]. 2006 Jun 3 [cited 2023 Oct 18];332(7553):1315–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740561/>
26. Fernandes EDA, Bergamaschi SB, Rodrigues TC, Dias GC, Malmann R, Ramos GM, et al. Relevant aspects of imaging in the diagnosis and management of gout. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 21];57(1):64–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137404/>
27. Namas R, Meysami A, Siegal D, Rubin B. Gout and Ultrasound: “The Disease of Kings and the Queen of Imaging.” 2014;
28. Grassi W, Gutierrez MS, Filippucci E. Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology. 2019 [cited 2023 Oct 21];370. Available from: <https://iris.univpm.it/handle/11566/208752>
29. Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in Gout and Other Crystal-Related Arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Oct 21];42(4):621–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742018/>
30. Gerster JC, Landry M, Dufresne L, Meuwly JY. Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 21];61(1):52. Available from: [/pmc/articles/PMC1753862/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1753862/)
31. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Oct 21];72(6):744–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391934/>
32. Oliviero F, Bindoli S, Scanu A, Feist E, Doria A, Galozzi P, et al. Autoinflammatory Mechanisms in Crystal-Induced Arthritis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2023 Oct 22];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32426360/>
33. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther* [Internet]. 2014 Nov 10 [cited 2023 Oct 22];36(10):1465–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151572/>

34. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2023 Oct 23];38(5):1101–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hy1101.092839>
35. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* [Internet]. 2018 Apr 23 [cited 2023 Oct 23];361. Available from: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k1036>
36. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nature Reviews Rheumatology* 2017 13:11 [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2023 Oct 23];13(11):639–47. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.155>
37. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med* [Internet]. 2017 Aug 18 [cited 2023 Oct 23];15(1):1–10. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0922-5>
38. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1991 Feb 1 [cited 2023 Oct 23];34(2):141–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780340203>
39. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: A quantitative analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2023 Oct 23];62(5):1549–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27356>
40. Andrés M, Mendieta L, Argente-Del-Castillo E, Trigueros M, Miñano A, Pascual E. Birefringent crystals deposition and inflammasome expression in human atheroma plaques by levels of uricemia. *Joint Bone Spine*. 2022 Oct 1;89(5):105423.
41. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2023 Oct 23];2(1):e000282. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000282>
42. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care - Clinics in Office Practice* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Oct 30];45(2):237–55. Available from: <http://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095454318300150/fulltext>
43. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2016 Oct 22 [cited 2023 Oct 30];388(10055):2023–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156434/>
44. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* [Internet]. 1999 Nov 16 [cited 2023 Oct 30];131(10):768–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10577301/>
45. Taylor-Gjevrev R, Nair B, Jin S, Quail J. Geographic variation in incidence and prevalence rates for rheumatoid arthritis in Saskatchewan, Canada 2001-2014. *Can J Public Health* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Oct 30];109(3):427–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981076/>
46. Costenbader KH, Chang SC, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Aug 25 [cited 2023 Oct 30];168(15):1664–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18695080/>
47. Silman AJ, Macgregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1993 Oct [cited 2023 Oct 30];32(10):903–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8402000/>
48. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* [Internet]. 2010 Sep 25 [cited 2023 Oct 30];376(9746):1094–108. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673610608264/fulltext>
49. MacGregor A, Silman A. Epidemiology and classification (of rheumatoid arthritis) [Internet]. Mosby; 2003 [cited 2023 Oct 30]. p. 757–63. Available from: <https://research-portal.uea.ac.uk/en/publications/epidemiology-and-classification-of-rheumatoid-arthritis>

50. Wu H, Liao W, Li Q, Long H, Yin H, Zhao M, et al. Pathogenic role of tissue-resident memory T cells in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Oct 30];17(9):906–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005862/>
51. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2009 May [cited 2023 Oct 30];21(3):279–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318947/>
52. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals - Karlson - 1999 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Oct 30]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(199905\)42:5%3C910::AID-ANR9%3E3.0.CO;2-D](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(199905)42:5%3C910::AID-ANR9%3E3.0.CO;2-D)
53. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *Journal of Immunology*. 1985 Jan 1;134(1):204–10.
54. Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *Journal of Rheumatology*. 2000;
55. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Oct 30];50(11):3458–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15529351/>
56. Solak Ö, Altındış M, Toktaş H, Dündar Ü, Köken R, Türel A, et al. Romatoid Artritli Hastalarda Human Parvovirüs B19'un Serolojik ve Moleküler Tanısı. *Arch Rheumatol*. 2009;24(1):017–20.
57. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 31];506(7488):376–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390342/>
58. Snir O, Widhe M, Hermansson M, Von Spee C, Lindberg J, Hensen S, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Oct 31];62(1):44–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039432/>
59. Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D. Arthritis Provoked by Linked T and B Cell Recognition of a Glycolytic Enzyme. *Science (1979)* [Internet]. 1999 Nov 26 [cited 2023 Nov 1];286(5445):1732–5. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.286.5445.1732>
60. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Nov 1];15(12):1414–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898488/>
61. Distler JHW, Wenger RH, Gassmann M, Kurowska M, Hirth A, Gay S, et al. Physiologic responses to hypoxia and implications for hypoxia-inducible factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Jan [cited 2023 Nov 1];50(1):10–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730595/>
62. Lally F, Smith E, Filer A, Stone MA, Shaw JS, Nash GB, et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Nov 1];52(11):3460–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16255036/>
63. Gerritsen ME, Kelley KA, Ligon G, Perry CA, Shen C -P, Szczepanski A, et al. Regulation of the expression of intercellular adhesion molecule 1 in cultured human endothelial cells derived from rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1993 [cited 2023 Nov 1];36(5):593–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8098213/>
64. Marone G. Mast cells in rheumatic disorders: mastermind or workhorse? *Clin Exp Rheumatol*. 1998;
65. Constantin A, Lauwers-Cancès V, Navaux F, Abbal M, Van Meerwijk J, Mazières B, et al. Stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) and HLA–DRB1 gene polymorphisms: Association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2023 Nov 1];46(7):1754–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.10336>

66. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* [Internet]. 2007 Feb [cited 2023 Nov 1];13(2):156–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17237793/>
67. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Nov 1];36(9):1873–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19648311/>
68. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Nov 1];170(1):ITC1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596879/>
69. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Nov 15];20(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346115/>
70. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Nov 15];41(7):1246–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196641/>
71. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Nov 15];25(3):360–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425964/>
72. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Nov 15];5(4):286. Available from: </pmc/articles/PMC3152850/>
73. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2023 Nov 15];183(3):372–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20851924/>
74. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Nov 15];116(20):2346–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998471/>
75. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, Iacono D, Pantano I, Margiotta DPE, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2023 Nov 15];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481105/>
76. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Nov 15];71(9):1524–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425941/>
77. Bourke BE, Woodrow DF, Scott JT. Proteinuria in rheumatoid arthritis--drug-induced or amyloid? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1981 [cited 2023 Nov 15];40(3):240–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6787994/>
78. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Jun 5 [cited 2023 Nov 15];146(11):797–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548411/>
79. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van De Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, De Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Feb [cited 2023 Nov 15];50(2):380–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14872479/>
80. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis. *Rosen and Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult: Fifth Edition* [Internet]. 2023 May 25 [cited 2023 Nov 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>
81. Sizova L. Diagnostic Accuracy of the 2002 EULAR Criteria for the Clinical Suspicion of Rheumatoid Arthritis and the Sensitivity of the New 2010 ACR/EULAR Classification Criteria in Early Arthritis. *Arch Rheumatol*. 2011;26(1):007–12.

82. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 [cited 2023 Nov 19];62(9):2569–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20872595/>
83. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2023 Nov 19];358(9285):903–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567728/>
84. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3095&isMissingChapter=true>
85. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, Wang TJ, Bradham W, Ormseth MJ, et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis-Related Chronic Inflammation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2023 Nov 19];9(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378457/>
86. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, et al. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Nov 19];42(11):2029–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373561/>
87. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2023 Nov 19];33(7):1948–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10362198/>
88. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman K V., Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Mar [cited 2023 Nov 19];52(3):722–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15751097/>
89. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jan;66(1):70–5.
90. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Nov 19];3(1):e58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3462628/>
91. Picano E. Stress echocardiography, sixth edition. *Stress Echocardiography, Sixth Edition*. 2015 Jan 1;1–696.
92. Rossen JD, Quillen JE, Lopez JAG, Stenberg RG, Talman CL, Winniford MD. Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1991 Aug 1 [cited 2023 Nov 19];18(2):485–91. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/1856416>
93. Griffin BP. *Manual of cardiovascular medicine*.
94. Simova I. Coronary Flow Velocity Reserve Assessment with Transthoracic Doppler Echocardiography. *Eur Cardiol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 19];10(1):12–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310417/>
95. Mayala HA, Bakari KH, Mghanga FP, Zhaohui W. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 Aug 6 [cited 2023 Nov 19];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081956/>
96. Agati L, Renzi M, Sciomer S, Vizza DC, Voci P, Penco M, et al. Transesophageal dipyridamole echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Mar 15;19(4):765–70.
97. Blomster JJ, Svedlund S, Uwestergren H, Gan LM. Coronary flow reserve as a link between exercise capacity, cardiac systolic and diastolic function. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2023 Nov 19];217:161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27183452/>

98. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved Coronary Flow Reserve Effectively Excludes High-Risk Coronary Artery Disease on Angiography. *J Nucl Med* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2023 Nov 19];55(2):248. Available from: [/pmc/articles/PMC3962818/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2481694/)
99. Can F, Ziyrek M, Erdem Ş, Civan M, Görmüş U, Şahin S, et al. The association between coronary atherosclerotic burden and asymmetric dimethylarginine, carotis intima media thickness and endothelial function. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2014 Dec 1;42(8):701–9.
100. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2008 [cited 2023 Nov 19];21(2):93–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261694/>
101. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 20];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185231/>
102. Hurst RT, Ng DWC, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2007 Jul [cited 2023 Nov 20];20(7):907–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617324/>
103. Oei HHS, Vliedgenhart R, Hak AE, Iglesias Del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: The Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002 Jun 5 [cited 2023 Nov 20];39(11):1745–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12039486/>
104. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];145(6):943–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796748/>
105. Mućka S, Miodońska M, Jakubiak GK, Starzak M, Cieślak G, Stanek A. Endothelial Function Assessment by Flow-Mediated Dilation Method: A Valuable Tool in the Evaluation of the Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Nov 20];19(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36141513/>
106. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Nov 20];129(2):83–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26499181/>
107. Inoue T, Matsuoka H, Higashi Y, Ueda SI, Sata M, Shimada KE, et al. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure. *Hypertens Res* [Internet]. 2008 [cited 2023 Nov 20];31(12):2105–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19139600/>
108. Bulut M, Keles N, Caliskan Z, Kostek O, Aksu F, Ozdil K, et al. Is the presence of AA amyloidosis associated with impaired coronary flow reserve? *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Dec 23];251:389–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282832/>
109. Erre GL, Buscetta G, Paliogiannis P, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 23];38(7):1179–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732488/>
110. Kul S, Kutlu GA, Guvenc TS, Kavas M, Demircioglu K, Yilmaz Y, et al. Coronary flow reserve is reduced in sarcoidosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Dec 23];264:115–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526473/>
111. Lakshmanan S, Shekar C, Kinninger A, Birudaraju D, Dahal S, Onuegbu A, et al. Association of flow mediated vasodilation and burden of subclinical atherosclerosis by coronary CTA. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 24];302:15–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413792/>
112. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. 2009 Aug 8 [cited 2023 Dec 24];120(6):502. Available from: [/pmc/articles/PMC2740975/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19139600/)

113. Moroni L, Selmi C, Angelini C, Meroni PL. Evaluation of Endothelial Function by Flow-Mediated Dilation: a Comprehensive Review in Rheumatic Disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Dec 24];65(6):463–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361180/>
114. Wang Y, Li G, Qi J, Gong T, Li X, Liu F, et al. Decreased flow-mediated dilation in healthy Chinese adolescent with a family history of type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 24];22(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9164499/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39164499/)
115. Peng LH, He Y, Xu WD, Zhao ZX, Liu M, Luo X, et al. Carotid intima-media thickness in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 24];33(11):2967–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33837500/>
116. Önal ZE, Soydan L, Öztürk HE, Sağ Ç, Gürbüz T, Nuholu Ç, et al. Carotid intima media thickness in obese children: is there an association with hyperlipidemia? *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Dec 24];29(2):157–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540218/>
117. Alkan E, Karakaş MS, Yildirim B. Evaluation of increased subclinical atherosclerosis risk with carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 24];25 Suppl 1:20–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25910306/>
118. Wang P, Guan SY, Xu SZ, Li HM, Leng RX, Li XP, et al. Increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Dec 24];35(2):315–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614535/>
119. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2023 Dec 23];49(7):1229–38. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq037>
120. Gupta S, Miller E, Merkin SS, McMahon M, Watson KE, Fitzgerald JD, et al. The Risk of Cardiovascular Disease among Male and Female Participants Treated for Gout in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Gout, Urate, and Crystal Deposition Disease 2023, Vol 1, Pages 89-98* [Internet]. 2023 May 9 [cited 2023 Dec 23];1(2):89–98. Available from: <https://www.mdpi.com/2813-4583/1/2/9/htm>
121. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis - data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 Apr 18 [cited 2023 Dec 23];13(2):1–8. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3322>
122. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1988 [cited 2023 Dec 23];41(3):237–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3339376/>
123. Calabuig I, Martínez-Sanchis A, Andrés M. Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 16;8:795984.
124. Brook RD, Yalavarthi S, Myles JD, Khalatbari S, Hench R, Lustig S, et al. Determinants of vascular function in patients with chronic gout. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Dec 24];13(3):178–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366849/>
125. Krasnokutsky S, Romero AG, Bang D, Pike VC, Shah B, Igel TF, et al. Impaired arterial responsiveness in untreated gout patients compared with healthy non-gout controls: association with serum urate and C-reactive protein. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 24];37(7):1903–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4029-y>
126. Lim SS, Yang YL, Chen SC, Wu CH, Huang SS, Chan WL, et al. Association of variability in uric acid and future clinical outcomes of patient with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Dec 24];297:40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062138/>
127. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 24];67(5):1739–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840020/>

128. White J, Sofat R, Hemani G, Shah T, Engmann J, Dale C, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Dec 24];4(4):327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781229/>
129. Kim SC, Di Carli MF, Garg RK, Vanni K, Wang P, Wohlfahrt A, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary flow reserve in patients with metabolic syndrome. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2018 Jan 17 [cited 2023 Dec 24];2(1):1–7. Available from: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-018-0027-6>
130. Kim SC, Shah NR, Rogers JR, Bibbo CF, Di Carli MF, Solomon DH. Assessment of coronary vascular function with cardiac PET in relation to serum uric acid. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Dec 24];13(2). Available from: [/pmc/articles/PMC5811013/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781229/)
131. Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, Icli A, Karabacak M, Ozaydin M, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Dec 26];28(6):721–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717250/>
132. Park JH, Jin YM, Hwang S, Cho DH, Kang DH, Jo I. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: A mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide*. 2013 Aug 1;32:36–42.
133. Wong CK, Chen Y, Ho LM, Zhen Z, Siu CW, Tse HF, et al. The effects of hyperuricaemia on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilatation in high-risk patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2023 Dec 24];24(9):1012–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680223/>
134. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2023 Dec 24];59(11):1276–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-1241.2005.00621.x>
135. Adawi M, Firas S, Blum A. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2019;
136. Jang SY, Kang KW, Jo M, Park M. Risk of New-Onset Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation in Patients With Rheumatoid Arthritis Compared With a Risk-Set and Propensity Score-Matched Cohort — A Nationwide Cohort Study —. *Circulation Journal* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2023 Dec 24];85(2):194–200. Available from: <https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ay/>
137. Ciftci O, Yilmaz S, Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Erdogan D, et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2023 Dec 24];198(2):332–7. Available from: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915007007496/fulltext>
138. Erre GL, Buscetta G, Paliogiannis P, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 24];38(7):1179–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-018-4039-8>
139. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, De Blasio G, Delfino L, Tomasoni L, Turiel M. Preclinical Impairment of Coronary Flow Reserve in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2023 Dec 24];1108(1):392–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1196/annals.1422.040>
140. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, De Portu S, Delfino L, Bodini BD, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2009 [cited 2023 Dec 24];48(7):834–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465588/>
141. Verma I, Syngle A, Krishan P. Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. *Indian Heart J* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Dec 24];69(2):200–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460767/>
142. Mardanshahi Z, Mardanshahi A, Hosseinian Amiri A, Khademloo M, Zolfagharkhani M, Tayebi M, et al. Investigating the relationship between carotid intima-media thickness, flow-mediated dilatation in brachial

artery and nuclear heart scan in patients with rheumatoid arthritis for evaluation of asymptomatic cardiac ischemia and atherosclerotic changes. *Nucl Med Rev Cent East Eur* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 24];23(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779171/>

143. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 24];3(1):e58–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904897/>
144. Çukurova S, Pamuk ÖN, Ünlü E, Pamuk GE, Çakir N. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: A comparative study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2012 Jun 27 [cited 2023 Dec 24];32(6):1769–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-011-1900-4>



# EKLER

## Ek-1: Etik Kurul Onayı

### S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 24.05.2023
KONU: Etik Kurulu Kararı		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gut hastalarında ürik asit yüksekliğinin mikrovasküler yatakta ateroskleroz belirtileri ile ilişkisi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr. Mustafa Çalışkan- Dr. Furkan Bölen- Doç. Dr. Feyza Aksu- Uzm. Dr. Sevilay Batıbay- Dr. Oğuz Konal- Doç. Dr. Özlem Pehlivan-		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınmış ise)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
	Tabii cihaz klinik çalışması	<input type="checkbox"/>		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarih	Versiyon Numarası	Diğer
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0334	Tarih: 24.05.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirim yapılması gerekmektedir.			

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 24.05.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gut hastalarında ürik asit yüksekliğinin mikrovasküler yatakta ateroskleroz belirteçleri ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hacer Hıran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Kararı:  Onaylandı  Reddedildi

22/11/2023

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM**  
**VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI**  
**ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA**

“Gut hastalarında ürik asit yüksekliğinin mikrovasküler yatakta ateroskleroz belirteçleri ile ilişkisi” isimli, 24/05/2023 tarihli, 2023/0334 karar numaralı araştırmaya; kardiyoloji ve romatoloji polikliniğine başvuran, ürik asit, CRP, üre, kreatinin, ALT, AST, hemogram kayıtları hastane sisteminde ya da e-nabız sisteminde mevcut olan, koroner akım rezervi, akım aracılı dilatasyon, karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızı ölçümleri yapılmış 40 tane romatoid artrit tanısı olan hastanın kontrol grubu olarak dahil edilmesi planlanmıştır. Bahsi geçen 40 romatoid artrit tanılı hasta için ek bütçe ihtiyacı olmamıştır.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN

22.11.2023  
Uygundur

## Ek-2: Benzerlik Oranı

# GUT HASTALARINDA ÜRİK ASİT YÜKSEKLİĞİNİN MİKROVASKÜLER YATAKTA ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

ORIGINALITY REPORT

# 13%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> Internet	521 words — 5%
2	<a href="http://www.tipdergi.duzce.edu.tr">www.tipdergi.duzce.edu.tr</a> Internet	265 words — 2%
3	BEK, Nilgün, KAVLAK, Yasemin and YAĞLI, Naciye, Vardar. "Romatoid artritli ve osteoartritli kadınlarda görülen ayak deformitelerinin değerlendirilmesi", Türkiye Fizyoterapistler Derneği, 2006. Publications	60 words — 1%
4	<a href="http://9lib.net">9lib.net</a> Internet	50 words — < 1%
5	<a href="http://dspace.kocaeli.edu.tr:8080">dspace.kocaeli.edu.tr:8080</a> Internet	45 words — < 1%
6	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet	37 words — < 1%
7	<a href="http://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a> Internet	37 words — < 1%
8	<a href="http://www.journalagent.com">www.journalagent.com</a> Internet	35 words — < 1%