

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-TNF
TEDAVİNİN KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİNİN DOKU DOPPLER VE QT DİSPERSİYONU
YÖNTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. SONER ŞENEL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. VELİ ÇOBANKARA

DENİZLİ – 2009

TEŐEKKÜR

YetiŐmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan baŐta aileme, sonra tüm saygıdeğer hocalarıma, iŐ arkadaşlarıma, meslektaŐlarıma ve üzerimde hakkı bulunan herkese saygı, sevgi ve teŐekkürü bir borç bilirim.

Uzm. Dr. Soner Şenel

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ROMATOİD ARTRİT.....	3
ROMATOİD ARTRİTTE KALP TUTULUMU.....	7
ROMATOİD ARTRİTTE ACR 2008 ÖNERİLERİ.....	9
QT DİSPERSİYON.....	15
DOKU DOPPLER.....	16
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	29
SONUÇLAR.....	38
ÖZET.....	39
YABANCI DİL ÖZETİ.....	41
KAYNAKLAR.....	43
EKLER.....	52

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo No		Sayfa No
Tablo-1	Romatoid artrit hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılan araçlar	11
Tablo-2	Sağlıklı insanlarda septal ve lateral anulüsten doku doppler görüntüleme ile elde edilen Em, Am ve Em/Am oranlarının yaşa göre değişimi	18
Tablo-3	Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular	19
Tablo-4	Kontrol RA ile tedavi öncesi grubun demografik verilerinin karşılaştırılması	24
Tablo-5	Tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivite ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması	25
Tablo-6	Kontrol ile tedavi öncesi grubun QTmin, QTmax, QTd, QTc min, QTc max ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo-7	Tedavi öncesi ile tedavi sonrası QTmin, QTmax, QTd, QTc min, QTc max ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo-8	Tedavi öncesi ve sonrası M mod ekokardiyografi ve PW doku doppler verilerinin karşılaştırılması	26
Tablo-9	Tüm grupların diyastolik disfonksiyon açısından doku doppler görüntüleme ile M mod ekokardiyografilerinin karşılaştırılması	27
Tablo-10	Tedavi grubunda diyastolik disfonksiyon saptanan hastalar ile saptanmayanların karşılaştırılması	28
Tablo-11	Tedavi ve kontrol grubundaki diyastolik disfonksiyon saptanan hastaların karşılaştırılması	28

KISALTMALAR

AC : Akciğer
ACR : American College of Rheumatology
Am : Pik miyokardiyal geç diyastolik akım hızı
Anti-CCP : Anti- cyclic citrullinated peptid
AV : Atrioventriküler
CEP : Core Expert Panel
CRP : C reaktif protein
DAS : Disease Activity Score (hastalık aktivite skoru)
DD : Diyastolik disfonksiyon
DDG : Doku Doppler görüntüleme
DMARD : Disease-modifying antirheumatic drugs
DZ : Deselerasyon zamanı
ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı
EKG : Elektrokardiyogram
Em : Pik miyokardiyal erken diyastolik akım hızı
ETA : Etanercept
EULAR : European League Against Rheumatism
EZ : Ejeksiyon Zamanı
HDL : High dansity lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)
HLA : Human leukocyte antigen (insan lökosit antijeni)
HQ : Hidroksiklorokin
IL : İnterlökin
İVGZ : İzovolumetrik gevşeme zamanı
İVKT : İzovolumetrik kasılma zamanı
KAH : Koroner arter hastalığı
KS : Kortikosteroidler
KVH : Kardiyovasküler hastalık
KY : Kalp yetmezliği
LDL : Low dansity lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein)
LEF : Leflunomid
MHC : Major histocompatibility complex
Mİ : Miyokard infarktüsü
MTX : Metotreksat
NSAİİ : Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
PVAGAH : Pulmoner ven atriyal geri akım hızı
PWD : Pulsed wave doppler
QTc : QT corrected
QTd : QT dispersiyonu
RA : Romatoid artrit
RF : Romatoid faktör
RKÇ : Randomize Kontrollü Çalışma
SD : Standart deviasyon (sapma)
SH : Standart hata
SSZ : Sülfosalazin
TFP : Task Force Panel
TNF-α : Tümör nekrozis faktör-alfa
VAS : Vizüel analog skala
VKİ : Vücut kitle indeksi

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), primer olarak sinoviyal dokuyu tutan, ancak diğer doku ve organlarda da lezyon yapabilen, patogenezinde immün reaksiyonların rol oynadığı, kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Eklem dışı bulgular sessiz olabilir fakat morbidite ve mortalite üzerine esas belirleyici bulgular olarak da ortaya çıkabilir. Sık görülen eklem dışı bulguların başlıcaları, romatoid nodüller, hematolojik, kardiyak, nörolojik tutulum, akciğer ve göz bulgularıdır. Farklı toplumlardaki prevalansı değişmekle birlikte tüm dünyada genel nüfusun %0.5 ile 1'ini etkiler (1).

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan Tümör Nekroz Faktör α (TNF- α) blokerlerinin kalp yetmezliğini (KY) provoke mi ettiği yoksa KY'den koruduğu mu sorusu halen netlik kazanmamıştır. Bu anlamda, Alman biyolojik veri kayıtlarının kalp yetmezliği risk faktörlerinin incelendiği prospektif kohort çalışmasında yüksek DAS28 skorlarında hazard oranı (HR)1.47 iken tedavi etkinliği nedeniyle dengelenerek HR 0,7'ye düştüğü bildirilmiştir (2). Genel olarak, RA'lı hastalarda hem hastalığa ve hem de kullanılan ilaçlara bağlı olarak ateroskleroz oranları artmıştır. RA'nın artık Tip 2 diyabet kadar bağımsız bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3).

Kalp tutulumunu belirlemede elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ilk tercih edilen kolay ulaşılabilen, ucuz ve yaygın kullanılan yöntemlerdir. QT dispersiyonu (QTd) elektrokardiyogramda ölçülen en uzun ve en kısa QT aralığının farkı olarak tanımlanan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahatının toplam süresini verir. QTd uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu ilişki iskemik kalp hastalıklarında yoğun olarak çalışılmıştır ve mortalitede 4-6 kat artış saptanmıştır (4).

Doku doppler görüntüleme (DDG) miyokardiyumun ve mitral annulusunun sistolik ve diyastolik hızlarını ölçmemize yarayan yeni ultrasonografi metodudur. Mitral annulusunun DDG miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir (5).

RA tedavisinde son on yılda anti-sitokin tedaviler yaygın ve başarılı olarak kullanılmaktadır. Tümör Nekroz Faktör alfaya (TNF- α) karşı geliştirilen tedavi ajanları bunların başında gelmektedir. Hastalığı daha iyi kontrol ettiği için inflamasyonun baskılanması neticesinde KVVH'ların riskinin azalması beklenen bir sonuç iken orta- ileri evre kalp yetmezliğinde kontrendikedir. RA'da tedavi ajanlarına veya hastalığa bağılı olarak çeşitli mekanizmalar sonucu gelişen kalp fonksiyonlarındaki bozulmanın erken dönemde saptanması hastaların prognozuna büyük katkıda bulunacak, hastalığa bağılı mortalite oranlarını azaltacaktır. Bu konuda literatürde, kardiyak fonksiyonların QT dispersiyonu, ekokardiyografi, doku doppler yöntemleri ile tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştıran prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır ve daha yeni daha güvenilir ve titiz çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, kardiyak yakınması olmayan RA'lı hastalarda, prospektif olarak etanerceptin tedavi öncesi ve tedavinin altıncı ayındaki kardiyovasküler etkilerini QT dispersiyonu ve doku doppler yöntemleri ile değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, sadece sinoviyal dokuları tutmayıp, bağımsız bir risk faktörü olarak birçok sistem ve organı etkileyerek morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır.

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Tüm dünya popülasyonunda prevalans ortalama %0,5–1 iken, Türkiye'den İzmir'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada genel popülasyonda prevalansı % 0.49 olarak bildirilmektedir (6). RA'de beklenen yaşam süresi 3-10 yıl azalmaktadır. RA'nin etiyojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. RA için risk faktörleri genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, sigara, infeksiyöz ajanlar, hormonal faktörler, diyet ve sosyoekonomik faktörlerdir. RA, genetik yatkınlığı olan bir kişinin tetikleyici çevresel faktörler ile karşılaşması sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (7).

Romatoid Artrit Patolojisi ve Patogenezi

RA'da primer tutulan bölge sinoviyumdur. Sinoviyum olan tüm bölgeler hastalıktan etkilenebilir. RA patofizyolojisinin merkezinde, belirgin anjiogenezis, sellüler hiperplazi, inflamatuvar lökositlerin sinovyal dokuya göçü, hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, sitokinlerin ekspresyonunda değişikliklerle karakterize bir inflame sinoviyum vardır. Hastalığın ilk haftasında sinoviyum değişikliğe uğrar ve doku ödemi ve fibrin depozitleri sonucunda klinik olarak eklem şişliği ve ağrı ortaya çıkar. Daha sonra Tip A (makrofaj benzeri) ve tip B (fibroblast benzeri) sinovisitlerden oluşan on veya daha fazla hücre dizisinin bir araya gelmesi ile sinovyal hiperplazi gelişir. Aynı zamanda subintimal bölgede T ve B lenfositleri, makrofajlar ve plazma hücrelerinden oluşan belirgin bir mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Sinovyal vasküler endotel, hastalığın erken döneminden itibaren transformasyona uğrayarak yüksek endotelial

venüller oluşur. Bu yüksek endotelial venüller post kapiller venüllerdir ve lökositlerin dolaşımından dokulara geçişini kolaylaştırır. Lokal invaziv sinovyal doku, "pannus" formasyonu, RA'nın karakteristik bir bulgusudur ve eklem erozyonundan sorumludur (8).

Sinoviyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikleri; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu karakteristiktir. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositleridir. CD4+ T lenfositlerin sinoviyal makrofaj ve fibroblastları aktive ederek, otoimmün yanıtın başlaması ve sinoviyal yangının sürdürülmesinde önemli rolleri vardır. T hücreleri ile birlikte romatoid sinovit aynı zamanda değişken sayıda B hücrelerinin ve antikor oluşturan plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. B lenfositler antijen sunumu, TNF- α gibi inflamasyon başlatıcı sitokinlerin sekresyonu, immün komplekslerin yerel olarak oluşmasına yol açan hem poliklonal immünglobulin hem de romatoid faktör otoantikoru üretimi ve T lenfositlerin aktivasyonunu sağlayarak yangısal süreçte önemli rol oynarlar (9).

Sitokinler, immün cevapta rol alan hücrelerin intersellüler iletişimine yardım eden çözünebilir proteinler olup hücre bölünmesini, farklılaşmasını ve kemotaksisini etkiler ve birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olayda rol alırlar. İnflamasyon gösteren sinoviyal sıvı ve dokuda TNF- α ve interlökin-1 (IL-1) büyük miktarlarda bulunur. Hem TNF- α hem de IL-1 sinovyal dokunun proliferasyon, metalloproteinaz ekspresyonu, adezyon molekül ekspresyonu, diğer sitokinlerin salınması ve prostaglandin üretimi gibi sinovyal dokunun efektör fonksiyonlarının güçlü uyarıcılarıdır. Hemostazın dengelenmesi ve inflamatuvar cevabın azaltılmasını sağlamak için bu sitokinler ve sitokin reseptörlerinin alt tipleri sinoviyumda antiinflamatuvar fonksiyon gösterirler. Sinovyal sıvıda çözünebilir formda doğal olarak bulunan iki adet TNF reseptörü vardır (p55 ve p75) ve bunlar hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanmak için yarışarak TNF- α aktivitesini inhibe ederler (10).

Romatoid Artritin Eklem Bulguları

Hastaların 3/4'ünde hastalık yavaş ve sinsi olarak başlar. Haftalar veya aylar içinde eklemlerde sabah tutukluğu ve şişlikler oluşur. El eklemlerinin tutulması daha spesifiktir. Tutulan eklem sayısı da zamanla artar. Hastaların 1/4'ünde ise akut veya subakut başlangıç görülür. En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal, el bilekleri ve proksimal interfalangeal eklemler gelir. Dizler, dirsekler ve metatarsfalangeal eklemler de yüksek oranda kliniğe eklenir. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle servikal (C)1 ve C2 tutulabilir. Temporomandibular eklem tutulumu nispeten daha az orandadır. RA'da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangeal eklemlerin tutulması olağan değildir. Kalça eklemleri de seyrek tutulur (11).

Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları

Genel olarak eklem dışı bulguların özelliklerin sayısı ve şiddeti, hastalığın süre ve ciddiyetine göre değişir. Ayrıca eklem dışı tutulum olanlarda mortalitenin artmış olduğu bilinmektedir. Eklem dışı bulgular seropozitif olan hastalarda daha sıktır.

RA'da artmış inflamasyona ikincil olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Ayrıca tedavide kullanılan steroidler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir.

RA'da kas tutulumunun, Tip 2 fibrillerde atrofi ile birlikte kas hacminde azalma, genellikle mononöritis multiplekse bağlı periferik nöromiyopati, steroid miyopatisi, endomisyumda mononükleer hücre infiltrasyon odakları ile aktif miyozitis ve kas nekrozu ve kronik miyopati olmak üzere beş farklı aşaması vardır.

RA'da en sık görülen göz tutulumu sika sendromudur ve tedavisi semptomatiktir. Episklerit hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Episkleritte direk görme kaybı olmaz fakat sekonder gelişen katarakt veya keratitisi nedeni ile görme kaybı oluşur.

Daha nadir görülen tipleri olan sklerit, nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA'da görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit sayılabilir.

Romatoid nodüller RA'li hastaların %20-30'unda görürülür. Nodüller olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansör yüzeylerde bulunur. Nodüller genellikle hastalık aktivitesini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Tedavi ile hastalık aktivitesi azaldıkça kaybolur. Nodüller çoğunlukla RF pozitif hastalarda ortaya çıkar (1,12).

RA'da anemi değişik sebeplere bağlı olarak birden fazla nedene bağlı olabilir. Genellikle normokrom, normositer bir anemi görülür. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'da anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (1,13).

Romatoid artritın geç dönemlerinde ortaya çıkan sekonder amiloidoz böbrek, barsak, karaciğer, dalak ve kalp gibi tüm organları etkileyebilir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ve anti-TNF tedavi rejimleri ile amiloidoz görülme sıklığı azalmıştır (14).

RA'da plevral hastalık, intertisyel fibrozis, nodüler akciğer (AC) hastalığı, bronşiolitis, pulmoner hipertansiyonla birlikte arteritis ve küçük hava yolları hastalığı olmak üzere en az altı formda AC hastalığı vardır. AC patolojisi hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekillerine örnek olarak, hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan Sendromu

ve romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir ve ağır prognozlu izole pulmoner arterit sayılabilir (1,15).

Romatoid artritte nörolojik belirtiler tuzak nöropatisi, periferik nöropati, servikal vertebra tutulumu ve vaskülitte bağılı olarak gelişir. Servikal vertebra tutulumu en sık C1-C2 seviyesinde subluksasyon sonucu nörolojik belirtilere yol açar. Serebral vaskülit, dura ve koroid pleksusta yerleşik romatoid nodüller ve amiloidoza bağılı olarak inme, intraserebral kanama, ensefalopati ve meninjit gibi santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir (1,15).

Romatoid vaskülit, ağır ve destruktif eklem lezyonları olan, romatoid nodülleri bulunan, yüksek titrede RF'si pozitif olan RA'li hastalarda ve özellikle erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Periferik nöropati, purpura-peteşi ve diğere ekstraartiküler bulguların varlığı romatoid vaskülitin klinik habercileri olarak bildirilmiştir. Küçük damar vaskülitidir. Romatoid vaskülit dolaşan immünkomplekslerin birikimine bağılı vasküler hasar sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda serum kompleman düzeyleri düşüktür (1,15).

Felty Sendromu, RA, splenomegali ve granülositopeni triadı olarak tanımlanır ve %95'inde RF pozitifdir. İnfeksiyonlara eğilim artmıştır. Antinükleer antikor yüksek titrede pozitif bulunabilir. HLA DR4 pozitifliği sıktır. Hodgkin dışı lenfoma görülme sıklığı artmıştır(1, 15).

Romatoid artrit aktif dönemlerinde transaminaz ve alkalen fosfataz yüksek bulunabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağılı olarak karaciğere enzimleri yükselebilir. Nodüler rejeneratif hiperplazi ve portal fibroz gibi karaciğere patolojileri de görülebilir (1,15).

Romatoid artritte böbrek tutulumu olmamakla birlikte bazen hafif seyirli membranöz glomerulonefrit görülebilir. Asıl böbrek bozuklukları, sistemik amiloidoz ve tedavide kullanılan altın, D-penisilamin, NSAİİ ve siklosporin-A gibi ilaçlara bağılı olarak gelişir (1,15).

ROMATOİD ARTRITTE KALP TUTULUMU

Romatoid artritte kalp tutulumunun en sık görülen şekli perikardittir ve genellikle şikâyete neden olmaz. Kalp tutulumu çoğunlukla klinik olarak sessiz seyretmektedir. Yapılan birçok çalışmada RA'da ölüm oranının artmış olduğu ve ölümlerin %40'ının KVH'ya bağlı olduğu tespit edilmiştir. RA'lı hastalarda KVH riskinin 2,6 kat arttığı gözlenmiştir (16). RA, kalbin tüm katlarını tutabilir ve fonksiyonlarını, ritmini etkileyecek bozukluklara sebep olabilir. Klasik bilgilere göre vaskülit, nodül gelişimi, serozit, fibroz ve valvülite yol açabilir. Miyokard tutulumu daha seyrek ve genellikle yakınmasız olan, sistolik fonksiyona nazaran diyastolik fonksiyonu daha fazla bozan bir miyokardit şeklindedir. Ayrıca ileti sistemini etkileyen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir. Kronik miyokardiyal inflamasyon sonucu KY gelişebilir (1,12, 15).

Romatoid artritte endokardiyal tutulumu da rastlanabilir. Hemodinamik bir bozukluğa yol açmayan kapak tutulumu hastaların %30 kadarında bildirilmiştir. En sık mitral kapak olmakla birlikte sırasına göre aort, triküspit ve pulmoner kapakt tutulabilmektedir (15).

Az sayıda RA'lı hastalarda ilk yapılan ekokardiyografik çalışmalarda diyastolik disfonksiyon (DD) sıklığı %26 civarında bildirilmiştir (17). Daha yakın tarihli bilgiler aktif RA'lı hastalarda olası subklinik miyokard tutulumuna bağlı sağ-sol her iki ventrikülde diyastolik fonksiyonların bozulduğu ve bunun hastalık süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18).

Damarların vaskülit ve miyokardiyal tutulumu atriyoventriküler (AV) nod aritmi ve ileti defektlerine sebep olabilir. İleti blokları oluştuktan sonra genellikle immünsupresif tedaviye cevap vermez. Komplet kalp bloğu RA'da nadir görülen bir komplikasyondur (19).

Romatoid artritli hastalar, koroner arter hastalığına bağlı anlamlı olarak daha fazla ölüm ve sakatlık riskine sahiptirler. Koroner arterler ek olarak romatoid vaskülitte bağlı olarak ta tutulabilir. Yaklaşık %15–20 hastada koroner arterit ve buna bağlı iskemik kalp hastalığı bulguları oluşur. Aterosklerotik koroner arter hastalığının %50'si bilinen klasik risk

faktörlerinden bağımsız olarak oluşmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde süregen yangının klasik risk faktörleriyle sinerjistik veya bağımsız olarak hareket edebileceği öne sürülmüştür. RA ile ateroskleroz arasında benzer inflamatuvar yollar olduğu ve buna bağlı KVH'ların sıklığının artmış olduğu ileri sürülmektedir (15, 20).

TNF- α RA'da hem sinoviyal inflamasyonda hem de endotel disfonksiyonunda kilit mediyatördür. Koroner arterlerdeki plak kompozisyonu ve sinovit patogenezi benzerlik göstermektedir. CRP ve sedimentasyon hızı RA'da aktivite göstergesi olarak kullanılmaktadır. CRP yüksekliğinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olması, ateroskleroz ve kronik inflamasyonun arasındaki ilişkiyi destekleyen bir kanıt olmuştur. Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ölçümünün gelişebilecek koroner kalp hastalığını göstermede öngördürücü değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı için 1 $\mu\text{g/ml}$ 'nin altındaki düzeyler düşük riski, 1-3 $\mu\text{g/ml}$ arasındaki düzeyler orta riski, 3 $\mu\text{g/ml}$ üzerindeki düzeyler yüksek riski göstermektedir (21).

Romatoid artritte kullanılan NSAİİ ve kortikosteroid (KS)'ler hipertansiyon oluşumu veya kötüleşmesine neden olabilir. NSAİİ'lerin ve özgün siklooksijenaz-2 engelleyicilerinin oluşturduğu antitrombotik etki KVH gelişiminde rol oynayabilir. KS'ler insülin direncini artırarak KVH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Uzun dönem steroid kullanımı olan hastalarda ateroskleroz gelişiminin hızlandığı gözlenmiştir (22). Öte yandan KS'lerin RA'de inflamasyon baskılayıcı etkisi göz önünde bulundurulduğunda KVH gelişimini de baskılayıcı etkisi olabileceği ve diğer olumsuz etkilerini dengeleyebileceği düşünülebilir. MTX'ın RA'lı hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir ancak folik asid takviyesi yapılmayan MTX tedavisi homosistein düzeyinde yükselmeye neden olarak KVH riskini arttırmaktadır (23).

Amerikan Romatoloji Cemiyetinin (ACR) 2008 Romatoid Artritte Biyolojik Dışı ve Biyolojik Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçların Kullanımı için önerileri (24)

Klinisyenler ve metodologlardan oluşan bir Çalışma Grubu ve bir Temel Uzman Paneli (Core Expert Panel – CEP) bu önerilerin gelişimine rehberlik etmiştir. Ardından, bir Çalışma Kolu Paneli (Task Force Panel – TFP) toplanılıp önceden belirlenmiş konular hakkında önerilerde bulunmuşlardır.

RA hastalık süresi

Yayınlanmış RA klinik çalışmalarında sık olarak kullanılan RA hastalık sürelerine dayanarak, hastalık süresi eşikleri klinik karar vermeye yardımcı olacak şekilde seçilmiştir. 3 hastalık süresi kategorisi belirlendi: 6 aydan az (erken hastalığa denk kabul edilmiştir), 6-24 ay (orta hastalık süresine denk kabul edilmiştir) ve 24 aydan fazla (uzun ya da daha uzun hastalık süresi olarak kabul edilmiştir). Biyolojik tedaviler için, hastalık aktivitesi yüksek olduğunda erken hastalık, hastalık süresi 3 ve 3 aydan az ya da 3-6 ay olarak tekrar ayrılmıştır.

RA hastalık aktivitesi değerlendirilmesi

RA hastalık aktivitesini ölçmek için birçok araç geliştirilmiştir, bunların her birinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Kanıta dayalı kılavuzlar mantıklı terapötik tercihler yapılabilmesi için hastalık aktivitesinin açık tanımlarının yapılabilmesini gerektirir, fakat bireysel hekim için tek bir hastalık aktivitesi skorunun kullanımının zorunlu tutulması olası değildir ve farklı çalışmalar farklı tanımlar kullanmaktadır. CEP tarafından düşük, orta ya da yüksek olarak puanlanmış değişik aktivite araçları kullanılmıştır (Tablo-1).

RA için prognostik faktörler

Kötü prognoz özellikleri taşıyan RA'li hastada yüksek oranda poliartiküler tutulum, radyografik erozyon, RF ve/veya anti siklik sitrüllin peptid (anti-CCP) antikoru pozitifliği, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve/veya CRP seviyesi vardır. Daha ileri yaş, kadın cinsiyet, genotip (HLA-DR1B ortak epitop), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ – Health Assessment Questionnaire) skoruna göre daha kötü fiziksel işlevsellik ve sigara kullanımı da ayrıca daha kötü bir RA sonucu, radyografik ilerleme, erken fonksiyon kaybı ve morbidite (eklem replasmanı için artmış risk gibi) için önemli göstergelerdir.

Tablo–1: Romatoid artrit hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılan araçlar

		Hastalık aktivitesi eşikleri		
Araç	Puan aralığı	Düşük	Orta	Yüksek
28 Eklemde Hastalık Aktivitesi Skoru (DAS28)	0–9,4	≤3,2	>3,2 ve ≤5,1	>5,1
Basitleştirilmiş Hastalık Aktivitesi İndeksi (SDAİ)	0,1–86,0	≤11	>11 ve ≤26	>26
Klinik Hastalık Aktivitesi İndeksi (CDAİ)	0–76,0	≤10	>10 ve ≤22	>22
Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi İndeksi (RADAİ)	0–10	<2,2	≥2,2 ve ≤4,9	>4,9
PAS ya da PASII	0–10	<1,9	≥1,9 ve ≤5,3	>5,3
Rutin Değerlendirme Hasta İndeks Verisi (RAPID)	0–30	<6	≥6 ve ≤12	>12

TFP, metotreksat (MTX) ile hidroklorokin (HQ), MTX ile sülfasalazin (SSZ), MTX ile leflunomid (LEF), SSZ ile HQ ve SSZ ile HQ ile MTX dâhil, sadece kanıtlarla en iyi desteklenen ve/veya en sık kullanılan kombinasyonları göz önünde tutmuştur.

Leflunomid ya da MTX: TFP tüm hastalık sürelerine sahip hastalar için ve tüm hastalık aktivitesi dereceleri için, kötü prognostik özelliklerden bağımsız olarak MTX ya da LEF monoterapisi başlanmasını önermiştir.

Hidroksiklorokin ya da minosiklin: Kötü prognostik özellikleri olmayan, düşük hastalık aktivitesi olan ve hastalık süresi ≤24 ay olan hastalar için HQ monoterapisi önerilmiştir. Kötü prognostik özellikleri olmayan, düşük hastalık aktivitesi olan ve kısa hastalık olan hastalar için minosiklin monoterapisi önerilmiştir.

Sülfasalazin: Tüm hastalık sürelerine sahip ve kötü prognostik özellikleri olmayan ve tüm hastalık aktivitesi derecelerine sahip hastalar için SSZ monoterapisi önerilmiştir.

İkili DMARD kombinasyonları: Hastalık süresinden ya da kötü prognostik özelliklerden bağımsız olarak orta – yüksek hastalık aktivitesi olan hastalar için MTX ile birlikte HQ'den oluşan ikili ilaç kombinasyonu önerilmiştir. Orta ya da daha uzun hastalık süresi (≥ 6 ay) olan hastalar için, hastalık aktivitesi yüksek olduğu sürece prognostik faktörlerden bağımsız olarak MTX ile birlikte LEF önerilmiştir. Yüksek hastalık aktivitesi ve kötü prognostik özellikleri olduğu sürece, tüm hastalık sürelerine sahip hastalara MTX ile SSZ önerilmiştir. HQ ile SSZ kombinasyonu sadece bir durumda önerilmiştir: Yüksek hastalık aktivitesi olan fakat kötü prognostik özellikleri olmayan, orta süreli hastalığı olan (6-24 ay) hastalarda.

Üçlü DMARD kombinasyonları: Kötü prognostik özellikleri olan orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip olan tüm hastalar için, hastalık süresinden bağımsız olarak SSZ ile HQ ile MTX'tan oluşan 3 ilaç kombinasyon tedavisi önerilmiştir.

Biyolojik DMARD'lar: Biyolojik DMARD'ların kullanımı için öneriler < 6 ay için orta hastalık aktivitesi olan ve ≥ 6 aydır RA'sı olan hastalar için ayrılmıştır. < 6 ay için düşük ya da orta hastalık aktivitesi ve < 3 ay ve 3-6 ay hastalık süresi için yüksek hastalık aktivitesi için ayrılmıştır. Anti TNF α ajanlar için önerilerin bilimsel kanıtlarla daha uyumlu olması için, anti TNF α ajanların < 3 ay süreyle kullanımı tabakandırılmıştır < 3 aylık sürenin ya da 3-6 aylık sürenin bu öneriler dahilinde hala erken hastalık kastedilmiştir.

Erken RA'te anti TNF α ajanlar: TFP, anti TNF α ajanların (değiştirilebilir şekilde) kullanımı ile ilgili önerisini daha önce DMARD kullanmamış ve yüksek hastalık aktivitesine sahip erken RA'i olan hastalarla MTX ile birlikte sınırlı tutmuştur. Erken RA'i olan ve sadece düşük ya da orta

dereceli hastalık aktivitesine sahip hastalar biyolojik tedavi için aday kabul edilmemiştir. Hem kötü prognoz belirtileri varlığında hem de tedavi maliyeti ile ilgili engeller ve tıbbi bakım için sigorta kısıtlılıkları yoksa <3 ay süreyle yüksek hastalık aktivitesi varlığında bir anti TNF ajanın MTX ile kombine olarak kullanımı önerilmiştir.

Orta ve daha uzun süreli RA'da anti TNF α ajanlar: TFP, orta süreli ve daha uzun süreli RA'te, orta dereceli hastalık aktivitesi ve kötü prognostik özellikleri ile birlikte daha önceki MTX monoterapisine yetersiz yanıt alınan hastalarda ve prognostik özellikleri ne olursa olsun yüksek dereceli hastalık aktivitesi olan hastalarda anti TNF α ajanlarının (birbiriyle değiştirilebilir) kullanımını önermiştir. Ayrıca TFP, daha önce MTX terapisi kombinasyon şeklinde kullanılan ya da eğer diğer biyolojik dışı DMARD'ların art arda uygulanması prognostik özelliklere bakılmaksızın en az orta derece rezidü hastalık aktivitesi ile birlikte yetersiz yanıt sağlamışsa, anti TNF α ajanlarının (birbiriyle değiştirilebilir) kullanımını önermiştir. Anti TNF α ajanlar (etanersept, infliksimab ve adalimumab), tek başına kullanıldıklarında, MTX ile kombine edildiklerinde ya da MTX dışındaki DMARD'lar ile tedavi sonucunda yetersiz yanıt alınan hastalarda hastalık aktivitesinin, fonksiyonun ve yaşam kalitesinin geliştirilmesinde ve/veya radyografik ilerlemenin yavaşlatılmasında etkilidir. Her ne kadar klinik çalışmaların çoğunluğu MTX'a biyolojik ajanların eklenmesi üzerine odaklanmış olsa da, panel tarafından MTX'a biyolojik ajanların eklenmesi kararına ya da diğer biyolojik dışı DMARD'lar ile MTX'ın yer değiştirmesine ilişkin bir ayırım yapılmamıştır.

Abatasept: TFP, DMARD'larla birlikte MTX kombinasyonunun ya da diğer biyolojik dışı DMARD'ların art arda uygulanmasının yetersiz yanıt ile sonuçlandığı ve en az orta derece hastalık aktivitesi ve kötü prognostik özelliklerin olduğu hastalarda abataseptin kullanımını önermiştir.

Rituksimab: TFP, DMARD'larla birlikte MTX kombinasyonunun ya da diğer biyolojik dışı DMARD'ların art arda uygulanmasının yetersiz yanıt ile

sonuçlandığı ve yüksek derece hastalık aktivitesi ve kötü prognostik özelliklerin olduğu hastalarda rituksimabın kullanımını önermiştir.

Biyolojik tedavi kombinasyonları: TFP, kısmen kombinasyonlar ile advers olay oranlarının yüksek olması ve/veya etkinliğe olan katkısının az olmasına ilişkin verilere dayanarak biyolojik ajanların kombinasyonlarını önermemiştir.

Biyolojik dışı ve biyolojik DMARD'ların kontrendikasyonları:

Terapötik kontrendikasyonlardaki önerileri destekleyen veriler, primer olarak gözlemsel çalışmalardan olmak üzere daha az oranda RKÇ'dan çıkarılmıştır. Bu çalışmaların bir çoğu ilişkinin sorunlarını spesifik olarak belirlememektedir. Bu nedenle öneriler doğrudan kanıttan çıkarılamamıştır, ancak çalışmalardan elde edilen veriler ile birlikte üzerinde düşünülen spesifik klinik senaryoların ekstrapolasyonunun sentezini gerektirmiştir.

Kardiyak kontrendikasyonlar: TFP, orta ya da ciddi kalp yetersizliğini (azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte New York Kalp Birliği sınıf III-IV) anti TNF α ajanları için kontrendikasyon olarak onaylamıştır. Anti TNF α ajanları ile olası risk ilişkisi arasında doğrudan kanıt olduğunu gösteren RA olmayan hastalardaki RKÇ verileri ile sınıf III-IV kalp yetersizliği az sayıdaki kontrendikasyon önerilerinden biridir.

TNF- α blokajı yapan biyolojik ajanlar; Etanercept, infliksimab ve adalimumab'dır. Bu ajanların hastaların çoğunda hem RA'in belirti ve bulgularını kontrol etmede kayda değer ölçüde etkin, hem de radyolojik olarak değerlendirilen eklem hasarının ilerlemesini yavaşlatma ve sakatlığı azaltma üzerine de etkin oldukları gösterilmiştir.

Etanercept tam insan, çözünür, TNF reseptör IgG1 füzyon proteindir ve hem çözünür hem de membrana bağlı TNF'ye bağlanır. Çözünür ve membran TNF- α 'larının TNFR2 reseptörüne ve dimerik yapıdaki çözünür

TNF reseptörü etanerseptle bağlanması hızlı ve geri dönüşümlüdür. Bu nedenle membran TNF- α 'larının etanersept ile bağlanması infliksimaba göre daha düşük affiniteli, geri dönüşlüdür ve buna bağlı olarak biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır (25).

ETA FDA tarafından, orta ve şiddetli aktif RA, psoriatik artrit, juvenil idiopatik artrit, ankilozan spondilit ve psoriasis tedavisinde onaylanmıştır.

Azatiopürin, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünsupresif ilaçlar RA tedavisinde etkindir, ancak çeşitli toksik yan etkileri vardır. Bazen romatoid vaskülit gibi eklem dışı hastalıklarda sitotoksik immünosupresif tedavi gerekebilir (26).

QT DİSPERSİYONU

QT aralığı ventriküler depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen süredir. QT dispersiyonu ise 12 derivasyonlu EKG'de ölçülen en uzun ve en kısa QT aralığının farkı olarak tanımlanmaktadır ($QTd=QT_{max} - QT_{min}$)(27). QTd (maksimum QT aralığından minimum QT aralığının çıkarılması), homojen olmayan ileti gösteren miyokardın, homojen ileti gösteren miyokarttan ayrımının belirlenmesi için öne sürülen ventrikülün toparlanma zamanlarının uzaysal dispersiyonunun göstergesi olarak ortaya atılan bir parametredir. QT intervalinin derivasyonlar arasındaki farkı, bölgesel repolarizasyon farklılığını gösterir. Zaman aralığı genişlemiş QT dispersiyonu; miyokartta repolarizasyonun kalbin değişik bölgelerinde geciktiği ve sinerjisinin bozulduğu anlamını taşımaktadır. Miyokardın uyarılabilirliğinde fizyolojik desenkronizasyon vardır (27).

QT aralığı her derivasyonda o lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilebilir. QTc (düzeltilmiş-corrected QT) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60 dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir.

QTc, EKG üzerinden hesaplanmış bir değerdir ve en sık Bazett formülü ($QTc=QT \times \sqrt{RR}$) ile hesaplanabilir (28).

QTd' nin önemi Rotterdam çalışmasında Kardiyak ölüm sıklığı QTd en uzun olan grupta QTd en kısa olan gruba kıyasla iki kat yüksek bulunmuştur. Total mortalite bakımından benzer biçimde iki grup arasında %40 fark bildirilmiştir (29). QT dispersiyonunun üst sınırının 65 msn olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, başka bir çalışmada ise 40 msn üzerindeki QT dispersiyonu değerlerinin, elektrofizyolojik çalışma sırasında sürekli ventriküler taşikardiyi tetikleyebildiğini öngörmede % 88 duyarlılık ve %57 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (30). Klinikte, QTd'daki uzama non-uniform ventriküler repolarizasyonu işaret eder; bu da malign ventriküler aritmi oluşumunda bir neden olabilir. QTc uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Başka bir çalışma ise miyokard enfarktüsü sonrası birinci ayda belirlenen artmış QT dispersiyonunun mortalite ile ilişkili olduğu ve QTd değerindeki artışın ani ölüm ve progresif kalp yetmezliğine bağlı ölümleri önceden tahmin etmek açısından faydalı olabileceği ortaya konulmuştur (31). QT dispersiyonu; miyokard infarktüsünde, özellikle ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes türü aritmilerde, dilate kardiyomyopatide, sol ventrikül hipertrofinde, uzun QT sendromunda, perkutan transluminal koroner anjioplasti sonrasında arttığı gösterilmiştir (32). İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış herediter uzun QT sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda QTc 440 milisaniye (ms)'nin üstündedir. Bu değerler temel olarak alınırsa ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 milisaniyenin (ms) altındaki QTc değerleri kesinlikle normal, 420- 440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir (33).

QT dispersiyonunun kolay elde edilebilir non-invaziv ve ucuz bir parametredir. Yararı konusunda ise birçok kardiyolojik çalışma yapılmış ve QT dispersiyonunun prognostik önemi ortaya konmuştur.

DIYASTOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

Doku doppler görüntüleme (DDG) miyokardiyumun ve mitral annulusunun sistolik ve diyastolik hızlarını ölçmemize yarayan yeni ultrasonografi metodudur. Doku doppler inceleme esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerinin kodlanmasını sağlayan yeni geliştirilmiş bir yöntemdir. Mitral annulusunun DDG miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Ayrıca geleneksel yöntemle karşı bir üstünlüğü de psödonormalizasyon evresinin DDG ile daha kolay tanınmasıdır (34, 35).

Diyastolik fonksiyon düşük basınçta yeterli doluş hacmi sağlayabilmek olarak tanımlanır (36). Aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokard gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler (37). Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ise ventrikülün normaldeki gibi düşük basınçla dolmaması ve bunu kompanse etmek için sol atriyum basıncının artması demektir (38).

Diyastolik disfonksiyon (DD) tanısında farklı yöntemler olsa da halen sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan ve en geçerli yöntem transmitral akımın doppler ekokardiyografi ile incelenmesidir (39). Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akımının pulsed wave doppler (PWD) trasesi henüz normal iken, DDG ile saptanabilen bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu oluşabilmektedir. Ayrıca transmitral akımla diyastolik disfonksiyonun psödonormalizasyon alt grubunu normalden ayırmak için pulmoner ven akım verileri gibi ek ekokardiyografik verilere ve klinik bilgilere gereksinim duyulmaktadır (40).

Diyastol 4 fazda incelenir. Bunlar sırasıyla; İzovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ), erken hızlı doluş fazı (Em dalgası), diyastazis fazı ve geç diyastolik yavaş doluş fazı (Am dalgası) 'dır (41).

DDG miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Mitral annulusunun longitudinal aks boyunca olan hareketi longitudinal olarak dizilen miyokardiyal liflerin hareketinin toplamıdır.

Anuler hareketin bölgesel anormalliklerden daha az etkilendiği düşünülmektedir ve global diyastolik fonksiyonu daha iyi yansıtmaktadır. Septal ve lateral anulus arasında hemodinamik, fizyolojik, patofizyolojik davranış açısından fark olup olmadığı hakkında henüz bir konsensus oluşmuş değildir (42, 43).

Em dalgası ön yükten etkilenmez ve iskemiye karşı oldukça duyarlıdır. Koroner akım azaldığında Em de azalır. Em dalgası diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için uygun bir parametredir. Em dalga hızı yaş arttıkça, diyastolik fonksiyon bozukluğunda ve sol ventrikül hipertrofisinde azalır (44).

Diyastolik fonksiyon için Em/Am'ya bakılması Em dalgasının tek başına değerlendirilmesinden daha doğrudur. Sağlıklı genç bireylerde, tüm miyokardiyal segmentlerde Em/Am oranı daima birden büyüktür. Yaş ilerlemesi ile Em dalgasında azalma, Am dalgasında artma, İVGZ'de uzama, Em/Am oranında tersine dönme gözlenmektedir. Kırk yaş altında Em/Am oranı <1 ise bu relaksasyon anomalisidir. Em/Am oranı normalde 40-60 yaş arasında yalnızca septal duvarda <1 olur. Lateral duvarda ise ancak 60 yaş sonrası <1 olur (45, 46). (Tablo-2)

Tablo-2: Sağlıklı insanlarda septal ve lateral anulüsten doku doppler görüntüleme ile elde edilen Em, Am ve Em/Am oranlarının yaşa göre değişimi

	Septal anulüs	Lateral anulüs
<40 yaş		
Em (cm/s)	13,5±2,2	17,3±3
Am(cm/s)	8,9±2,0	8,7±1,9
Em/Am	1,6±0,4	2,1±0,6
40-60 yaş		
Em(cm/s)	12,3±2,6	16,0±3,1
Am(cm/s)	10,0±2,0	10,0±2,7
Em/Am	1,3±0,4	1,7±0,6
>60 yaş		
Em(cm/s)	10,0±2,1	12,6±3,0
Am(cm/s)	11,8±2,3	13,0±3,4
Em/Am	0,85±0,2	0,95±0,5

Em: "Peak" miyokardiyal erken diyastolik akım hızı
Am: "Peak" miyokardiyal geç diyastolik akım hızı

Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun evreleri

Em dalgası diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe progresif azalma göstermektedir 'Pulsed wave' DDG ile diyastolik fonksiyonlar direkt olarak miyokarddan yapılan ölçümlerle değerlendirilebilmekte ve normalden restriktif fizyolojiye kadar birbiri ile karışabilecek paternler kolayca ayırt edilebilmektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun hafif (gecikmiş relaksasyon), orta (psödonormalizasyon) ve ciddi (restriksiyon) diyastolik fonksiyon bozukluğu olmak üzere 3 evresi mevcuttur. Tablo-3 'de normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular verilmiştir (19, 45, 46).

Tablo-3: Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular

	E/A	DZ (msn)	İVGZ (msn)	PVAGAH (cm/sn)	Em (cm/s)	Em/Am
Normal	>1	<220	<100	<35	>8	>1
Geçikmiş relaksasyon	<1	>220	>100	<35	<8	<1
Psödonormalizasyon	>1	<220	<100	>35	<8	<1
Restriksiyon	>2	<150	<60	>35	<8	≥1

DZ:Deselerasyon zamanı,İVGZ:İzovolümetrik gevşeme zamanı,
PVAGAH:Pulmoner ven atriyal geri akım hızı

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi ve değerlendirilmesi

Çalışmamız prospektif bir kohort çalışması olup, hastalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen, *American Rheumatism Association* 1987 klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı konmuş gönüllülerden oluşmuştur (48). Çalışma için 15.09.2006 tarih ve 2000/084 sayılı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Olgulardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onay alınmıştır (Ek -1).

Romatoid artritli hastaların hastalık aktivitelerinin tespiti için 28 eklemin hassas eklem sayısı (HES) şiş eklem sayısı (ŞES) üzerinden değerlendiren hastalık aktivite skorlaması olan DAS28 kullanıldı (49). Hastalıktan dolayı şikâyet düzeyi 100 mm'lik düz yatay çizgi üzerinde hasta tarafından dik çizgi çizilerek görsel analog skoru (VAS) milimetre cinsinden ölçüldü. Hastaların aynı dönemde bakılmış ESH kayıt edildi. Bu veriler kullanılarak aşağıdaki formül ile DAS28 skoru her hasta için bilgisayarda hesaplandı: $DAS28 = 0,56X\sqrt{(HES)} + 0,28X\sqrt{(ŞES)} + 0,70\ln(ESH) + 0,014X(VAS)$. RA'lı hastaların fonksiyonel kapasitelerinin tespiti Türkçe geçerliliği de olan HAQ testi kullanılarak yapıldı (49).

Dahil Olma ve Hariç Tutulma Kriterleri

RA'lı hastalar rutin poliklinik kontrollerinde görülüp çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler arasından seçildi. RA kontrol grubu hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının uygun olmasına dikkat edildi. Tüm hasta ve kontrollerin yaş, cins ve genel demografik özellikleri kaydedilerek fizik muayeneleri yapıldı. RA tanısı olan, yaşları 16-70 arasında erkek veya bayan, aktif hastalığı olan ($DAS28 > 5.1$) ve haftada 2 kez subkutan ETA tedavisini almayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi subkutan enjeksiyon eğitimi verildi. Tüberküloz taraması için PPD testi yapıldı. PPD > 5mm olan hastalara ETA tedavisinden bir ay önceden başlayarak izoniazid 300 mg/ gün 9 ay boyunca önerildi. Çalışmanın üçüncü

ayında DAS28'de 0,6'dan fazla düzelme olan hastalarda (SSZ ve HQ) stoplandı. KS dozları tüm hastalarda 10mg'ın altına inildi. MTX ve/veya LEF ETA ile kombine olarak devam edildi.

Daha öncesinde bilinen KVH (hipertansiyon, diyabetes mellitus, periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, ritim bozuklukları, böbrek yetmezliği) ve hipertiroidi ya da hipotiroidisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Eylül 2006 ile Eylül 2008 tarihleri arasında, RA'lı yaşları 27-69 arasında, toplam 21 hasta (K/E 17/4) çalışmaya dahil edildi. Lipit düzeyleri, tiroid fonksiyonları, ESH, CRP, tam kan sayımları, biyokimyasal parametreleri, RF düzeyleri için periferik kan örnekleri alındı. DAS28 hesaplaması ve HAQ ölçümleri için periferik kan örnekleri alındı. Aynı tetkikler ve ölçümler, aynı hekimler tarafından tedavinin 6. ayında tekrarlandı. Kontrol grubu; RA'lı, aktif hastalığı olmayan (DAS28< 5,1) ve bilinen KVH olmayan ve tiroid fonksiyonları normal olan 16 hastadan (13 K, 3 E) oluşturuldu.

Doku Doppler Ekokardiyografi ve Elektrokardiyografi

Çalışmaya katılan RA'lı ve sağlıklı gönüllülerin hepsine Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda ekokardiyografi aleti (Vivid 3 Pro, GE Medical Systems, Milwaukee, Winconsin) ile transtorasik ekokardiyografi incelemesi yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası 12 derivasyonlu elektrokardiogramları (25mm/sn) çekildi. Bu kayıtlardan, 12 derivasyonun tümü için en kısa ve en uzun QT intervalleri tek bir kardiyoloji hekimi tarafından ölçüldü. Düzeltilmiş QT değerleri Bazzet formülüne göre hesaplandı. Bu sonuçlardan da düzeltilmiş QT interval dispersiyon (QTcd) değerleri elde edildi.

Tüm ölçümler hastalar sol dekübit pozisyonda yatarak M-mod Vivid 7 Doppler ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ve 2.5-MHz prob ile ölçümler yapıldı. Diyastolik fonksiyonları değerlendirmede veriler aynı cihazın transtorasik kullanımıyla elde edildi. Görüntüler DDG modunda apikal 4 ve 2 boşluk görünümünden elde edildi.

Apikal 4 boşluktan DDG kursoru mitral anulusun septal ve lateral duvar ile kesiştiği noktaya konuldu. Apikal 2 boşlukta DDG kursoru mitral anulusun anterior ve inferior duvar ile kesiştiği noktalara konuldu. Doppler velosite aralığı -20 + 20 cm/s kabul edildi. 3 temel velosite elde edildi. Mitral ve triküspit halkalar kardiyak apekse yönelirken ölçülen pozitif peak sistolik velosite (Sm) ve mitral ve triküspit kapağın apeksden kalbin bazaline doğru hareketi esnasında kaydedilen 2 adet negatif diyastolik velosite /erken diyastolik fazda (Em), geç diyastolik fazda (Am) ayrıca her duvar için erken ile geç diyastolik velositelerin oranı ölçüldü (Em/Am).

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 15,0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyi olarak kabul edildi. Ölçümsel değişkenler ortalama ve/veya ortanca ile SD (standart sapma) veya standart hata (SH) olarak verildi. Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılım gösterdiği saptanan verilerin karşılaştırılmasında; bağımsız örneklerde t testi ve eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin test edilmesinde ise Mann Whitney U ve Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı. Üçlü grup karşılaştırmalarda ise ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile uygulandı.

BULGULAR

Toplam 21 aktif RA'lı (DAS28 > 5,1) hasta çalışmaya dâhil edildi. Üç hasta (2-K, 1-E) tedavi öncesi çalışmadan kendi istekleri ile ayrıldı, 2 bayan hastada tedaviye başladıktan sonra, kalp kapak hastalığı tespit edildiği için değerlendirmeye alınmadı. Çalışmayı, 16 hasta tamamladı. Aktif olmayan (DAS28 < 5,1) 14 RA'lı kontrol grubu oluşturuldu. Yaşları 28–69 aralığında 13'ü kadın, 3'ü erkek 16 aktif RA'lı hasta (yaş ortalaması 47 ± 12 yıl) ve 10 kadın, 4 erkek, yaşları 23–68 aralığında 14 kontrol (yaş ortalaması 46 ± 12 yıl) grubundan elde edilen veriler ile istatistiksel analizler yapıldı.

Aktif ve kontrol RA'lı grubun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve RA süre açısından bakıldığında dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sigara içme açısından bakıldığında hem tedavi hem de kontrol grubunda biri hariç hiçbir kadın hasta sigara içmiyordu. Sigara içen toplam 3 hastanın 2'si erkek (biri kontrol diğeri tedavi grubunda) idi.

Aktif RA'lı olgularda ESH, CRP, HAQ skoru ve DAS28 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. (Sırası ile $p=0,018$, $p=0,002$, $p=0,005$). Sigara kullanım süresi açısından da RA'lı ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Aktif RA ve kontrol RA grubunun lipit parametreleri olan trigliserid (Tg), total kolesterol (TK), HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4'de verildi. Her iki grubun lipit parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tedavi öncesi ile sonrasını karşılaştırdığımızda tedavi sonrası DAS28, HAQ skoru, ESH ve CRP, düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu. (Sırası ile $p<0,0001$, $p=0,005$, $p=0,018$, $p=0,002$). Lipit parametreleri karşılaştırıldığında ise TK, LDL, Tg ve HDL derlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Fakat kilodaki artış VKİ' de tedavi sonrası anlamlı artışa neden oldu ($p=0,001$) (Tablo–5).

Tablo-4: Kontrol RA ile tedavi öncesi grubun demografik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=14)	Tedavi öncesi (n=16)	P değeri
Yaş (yıl)	46 ± 12	47 ± 12	p>0.05
Kadın/Erkek	11 / 3	13 / 3	p>0.05
VKİ (kg/m ²)	25,6 ± 4,9	26,1 ± 4,9	p>0.05
RA süresi (yıl)	8,5 ± 5,7	8,7 ± 7,8	p>0.05
DAS28	3,0 ± 1	6,3 ± 0,7	p <0.0001
HAQ skoru	0,38 ± 0,51	2,88 ± 1,99	p = 0.005
ESR (mm/h)	28 ± 9	59 ± 24	p = 0.018
CRP (mg/dl)	1,14± 1,5	5,42 ± 5,71	P= 0.002
TK (mg/dl)	206± 38	185 ± 41	p>0.05
LDL (mg/dl)	108 ± 22	108 ± 32	p>0.05
Tg (mg/dl)	110 ± 38	114 ± 73	p>0.05
HDL(mg/dl)	66 ± 21	54 ± 22	p>0.05

Ortalama ve ±SD Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Kontrol ile tedavi öncesi QTmin, QTd, QTc min, QTc max ve QTd-c değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p< 0,05). Sadece QTmax değeri tedavi öncesi grupta kontrole göre daha kısa idi ve istatistiksel anlamlılık vardı (p=0,047) (Tablo-6).

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırıldığında QTmin, QTmax ve QTd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı uzama vardı (sırası ile p= 0,048, p= 0,011, p= 0,023). QTcd ise anlamlılık sınırına yakın idi. (p= 0,059). (Tablo-7).

Tedavi öncesi ve sonrası M mod ekokardiyografi ve PW doku doppler verilerini karşılaştırılmasında sadece septal duvardan bakılan Em hızında

tedavi sonrası uzama oldu ve sınırında istatistikî anlamlılık ($p=0,055$) tespit edildi fakat tek başına klinik anlam ifade etmiyordu. Diğer parametrelerde istatistikî anlam oluşturacak değişikliklere rastlanmadı (Tablo–8).

Tablo–5: Tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivite ve lipit parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	P değeri
DAS28	6,3 ± 0,7	4,3 ± 1	p <0.0001
HAQ skoru	2,88 ± 1,99	0,88 ± 0,73	p = 0.005
ESH (mm/h)	59 ± 24	32 ± 29	p = 0.018
CRP (mg/dl)	5,42 ± 5,71	1,19 ± 1,79	p = 0.002
VKİ (kg/m ²)	25,2 ± 4,5	26,6 ± 4,4	p= 0,001
TK (mg/dl)	185 ± 41	183 ± 34	p>0.05
LDL (mg/dl)	108 ± 32	107 ± 23	p>0.05
Tg (mg/dl)	113 ± 17	91 ± 8,2	p>0.05
HDL (mg/dl)	58,1 ± 6,6	59,9 ± 5,8	p>0.05

Ortalama ve ±SH Wilcoxon

Tablo–6: Kontrol ile tedavi öncesi grubun QTmin, QTmax, QTd, QTc min, QTc max ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=14)	Tedavi öncesi (n=16)	P değeri
QT min (ms)	346± 7,5	332 ± 18	p>0.05
QT max (ms)	371 ± 11	348 ± 6,5	p=0.047
QT d (ms)	31,6 ± 2,9	24,7 ± 3,0	p>0.05
QTc max (ms)	428 ± 9,5	422± 6,6	p>0.05
QTc min (ms)	392 ± 9,0	392± 5,6	p>0.05
QTcd (ms)	34,4 ± 11,9	30,3 ± 4,1	p>0.05

Ortalama ve ±SD Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Tablo-7: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası QTmin, QTmax, QTd, QTc min, QTc max ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	P değeri
QT min (ms)	334,55 ± 20,67	356,36 ± 35,57	p=0.048
QT max (ms)	346,36 ± 29,07	390,91 ± 37,27	p=0.011
QT d (ms)	22,73 ± 11,9	33,6 ± 12,8	p=0.023
QTc max (ms)	422,27 ± 28,98	436,91 ± 36,79	p>0.05
QTc min (ms)	394,18 ± 25,36	398,27 ± 38,91	p>0.05
QTc d (ms)	28,09 ± 16,65	38,63 ± 13,98	p=0.059

Ortalama ve ±SD Wilcoxon

Tablo-8: Tedavi öncesi ve sonrası M mod ekokardiyografi ve PW doku doppler verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	P değeri
E/A	1,22 ± 0,54	1,14 ± 0,27	p>0.05
Em (cm/s) <i>lateral</i>	13,31 ± 4,17	13,23 ± 4,65	p>0.05
Em(cm/s) <i>septal</i>	9,54 ± 2,5	10,69 ± 3,96	p=0.055
Am (cm/s) <i>lateral</i>	11,7 ± 3,7	11,7 ± 2,8	p>0.05
Em/Am	1,28 ± 0,66	1,16 ± 0,44	p>0.05
E/ Em	5,62 ± 2,1	6,47 ± 1,9	p>0.05
İVGZ (ms)	65,3 ± 2,9	71,9 ± 2,9	p>0.05
İVKT (ms)	59,7 ± 4,6	63,46 ± 2,66	p>0.05
EZ (ms)	283 ± 5,4	286 ± 7,4	p>0.05
EF (%)	65,8± 1,74	66,9 ± 0,76	p>0.05

Ortalama ve ±SD Wilcoxon, Mc Nemar İVGZ: İzovolumetrik Gevşeme Zamanı İVKT: İzovolumetrik Kasılma Zamanı EZ: Ejeksiyon Zamanı

M mod ekokardiyografi ve PW doku doppler verilerini tedavi öncesi ve sonrası değerlerini diyastolik fonksiyonlar açısından karşılaştırdığımızda;

tedavi öncesi 16 hastadan 3'ünde (%18,7) klasik yöntemle ($E/A < 1$) Evre 1 DD tespit edildi. DDG ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 6 (%37,5) hastada DD saptandı ve bir hastada tedavi sonrası diyastolik disfonksiyonu normale ($E'/A' > 1$) döndü. Bir hastada ise tedavi öncesi DDG normal iken ($E'/A' = 1,17$) tedavi sonrası Evre 1 DD ($E'/A' = 0,67$) saptandı. Kontrol grubunda ise M mod ekokardiyografi ve DDG ile 3 hastada (%21,4) diyastolik disfonksiyon saptandı (Tablo- 9).

Tablo–9: Tüm grupların diyastolik disfonksiyon açısından doku doppler ile M mod ekokardiyografilerinin karşılaştırması

	Kontrol (n=14)	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)
M-mod Ekokardiyografi	3 (%21,4)	3 (%18,7)	3 (%18,7)
PW Doku Doppler	3 (%21,4)	6 (%37,5)	6 (%37,5)

Tedavi grubunda, DD saptanan hastaların saptanmayanlara göre yaşlarının daha fazla ve EF değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ve istatistikî anlamlılık saptandı (sırasıyla $55,5 \pm 9,9$ vs $39,1 \pm 12,9$ $p=0,026$ ve $65,3 \pm 2$ vs $68,3 \pm 2,6$ $p= 0,045$). RA hastalık aktivite parametreleri olan DAS28, HAQ skoru, CRP, ESH ve RA süreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo–10).

Tedavi grubundaki 6 ve kontrol grubundaki 3 DD saptanan hastalar karşılaştırıldığında; hastalık aktivite göstergeleri olan DAS28, HAQ skoru ve CRP değerlerinde tedavi grubunda (sırası ile $p= 0,020$, $p= 0,019$, $p= 0,020$) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Tedavi grubundaki hastalarda yaş daha uzun, EF daha yüksek, RA süresi daha uzun ve ESH' daha fazla idi fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo–11).

Tablo-10: Tedavi grubunda diyastolik disfonksiyon saptanan hastalar ile saptanmayanların karşılaştırılması

	DD saptanan (n=6)	DD saptanmayan (n=10)	P değeri
Yaş (yıl)	55,5 ± 9,9	39,1± 12,9	p=0,026
EF	65,3 ± 2	68,3± 2,6	p= 0,045
RA süresi (yıl)	15 ± 12	6 ± 4	p>0.05
DAS28	3,7 ± 0,8	4,5 ± 1,1	p>0.05
HAQ skoru	1,18 ± 0,88	0,69 ± 0,45	p>0.05
ESR (mm/h)	26,5 ± 20	38 ± 33	p>0.05
CRP (mg/dl)	1,11 ± 0,5	1,62 ± 2,15	p>0.05

Ortalama ve ±SD Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Tablo-11: Tedavi ve kontrol grubundaki diyastolik disfonksiyon saptanan hastaların karşılaştırılması

	DD Tedavi grubu (n=6)	DD Kontrol grubu (n=3)	P değeri
Yaş (yıl)	57,3 ± 7,7	54,3± 12,6	p=0,026
EF	67,5 ± 7,4	65,5± 9,1	p>0.05
RA süresi (yıl)	12,8 ± 13,8	7,3 ± 6,8	p>0.05
DAS28	5,88 ± 1,13	3,25 ± 1,01	p= 0,020
HAQ skoru	1,87 ± 0,65	0,16 ± 0,07	p= 0,019
ESH (mm/h)	55 ± 25	30,3 ± 7,6	p>0.05
CRP (mg/dl)	5,02 ± 2,5	0,46 ± 0,20	p= 0,020

Ortalama ve ±SD, Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

TARTIŞMA

Romatoid artritli hastalarda klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ve KVH riskinin 2,6 kat arttığı bildirilmiştir. RA'da diyastolik fonksiyonların bozulduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (49, 50). KY'nin klinik bulgularının henüz ortaya çıkmadığı erken dönemde diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (19). Hastaların bu kadar artmış riski göz önüne alındığında erken dönemde yakalanması ve etkin tedavisi önem arz etmektedir.

Aktif ve kontrol RA'lı grubun yaş, cinsiyet, VKİ ve RA süre açısından bakıldığında dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sigara içme açısından bakıldığında hem tedavi hem de kontrol grubunda biri hariç hiçbir kadın hasta sigara içmiyordu. Aktif RA'lı olgularda ESH, CRP, HAQ skoru ve DAS28 düzeyleri kontrol grubuna göre beklendiği üzere anlamlı olarak artmıştı. Diğer KV riskler açısından bakıldığında sigara kullanım süresi açısından da RA'lı ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Lipit parametreleri açısından bakıldığında da hiçbir parametrede de tedavi öncesi RA ve kontrol RA grubunun da farklılık yoktu.

Anti-TNF tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında, hastaların medikal tedavilerinde tedavini üçüncü ayında ölçülen DAS28 değerlerinde 0,6'dan fazla düzelme olan tüm hastalarda MTX hariç diğer DMARD tedavileri (SSZ ve HQ) tedaviden çıkarıldı. Tüm hastalara 10 mg altında kortikosteroid ve lüzum halinde NSAİİ kullanımına müsaade edildi. KVH'lar açısından KS ve NSAİİ kullanan RA'lı hastalarda, dislipidemi, HT, insülin direnci, diyabetes mellitusa neden olduğundan dolayı artmış bir riskten söz edilmektedir (22).

Çalışmamızın ana amacı, kardiyak yakınması olmayan ve bilinen KVH hikâyesi olmayan aktif RA'lı hastaların etanercept tedavisi öncesi ve altıncı ayında ve aktif olmayan kontrol RA grubunda QT dispersiyonu, ekokardiyografik ve doku doppler parametrelerini karşılaştırmaktı. Tedavi öncesi %18,7 hastada klasik yöntemle Evre 1 DD tespit edildi. DDG ile hem

tedavi öncesi hem de tedavi sonrası %37,5 hastada DD saptandı. Kontrol grubunda ise M mod ekokardiyografi ve DDG ile 3 hastada %21,4 diyastolik disfonksiyon saptandı.

Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmasında ise diyastolik fonksiyonlar açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak, bir hastada tedavi sonrası DD normale döndü. Bir hastada ise tedavi öncesi DDG normal iken tedavi sonrası Evre 1 DD saptandı.

RA'lı hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğu çeşitli sıklıklarda bildirilmiştir. Maione ve ark. RA'lı hastalarda %26 oranında sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir (51). Mustonen ve ark. herhangi bir yakınması olmayan RA'lı erkek hastalarda yaptıkları ekokardiyografik inceleme sonucu RA'lı hasta grubunda sağlıklı kişilere göre, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olmasına rağmen anlamlı olarak yüksek oranda diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu tespit etmişlerdir (52). Erdoğan yaptığı çalışmasında RA'lı hastalarda %14 sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit etmiştir (53). Gonzalez-Juanatey ve ark. Doku doppler ile 47 RA'lı hastada 5 yıllık takip sonunda %66 oranında yetersiz relaksasyona bağlı diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit etmişlerdir (54). Biz çalışmamızda, etanercept tedavi öncesi ve sonrasında diyastolik fonksiyon bozukluğunu M mod ekokardiyografi ile %21,4 iken DDG ile %37,5 oranında saptadık. Oysa DAS28'i 5,1'den küçük orta-düşük aktiviteli yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunda sadece %21,4 oranında diyastolik fonksiyon bozukluğu saptadık. Burada açıkça belirtildiği üzere DDG yöntemi M mod ekokardiyografiye göre daha hassas bir yöntem olduğu bu çalışma ile de doğrulanmış oldu.

Tedavi grubundaki 6 ve kontrol grubundaki 3 DD saptanan hastaları karşılaştırıldığımızda hastalık aktivite göstergeleri olan DAS28, HAQ skoru ve CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğunu gördük. Ayrıca, DD saptanan hastalar ile saptanmayanlar karşılaştırıldığında yaşlıların daha fazla ve EF değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. İnflamasyonun aterom plaklarının oluşumunda ve ilerlemesinde önemli rol

oynadığının gösterilmesi üzerine CRP'nin gelişebilecek olan koroner kalp hastalığının güçlü belirleyicisi olduğu bildirilmiştir ve yüksek sensitif CRP artık rutin kullanıma girmiştir (21).

Bu durum, bize artmış inflamasyona sekonder artmış hastalık aktivitesinin DD'ye neden olabileceğini düşündürmüştür. Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da hastalık aktivitesi ve süresinin DD ile ilişkili olduğunu göstermiş olup bizim bulgularımızla uyumaktadır (49). Yine Arslan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada KVVH hastalık veya yakınması olmayan RA'lı hastalarda DDG yönteminin klasik dopplere göre yalnız başına veya beraber sol ventrikül fonksiyonlarının ve erken DD tanısını koymada daha hassas ve etkili bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (55). Bu veri de bizim bulgularımızla uyumlu olup klasik yöntemde %21,4 iken DDG ile %37,5 oranında DD tanısı koyuldu. Dolayısı ile aktivitesi yüksek olan RA'lı hastaların, yakınmasız olsalar bile belli dönemlerde kardiyak yönden taramaları gerekliliğini göstermektedir.

TNF α 'nın birçok düzeyde etkileri vardır; programlı hücre ölümünde (apoptozis) önemli bir rol üstlenir, çok sayıda inflamatuvar ve immünregülatuvar aktiviteye aracılık eder. TNF α birçok adezyon molekülünün endotelial ekspresyonunu arttırmak suretiyle nötrofil, lenfosit ve monosit gibi hücrelerin inflamasyon alanına göç etmesini sağlar (25). Bu sitokin, proinflamatuvar rol üstlenen diğer sitokin ve inflamasyon mediatörlerinin sentezini uyararak ateroskleroz ve KVVH'ların oluşmasında da önemli rol almaktadır. Bu sebepten ve kardiyak hasarın gelişmesinde ve sol ventrikül remodelinginde TNF α 'nın önemli bir yerinin olması kalp yetmezliğinin tedavisinde anti-TNF tedavinin etkili olabileceğini düşündürmüştü ve bilim camiasını bu yönde klinik çalışma yapmaya itmştir. Deneysel ve prelinik çalışmaların olumlu sonuçlar vermesi daha büyük klinik çalışmaların yolunu açmıştır.

Sonuçları 2003 ve 2004 yıllarında yayınlanan evre II-IV NYHA kalp yetmezliği olan hastalarda Etanercept ile RENEWAL (Randomize Etanercept Worldwide Evaluation) çalışması ve infliksimab ile ATTACH (Anti-TNF

Therapy Against Congestive Heart failure trial) çalışmaları yapılmış. Fakat bu çabalar başarısız kalmış ve sağkalım ve mortalite üzerine plaseboda daha etkili bulunmaması, ölümler ve yüksek doz tedavi kolunda olanlarda kalp yetmezliğinin kötüye gitmiş olması nedeniyle çalışmaların takipleri sonlandırılmıştır (56, 57).

FDA (Food and Drug Administration) 1999-2005 yılları arasında mortaliteyi de içeren ciddi yan etkileri taramış ve 3 kat daha fazla artmış risk tespit etmiş ve en çok suçlanan ilk 15 ilaç listesine TNF α inhibitörlerini de eklemiştir (58). Fakat tüm bunlara rağmen bazı çalışma verileri TNF inhibitörlerinin özellikle anti-TNF tedavisine yanıtı olmayan hastalarda (aterosklerotik) KVH riskini azaltmada etkili olabileceği yönündedir (59). 2008'de ACR anti-TNF'lerin KVH ve kalp yetmezliğinde kullanımını ile ilgili önerilerde bulunmuştur (24).

Çalışmamız, anti-TNF tedavisinin yakınmasız RA'li hastalarda kardiyak diyastolik fonksiyonlar üzerine DDG ve M mod ekokardiyografi yöntemleri ile olumlu ya da olumsuz bir etki yapmadığını göstermektedir.

Tedavi grubunda, DD olan ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu. DD olanların yaşlarının daha fazla ve EF değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. RA süreleri de daha uzundu fakat anlamlı istatistiksel fark yoktu. Bu bulgumuzda Levendoğlu ve arkadaşlarının çalışmalarını desteklemektedir (18). Ek olarak, bizim çalışmamızda EF'lerde de anlamlı olması önemlidir çünkü DD olanların yaş ortalaması 55 iken olmayanlarınki 39 idi ve hastalık süreleri ortalama 15 yıla 6 yıl gibi fark vardı. Levendoğlu'nun çalışmasındaki hastaların ortalama yaşları ve hastalık süreleri henüz EF'de anlamlı fark oluşturacak kadar uzamamış olabilir (18).

Yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmalarda, gruplar farklı hastalardan oluştuğu için her ne kadar yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık süresi, lipid profili ve sigara içme gibi risk faktörlerinin benzer veya gruplar arası istatistiksel fark saptanmasa da prospektif çalışmalardaki sonuçlar her zaman daha değerlidir. Karıştırıcı faktörler (confounding) bu çalışmalarda oldukça azdır.

Bizim çalışmamız da prospektif bir çalışma olduğu için bu tür etkileri bertaraf etmiş sayılır. Sadece demografik verilerden kiloda ve dolayısı ile VKİ'de tedavi sonrası artış anlamlı idi. TNF α 'ın diğer bir adı da kaşektin olduğu göz önüne alınırsa bu bulgu da anti-TNF tedavilerinde beklenen ve diğer çalışmalarda da bildirilen bir sonuçtu (60).

Dursunoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA'lı hastaları sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıklarında lipoprotein a'nın ve Tg'in anlamlı derecede arttığını, HDL'nin ise azaldığını tespit etmişler. Aynı çalışmada lipoprotein a'nın CRP ile pozitif, HDL ile negatif anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (61). CRP hem ateroskleroz hem de RA'da aktivasyon göstergesidir. Bizim çalışmamızda Anti-TNF tedavi öncesi ve sonrası ve kontrol ile lipit profili açısından, TK, LDL, Tg ve HDL değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Literatürle kıyasladığımızda, kısa vadede anti-TNF tedavinin hastalık aktivitesi ile korele total kolesterol ve HDL'nin arttığına yönelik veriler olmakla birlikte farklı sonuçlar bildirilmiştir (59, 62).

Çalışmamızda, kullandığımız DDG'nin bazı avantajları bulunmaktadır; transducer ile incelenen bölge arasındaki dokulardan minimal etkilendiği için, kötü iki boyutlu görüntüye rağmen iyi doku doppler sinyalleri alınabiliyor olması, hareket halindeki bir dokunun 3 dinamiği olan hız, ivme ve yer değiştirmeni DDG ile kantitatif olarak ölçülebiliyor olması, yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik olayların kantitatif olarak analiz edilebilmesi, miyokardın hem global ve hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonunun kantitatif olarak değerlendirilebilmesi, ön yük değişikliklerinden etkilenmemesidir (39).

Aynı zamanda, DDG'nin bilinen bazı sınırlamaları da vardır bunlar; farklı segmentlerden aynı anda kayıt alınamaması, miyokardiyal doppler hızları kalbin translasyon hareketi ve komşu hareketinden etkilenmesi, kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesi, belirgin duvar hareket bozukluğu varlığında bulgular olumsuz etkilenebilmekte ve böyle bir durumda 4 bazal segmentin ortalamasının alınarak değerlendirilmesi gerekliliği, ciddi valvuler hastalık (aort stenozu hariç) varlığında yanlış sonuç verebilmesi, belirgin

intraventricüler iletim bozukluğu olması durumunda hatalı sonuçlara neden olabilmesi ve en önemli dezavantajı açı bağımlı olmasıdır (39, 42).

QT dispersiyonunun kardiyak mortalite ve ani kardiyak ölümlerin önemli bir belirleyicisi olduğu ve en uzun QTd' in kardiyak ölüm riskini 2 kat, mortalite riskini ise %40 artırdığı Rotterdam çalışmasında gösterilmiştir (30).

Çalışmamızda baktığımız diğer parametreler olan QTmax, QTmin, QTd, QTc min, QTc max ve QTd-c değerlerini tedavi öncesi ve kontrol sonra da tedavi öncesi ile tedavi sonrasını karşılaştırdık. Kontrol ile tedavi öncesi QTmin, QTd, QTcmin, QTcmax ve QTd-c değerlerinden sadece QTmax değeri tedavi öncesi grupta kontrole göre daha kısa idi ve istatistiksel anlamlılık vardı fakat tek başına klinik anlam ifade etmemektedir. Bu iki grubu karşılaştırmadaki amaç, tedavi öncesi grubun aktivite göstergelerinin yüksek, kontrol grubunun ise düşük olması idi. Bir bakıma, dolaylı yönden farklı hasta gruplarında aktivitenin bu parametrelere olan etkisini görmek idi.

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırmalarımızda ise QTmin, QTmax ve QTd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı uzama saptadık beraberinde QTcd'deki uzama da sınırdan anlamlı idi. Bu değerlerdeki uzamalar istenmeyen olumsuz bir etki gibi gözükmemektedir. Yani, etanercept tedavisi 6 ay sonunda QTmin, QTmax ve QTd parametrelerini uzatmış olmakla, temsil ettiği klinik karşılığı olan ventriküler aritmi, iskemik kalp hastalığı gelişmesi, ani ölümler gibi risklerde artışa neden olabilir anlamını ifade etmektedir. Ancak hem farklı kalp hastalıklarında saptanan değerlerin hem de sağlıklı bireyler ile hastalardan elde edilen değerlerin önemli oranda örtüşmesi ve her kalp hastalığı için değerlerin oldukça geniş bir aralıkta değişiklik göstermesi QT dispersiyonunun kullanımında eleştirilere neden olmaktadır. QT dispersiyonunun klinik kullanımda bazı önemli kısıtlılıkları olduğu bilinmektedir (63). Buna rağmen organik kalp hastalığı olanlarda QT dispersiyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı ve prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir.

Ancak, istenmeyen majör kardiyovasküler olay gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların QT dispersiyon değerleri için kesin bir kesim noktası bulunmamaktadır. Bu kısıtlamalara rağmen normal olgular ile karşılaştırıldığında kalp yetersizliği veya çeşitli nedenlere bağlı sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda QT dispersiyonunun arttığı gösterilmiştir (28, 32). Ancak bizim çalışmamızda, DD saptanan hastalar saptanmayanlarla karşılaştırıldığında QT dispersiyonunda anlamlı değişiklik saptanmadı. DD'nin erken evrede olması ve yakınmasız hasta grubu olması belki bu hastalarda QTd'nin uzamamasının nedeni olabilir. Gödeli ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda kontrollere göre QT ve QTc sürelerinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir (64).

Cindas ve arkadaşları, RA süresi 5 yıldan fazla olanlar ile 5 yıldan az olanlar ve kontrol grubunun QTd ve QTcd değerlerini karşılaştırmışlar ve RA süresi 5 yıldan fazla olanlarda anlamlı oranda uzama tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, gruplar diyastolik fonksiyonlar açısından da değerlendirilmiş ve IVGZ dışında anlamlı fark bulunamamıştır (65). Pırıldar ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada kontrollere göre RA'lı hasta QTd ve QTcd değerleri anlamlı olarak uzamış bulunmuş. RA'ya eşlik eden sekonder Sjögren sendromlu hastalar ile sadece RA'lı olguların QTd ve QTcd değerleri de anlamlı olarak uzamış bulunmuş ve sekonder Sjögren olması ek bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Muhtemel mekanizma olarak anti-Ro ve anti-La antikörlerin olası atrioventriküler blok aracılığı ile kardiyak ritim ve fonksiyonları etkileyebileceği üzerinde durulmuştur (66). Biz çalışmamızda RA'lı hastalarımızın sekonder Sjögren olanları ayrıca belirlemedik ve karşılaştırmadık.

Literatürü gözden geçirdiğimizde, bizim çalışmamızın daha önce hiç benzeri yapılmamış, herhangi bir anti-TNF ajan ile tedavi öncesi sonrası QTd ve QTcd parametreleri veya DDG ile diyastolik fonksiyonlar bu açıdan hiç değerlendirilmemiştir. Az sayıda yapılan çalışmalarda ise kontrol gruplarına göre, RA hastalık sürelerine göre, hastalık aktivitelerine göre ve ek hastalıkların olup olmamasına göre karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır (64–66).

Etanercept beklendiği üzere bütün hastaların DAS28, HAQ skoru, ESH ve CRP gibi hastalık aktivite parametrelerinde 6 aylık tedavi sonrasında anlamlı düzelme yapmıştır ve takip süresinde hastalarda beklenmeyen önemli yan etkiler veya etkisizlik durumu gözlenmemiştir.

Özellikle, asemptomatik KVH öyküsü olmayan, yaş ortalaması 47 yıl olan, orta-geç yaş grubu RA'lı hastalarda ETA tedavisi sonrası 6 ay gibi kısa sürede QTd süresinin uzaması oldukça önemlidir. Klinik olarak da bu hastaların anti-TNF tedavi alırken kardiyak olası komplikasyonlar açısından çok daha dikkatli olmamızı gerektirecek bir sonuç olabilir. Çalışmanın prospektif olmasından dolayı bu sonucun diğer faktörlerden daha çok ETA tedavisine bağlı olma olasılığı daha yüksek görülmektedir.

Başka bir açıdan bakıldığında, yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada kalp yetmezliği gelişiminde TNF α 'nın tek başına kardiyodepressör olmadığı IL-1 β , IL-6'nın da rolü olduğu ayrıca yapılan bir hayvan çalışmasında TNF α 'nın yanında ve IL-10 gibi farklı sitokinlerin birleşik etkisinin olduğu gösterilmiştir (67, 68).

Çalışmamızın çok önemli avantajlarının olmasına rağmen kısıtlılıklarını değerlendirecek olursak, tedavi grubu ve kontrol grubundaki hasta sayımızın az olması en önemli eksiklikti. Beraberinde takip süresinin kısmen kısa olması çalışmamızın ikinci kısıtlılığı olarak göz önünde tutulmalıdır.

Sonuç olarak, ETA tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla kullandığımız doku doppler, klasik ekokardiyografi yöntemleri ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanamadı. Fakat tedavi öncesi 16 hastanın 6'sında %37,5 gibi önemli oranda DD saptandı ve tedavi sonrası değerlendirmelerinde belirgin değişiklik saptanmadı. Tedavi sonrasında DAS28, HAQ skoru, ESH ve CRP gibi hastalık aktivite parametrelerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Ancak orta-geç yaş grubu RA'lı hastalarda ETA tedavisi sonrası 6 ay gibi kısa sürede QTd süresinin anlamlı derecede uzaması oldukça önemlidir.

İleride yapılacak yeni, daha çok hasta ve daha uzun süre takipli çalışmalar, anti-TNF tedavinin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerini anlamamıza ve daha net sonuçlara ulaşmamıza imkân tanıyacaktır. Fakat KVH öyküsü olmayan asemptomatik hastalarda henüz elde yeterli bilgi ve kanıt olmasa da, Anti-TNF tedavilerin bilinmeyen mekanizmalarla kardiyak fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olabileceğini akılda tutmalıdır.

SONUÇLAR

1. Tedavi öncesi aktif romatoid artritli hastaların doku doppler görüntüleme yöntemi ile %37,5 oranında gizli sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edildi. Aktif olmayan kontrol grubunda ise bu oran %21,4 idi.
2. PW doku doppler görüntüleme metodu klasik ekokardiyografik yöntemle göre diyastolik disfonksiyonu belirlemede daha hassas bulunmuştur.
3. Etanercept tedavisi sonrasında doku doppler ile diyastolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.
4. Etanercept tedavisi sonrasında QTmin, QTmax ve QTd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit edildi, QTcd ise anlamlılık sınırı yakın idi. Bu sonuca dayanarak, artmış riskten dolayı kardiyak fonksiyon bozuklukları açısından altı aydan daha kısa zaman aralıklarında EKG çekimleri yapılmalı ve QT dispersiyonları takibe alınmalıdır.
5. Tedavi sonrasında DAS28, HAQ skoru, ESH ve CRP düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmış bulundu. Etanercept tüm hastalarda hastalık aktivitesini kontrol altına almıştır.
6. Etanercept tedavisi 6 aylık süre zarfında lipit profilinde anlamlı değişikliğe neden olmamıştır.
7. Etanercept tedavisi 6 aylık süre sonunda hastalarda anlamlı kilo ve VKİ artışına neden olmuştur.
8. Tedavi grubunda, diyastolik disfonksiyonu olan hastaların yaşlarının daha fazla ve EF değerlerinin daha düşük olduğu görüldü.
9. Tedavi grubundaki DD'ü olanların DAS28, HAQ skoru ve CRP değerleri kontrol grubundaki DD olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda Anti-TNF Tedavinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Doku Doppler Ve QT Dispersiyonu Yöntemleri İle Değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Soner Şenel

Giriş: Romatoid artrit tedavisinde son on yılda anti-sitokin tedaviler yaygın olarak kullanılmakta fakat kalp yetmezliği gibi yan etkileri barındırmaktadır. RA'lı hastalarda hem hastalığa ve hem de kullanılan ilaçlara bağlı olarak sessiz kalp tutulumu olmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, kardiyak yakınması olmayan RA'lı hastalarda, prospektif olarak etanerceptin tedavi öncesi ve tedavinin altıncı ayındaki kardiyovasküler etkilerini QT dispersiyonu ve doku doppler yöntemleri ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya başlangıçta toplam 21 aktif RA'lı (DAS28 > 5,1) hasta dahil edildi. Üç hasta tedavi öncesi çalışmadan kendi istekleri ile ayrıldı, 2 hasta da tedaviye başladıktan sonra, kalp kapak hastalığı tespit edildiği için değerlendirmeye alınmadı. Anti-TNF tedavide etanercept 25 mg haftada 2 kez subkutan olarak verildi. Çalışmayı 13 bayan 3 erkek toplam 16 hasta tamamladı. Aktif olmayan (DAS28 < 5,1) 14 RA'lı kontrol grubu oluşturuldu. Tüm olguların ekokardiyografi, EKG ve doku doppler verileri kaydedildi. Bu kayıtlardan, en kısa ve en uzun QT intervalleri, ve düzeltilmiş QT dispersiyon (QTcd) değerleri hesaplandı.

Bulgular: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırıldığında QTmin, QTmax ve QTd değerlerinde anlamlı uzama oldu (sırası ile p= 0,048, p= 0,011, p= 0,023). QTcd ise anlamlılık sınırına yakın idi (p= 0,059). Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada diyastolik fonksiyonlar açısından doku doppler verilerinde anlamlı fark saptanmadı. Doku doppler görüntüleme ile

tedavi grubundaki hastaların %37,5'inde, kontrol grubundakilerin %21,4'ünde diyastolik disfonksiyon saptandı. Etanercept tedavisi sonunda hastalarda anlamlı kilo ve VKİ artışı oldu ($p < 0,001$).

Tartışma: Etanercept RA'da hastalık aktivitesini kontrol altına alabilmiş fakat QT intervallerinde uzama dışında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında istatistiksel anlamlı fark yapmamıştır. Bunun sonucu olarak artmış kardiyovasküler hastalık riskinden dolayı etanercept alan hastalar düzenli aralıklarla kontrol altında olmalı ve QT intervalleri ölçülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, etanercept, QT dispersiyonu, doku doppler görüntüleme, diyastolik disfonksiyon

SUMMARY

Assessment Of The Effect Of Anti-TNF Therapy On Cardiac Functions With Tissue Doppler Imaging And QT Dispersion in Rheumatoid Arthritis Patients

Uzm. Dr. Soner Şenel

Introduction: Over the last decade, anti-cytokine therapies have been widely used for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) but there are adverse effects such as heart failure. There is an increased risk for silent cardiovascular involvement both due to the disease itself and secondary to the drugs used.

Aim: In this study, we aimed to assess the effect of etanercept on cardiac functions in RA patients by comparing the data before and sixth months by using QT dispersion and tissue doppler method in patients with no known cardiac symptoms.

Method: At the beginning of the study twenty one patients with active RA (DAS28>5,1) were enrolled. Three patients rejected to participate the study, and two other patients were excluded from the study due to cardiac valve involvement. As an Anti-TNF therapy etanercept was given 2 times per week subcutaneously. A total of 16 patients (13 female, 3 male) completed the study. Fourteen patients (11 female, 3 male) with non-active (DAS28< 5,1) rheumatoid arthritis were taken as a control group. Echocardiography, ECG and tissue doppler data were collected from all cases. From these data, minimum and maximum QT intervals, QT dispersion (QTd) and corrected QT dispersion (QTcd) levels were measured.

Results: When we compare the results before and after treatment statistically significant prolongation of QTmin, QTmax and QTd values (respectively, p= 0,048, p= 0,011, p= 0,023) were found. The value of QTcd

were in borderline significance ($p= 0,059$). There were no significant change in tissue doppler data before and after treatment. Diastolic dysfunction were showed in 37,5 % of patients in treatment group and 21,4 % in control group by tissue doppler imaging ($p< 0,001$).

Conclusion: Etanercept was able to control active disease, but did not make any significant difference in left ventricle diastolic functions except prolongation on QT intervals. Therefore, it is advised that such patients must be under control regularly and QT intervals must be measured by the time because of enhanced cardiovascular disease risk.

Key words: Rheumatoid Arthritis, etanercept, QT dispersion, tissue doppler imaging, diastolic dysfunction

KAYNAKLAR

1. Harris ED Jr. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Farstein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:967-1000.
2. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-677.
3. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009 ;8 :663-667.
4. Mänttari M, Oikarinen L, Manninen V, Viitasalo M. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* 1997; 78 :268-272.
5. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-480.
6. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 416-420.
7. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-136.
8. Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 472-478.

9. Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Takada K, Fritsch-Stork R, Nanki T, Brown M et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R84.
10. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34: 1125–1132.
11. GümüŖdiŖ G. Romatoid artrit. Editör: DođanavŖargil E, GümüŖdiŖ G. Klinik Romatoloji El kitabı. İzmir: Güven Kitabevi; 2003: 214-21.
12. Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:100-107.
13. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin immünol* 1999;92:153-160.
14. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019-2024.
15. Matteson EL, Turesson C. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 4th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2008:773-783.
16. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:221-227.

17. Maione S, Valentini G, Giunta A, Tirri R, Giacummo A, Lippolis C, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. *Cardiology* 1993;83:234-239.
18. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-146.
19. Mandell BF, Hoffman GS. Rheumatic Diseases and the Cardiovascular System. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds.). *Braunwald's Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:2101-2116.
20. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-873.
21. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-2963.
22. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867-874.
23. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.
24. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784.

25. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418-426.
26. Giles Jt, Bathon JM. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 4th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2008:897-914.
27. Hnatkova K, Malik M, Yi G, Camm AJ. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 Lead ECG's for different number of Analysed Electrocardiographic Leads: Comparison of stability of different methods. *Br Heart J* 1994; 72: 390-396.
28. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-1766.
29. Bazett HC. An analysis of time relations of electrograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.
30. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467- 472.
31. Lee KW, Okin PM, Kligfield P. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134:1005-1013.
32. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assesment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: Result of prospective long tern follow up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-2550.
33. Higham PD, Furnis SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT Interval in ischaemia and infarction. *Br. Heart J* 1995; 73: 32- 36.

34. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749- 1766.
35. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-480.
36. Lindstrom L, Wranne B. Pulsed tissue Doppler evaluation of mitral annulus motion: a new window to assessment of diastolic function. *Clin Physiol* 1999;19: 1-10.
37. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18.
38. DeMaria AN, Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 15: 1659-1662.
39. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 318-325.
40. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-875.
41. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 105-111.
42. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. *Eur Heart J* 1997; 18: 330-339.

43. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003 ; 146 :411-419.
44. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84: 977-999.
45. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 813-825.
46. Cardim N, Morais H, Cândido A, Longo S, Pereira A, Ferreira T, et al. Tissue Doppler imaging: clinical topics for the new millenium. *Rev Port Cardiol* 2000;19: 449-458.
47. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
48. Van Riel P, van Gestel AM, Scott DL. EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. Nijmegen: 2000: 27-35.
49. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol* 2006;25:294-299.
50. Alpaslan M, Ornat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:84-88.
51. Maione S, Valentini G, Giunta A, Tirri R, Giacummo A, Lippolis C, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. *Cardiology* 1993;83:234-239.

52. Mustonen J, Laakso M, Hirvonen T, Mutru O, Pirnes M, Vainio P, et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Inv* 1993;23:246-253.
53. Erdoğan MS. Romatoid Artritte Kalp Tutulumu (tez). Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1998.
54. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WR, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:231-238.
55. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Use of tissue Doppler and its comparison with other conventional Doppler techniques in the assessment of diastolic functions in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:229-233.
56. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;6;109:1594-1602.
57. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
58. Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:637-640.

59. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-675.
60. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KM, Koutedakis Y, Nevill AM, Panoulas VF, et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1824-1827.
61. Dursunoğlu D, Evrengöl H, Polat B, Tanriverdi H, Cobankara V, Kaftan A, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int* 2005;25:241-245.
62. Seriollo B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:414-419.
63. Çelik T, İyisoy A, Çelik M, Işık E. Editöre Mektup QT dispersiyonunun klinik önemi: Ne kadar güvenilir ve faydalı? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35: 510- 511.
64. Göldeli O, Dursun E, Komsuođlu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:447-450.
65. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoglu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;3:22-26.
66. Pirildar T, Sekuri C, Utük O, Tezcan UK. QT dispersion in rheumatoid arthritis patients with and without Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22:225-228.

67. Kaur K, Sharma AK, Singal PK. Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291: H106-113.
68. Danila MI, Patkar NM, Curtis JR, Saag KG, Teng GG. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:327-333.

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Konusu: RA'lı hastalara başlanan Anti-TNF tedavinin kardiyovasküler etkilerinin QT dispersiyonu ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Araştırmanın Yürütücüleri: Doç.Dr. Veli ÇOBANKARA

Doç.Dr. Harun EVRENGÜL

Arş. Grv. Uzm. Dr.Soner ŞENEL

Arş. Grv. Dr.Özgür TAŞKÖYLÜ

Gönüllü bilgilendirme Metni:

RA tedavisinde, özellikle klasik DMARD'lara yanıt vermeyen dirençli hasta gruplarında kullanılan Anti-TNF tedavisi oldukça etkili bulunmuştur. RA'lı hastaların aynı yaş grubundaki diğer insanlara göre kardiyovasküler morbidite (hastalık) ve mortalite (ölüm) oranları anlamlı olarak artmıştır. Yakın geçmişte yapılan az sayıda çalışmada Anti-TNF tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığına yönelik veriler mevcuttur. Bizim yapmış olduğumuz yeni bir çalışmada RA'lı hastalarda yüksek lipit (a), düşük HDL-C ve TG düzeyleri artmış olarak bulduk. Biz bu çalışmada, dirençli RA'lı hastalara zaten endike olan anti-TNF tedavinin kardiyovasküler etkilerini EKG (kalp şeriti) ve EKO (kalp yapısı ve fonksiyonlarını değerlendiren ultrasaund yöntemi) ile değerlendirmeyi amaçladık. Bu yöntemlerin hiçbirisi de vücuda zararlı değildir.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırma'ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

.../.../200..

Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı : Arş.Grv.Uzm.Dr.Soner ŞENEL

İmzası :

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :

EK-2

Sağlık Değerlendirme Anketi

Bu ankette hastalığınızın günlük yaşamdaki bazı hareketlerinizi, aktivitelerinizi nasıl etkilediğini öğrenmek istiyoruz. Ekleme istediğiniz düşünceleriniz varsa lütfen bu sayfanın arkasına yazınız veya bana söyleyiniz.

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz

	Hiç zorluk çekmeden yapıyorum	Biraz zorlukla yapıyorum	Çok zorlukla yapıyorum	Hiç yapamıyorum	
Giyinip kuşanma					
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil, kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Giyinip kuşanma
Doğrulma					
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Doğrulma
Yemek yeme					
Etinizi kesebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yeni bir karton süt veya meyva suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Yemek yeme
Yürüme					
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Yürüme

Yukarda sorulan aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin:

- | | |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Baston | <input type="checkbox"/> Giyinme için kullanılan araçlar (düğme çengeli, fermuar çekici, uzun saplı ayakkabı çekeceği vs.) |
| <input type="checkbox"/> Yürüteç | <input type="checkbox"/> Özel yapılmış gereçler |
| <input type="checkbox"/> Koltuk değneği | <input type="checkbox"/> Özel yapılmış sandalye |
| <input type="checkbox"/> Tekerlekli sandalye | <input type="checkbox"/> Diğer (lütfen belirtiniz.....) |

Aşağıdaki aktiviteler için genelde başka bir kişiden yardım istiyor musunuz? Yardım istediğiniz aktivite varsa lütfen işaretleyiniz.

- | | |
|------------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Giyinip kuşanma | <input type="checkbox"/> Yemek yeme |
| <input type="checkbox"/> Doğrulma | <input type="checkbox"/> Yürüme |

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz:

	Hiç zorluk çekmeden yapıyorum	Biraz zorlukla yapıyorum	Çok zorlukla yapıyorum	Hiç yapamıyorum	
Hijyen					
Kendi kendinize yıkanıp, kurulabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Hijyen
Uzanma					
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Uzanma
Kavrama					
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Kavrama
Günlük işler					
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Günlük işler

Bu aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin:

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Yükseltilmiş tuvalet oturağı | <input type="checkbox"/> Bir yere uzanmak için uzun saplı gereçler |
| <input type="checkbox"/> Küvet oturağı veya sandalyesi | <input type="checkbox"/> Banyoda kullanmak için uzun saplı gereçler |
| <input type="checkbox"/> Kavanoz açacağı (önceden açılmış kavanozlar için) | <input type="checkbox"/> Diğer (belirtiniz |
| <input type="checkbox"/> Küvet tutamağı | |

Aşağıdaki aktiviteler için genelde başka bir kişiden yardım istiyor musunuz? Yardım istediğiniz aktivite varsa lütfen işaretleyiniz.

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hijyen | <input type="checkbox"/> Elle kavrama ve bir şeyleri açma |
| <input type="checkbox"/> Uzanma | <input type="checkbox"/> Günlük işler (ev işleri, alış-veriş) |

İsminiz:..... **Yaşınız:**.....

Hastalık süreniz:..... **Tarih:**.....