

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT TANILI ANTI TNF VE DMARD
KULLANAN HASTALARDA, SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIK AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ogün AKBAŞ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2020

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT TANILI ANTI TNF VE DMARD
KULLANAN HASTALARDA, SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIK AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ogün AKBAŞ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Nurdan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2020

TEŞEKKÜR

Çalıőmamın her aşamasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doktor Öğretim Üyesi Nurdan YILMAZ, Doktor Öğretim Üyesi Hülya DEVECİ'ye

Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda tez hastalarımı değerlendiren Dr. Meral Gizem Akbaş'a, Radyoloji Ana Bilim Dalı Baőkanı Doç. Dr. Erkan GÖKÇE'ye

Çalıőmamda istatistik açasından desteklerini esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Osman DEMİR'e

Beni bu günlere getiren aileme,

Tez çalıőmalarım boyunca sonsuz destek ve anlayıő gösteren sevgili eőim Meral Gizem Akbaş'a ve hayattaki en büyük Őansım kızıma teşekkür ederim.

ÖZET

Romatoid artrit (RA) en sık görülen kronik otoimmün inflamatuvar artrittir. RA, genel popülasyona göre artmış mortalite ile ilişkilidir. RA'da mortalitenin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. RA hastalarında bu artmış kardiyovasküler riskin ateroskleroza neden olan geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. İnflamasyon artışı RA'da erken ateroskleroz ile ilişkisi en güçlü olan faktördür. Karotis arterlerde ateroskleroz artışı koronerler de dahil birçok vasküler yatak ile koreledir. Bu yüzden artmış karotis intima-media kalınlığı (KİMK) akut koroner sendromları da içeren kardiyovasküler riski göstermede önemli bir belirteçtir. Biz, bu bilgiler ışığında RA hastalarında karotis ultrasonografisi ile KİMK ölçümü yaparak subklinik ateroskerozu saptamayı ve KİMK ile hastalık aktivitesi ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Ekim 2018 ve Ekim 2019 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 60 RA tanılı hasta ile sağlıklı gönüllülerden oluşan 30 katılımcı alındı. Hasta grubunda hastalık aktivitesi Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28) ile fonksiyonel durum ise Sağlık Değerlendirme Anketi ile (HAQ) değerlendirildi. DAS-28 değerleri 3.2 üzeri olanlar aktif hastalık grubuna, 3.2 ve altında olanlar ise inaktif hastalık grubuna dahil edildiler. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların karotis arter ultrasonografisi ile KİMK'ları aynı radyolog tarafından ölçüldü.

Literatürde KİMK artışı ile açığa çıkan subklinik aterosklerozun varlığını RA hastalarında tanımlayan çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise, RA hastalarında kontrol deneklerine göre KİMK'da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, KİMK'nı potansiyel olarak etkileyen klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden yaş, trigliserit (TG) düzeyi ve aterosklerotik plak varlığı ile RA'lı hastaların KİMK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.014). Ancak hastalık

aktivitesini gösteren sedimentasyon (ESR), C-reaktif protein (CRP), Romatoid Faktör, Anti siklik sitrillenmiş peptid düzeyleri ve HAQ skoru ile KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

RA'lı hastalarda alta yatan hastalık sürecinin tedavisi, dolayısıyla aterosklerozun önlenmesi akut komplikasyonları eşzamanlı olarak önlemede büyük bir fırsat sunmaktadır. Gelecekteki büyük randomize kontrollü çalışmalarla aterosklerozda RA'ya bağlı mekanizmalara dair bilgiler elde edilmesi RA'nın kardiyovasküler komplikasyonunun önlenmesinde büyük öneme sahip olacaktır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, karotis intima media kalınlığı, ateroskleroz



ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic autoimmune inflammatory arthritis. RA is associated with increased mortality compared to the general population. Cardiovascular diseases are the leading causes of mortality in RA. This increased cardiovascular risk in RA patients was found to be independent of traditional risk factors causing atherosclerosis. Inflammation increase is the strongest factor in RA in relation to early atherosclerosis. The increase in atherosclerosis in the carotid arteries is correlated with many vascular beds, including coronaries. Therefore, increased carotid intima-media thickness (CIMT) is an important marker in showing cardiovascular risk, including acute coronary syndromes. In the light of this information, we aimed to detect subclinical atherosclerosis and to determine the relationship between CIMT and disease activity by measuring carotid ultrasonography in patients with RA.

60 RA patients and 30 healthy volunteers who met the inclusion criteria from the patients who applied to Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Physical Medicine and Rehabilitation Department between October 2018 and October 2019 were included in our study. Disease activity score was evaluated with Disease Activity Score-28 (DAS-28) and functional status was evaluated with Health Assessment Questionnaire (HAQ). Those with DAS-28 values above 3.2 were included in the active disease group, and those below 3.2 and below were included in the inactive disease group. All the participants in the study were measured by carotid artery ultrasonography and CIMT by the same radiologist.

In the literature, there are studies that describe the presence of subclinical atherosclerosis, which is revealed by the increase in CIMT in RA patients. In some studies, it has been shown that there is no statistically significant difference in CIMT compared to control subjects in RA patients. In our study, a statistically significant correlation was found between the age, triglyceride (TG) level and presence of atherosclerotic plaque, which are potential cardiovascular disease risk factors affecting CIMT (p values 0.001, 0.014, respectively). However, no statistically

significant correlation was found between sedimentation (ESR) indicating disease activity, C-reactive protein (CRP), Rheumatoid Factor, Anti-cyclic citrated peptide levels, and HAQ score.

Treatment of the underlying disease process in patients with RA, thus preventing atherosclerosis offers a great opportunity to simultaneously prevent acute complications. Obtaining information on RA-related mechanisms in atherosclerosis will be of great importance in the prevention of RA's cardiovascular complications with large future randomized controlled studies.

Key words: Rheumatoid arthritis, carotid intima media thickness, atherosclerosis



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT	
2.1.a Tanım	2
2.1.b Epid miyoloji	2
2.1.c Risk Faktörleri	2
2.1 d Patogenez	6
2.1.e Klinik	11
2.1.f Romatoid Artrit Tanısı	14
2.1.g Romatoid Artrit Laboratuvarı	16
2.1.h Romatoid Artrit Görüntüleme	17
2.1.ı Romatoid Artrit Tedavi	18
2.1.i Romatoid Artrit Mortalite	20
2.2. ATEROSKLEROZ	
2.2.a Tanım	21
2.2.b Epidemiyoloji	21
2.2.c Risk faktörleri	21
2.2.d Patogenez	22
2.2.e Ateroskleroz Tanı Yöntemleri	29
2.2.f Ateroskleroz-İnflamasyon ilişkisi	29
2.2.g Romatoid Artrit-Ateroskleroz Tedavisi	31

2.3.1 Karotis İntima-Media Kalınlığı	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	65
Ek 1. Çalışma değerlendirme formu	65
Ek 2. Hastalık Aktivite Skoru	66
Ek 3. Sağlık Değerlendirme Anketi	67



KISALTMALAR

RA: Romatoid artrit

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı

AKS: Akut koroner sendrom

AHA: Amerikan kalp derneği

Anti-CCP: Anti siklik sitrüllemiş peptid

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

TNF-a: Tümör nekrozis faktör-alfa

IL-6: İnterlökin 6

IL-1: İnterlökin 1

IL-17: İnterlökin 17

IL-2: İnterlökin 2

IFN-g: İnterferon gama

PG: Prostaglandin

MMP: Matriks metalloproteinaz

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

IL-6R: İnterlökin 6 reseptörü

gp130: Glikoprotein 130

sIL-6R: Çözünür interlökin 6 reseptörü

MCSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör

RANK: Reseptör aktivator nükleer kappa B

RANK-L: Reseptör aktivator nükleer kappa B ligandı

CRP: C-reaktif protein

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

TG: Trigliserit

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HPA: Hipotalamus-Hipofiz aksı

PIF: Proksimal interfalangeal eklem
NSAID: Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
ACR: Amerikan Romatizma Birliği
EULAR: Avrupa Romatizma Birliği
ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı
DMARD: Hastalık modifiye edici ilaçlar
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX: Metotreksat
ksDMARD: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar
bDMARD: Biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar
hysDMARD: Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar
LFN: Leflunomid
SSZ: Sülfasalazin
TKD: Türk Kardiyoloji Derneği
NO: Nitrik oksit
PGI2: Prostoglandin I-2
ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
MCP-1: Makrofaj kemotaktik protein-1
HT: Hipertansiyon
DM: Diyabetes mellitus
PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
EPC: Endotelyal progenitör hücre
COX-2: Siklooksijenaz -2
IL-10: Interlökin 10
DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru
HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

TABLÖLAR

- 1.** ACR/EULAR 2010 sınıflama kriterleri
- 2.** Aterosklerotik Risk Faktörleri
- 3.** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı
- 4.** Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri
- 5.** Tüm hastaların yaş, laboratuvar ve hastalık aktivite skorlarının değerlendirilmesi
- 6.** Cinsiyete göre hastaların yaş, laboratuvar ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması
- 7.** Vaka ve kontrol grubunun cinsiyet ve aterosklerotik plak varlığı açısından karşılaştırılması
- 8.** Tüm hastaların hastalık aktivite durumuna göre laboratuvar ve klinik özellikleri
- 9.** Vaka grubundaki hastaların aterosklerotik plak varlığına göre yaş, laboratuvar ve klinik özellikleri
- 10.** Vaka grubunda KİMK için yapılan korelasyon analizi
- 11.** Kontrol grubunda KİMK için yapılan korelasyon analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) en sık görülen kronik otoimmün inflamatuvar artrit olup dünyadaki nüfusun %1'ini etkileyen bir hastalıktır [1]. RA, eklemler, deri, göz, akciğer ve vasküler tutulum da dahil olmak üzere birçok organ tutulumu yapabilen sistemik inflamasyon ile karakterizedir. RA genel popülasyona göre artmış mortalite ile ilişkilidir. RA'da mortalitenin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır [2]. Yeni bir sistematik derlemenin sonuçları, RA'nın kardiyovasküler hastalık ile ilişkili ölüm riskinde %60'luk bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir [3].

RA hastalarında bu artmış kardiyovasküler riskin ateroskleroza neden olan geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. İnflamasyon artışı, artmış homosistein seviyeleri, homöostatik dengesizlik, immobilité, düşük antioksidan seviyeleri, ilaç yan etkileri ve dislipideminin hızlandırılmış ateroskleroza neden olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenler arasında RA'da erken ateroskleroz ile ilişkisi en güçlü faktör inflamasyon artışı olarak saptanmıştır [2].

Ateroskleroz, tipik lezyonu aterom plakları olan orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarını etkileyen bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörlerinin endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma oluşturduğu belirlenmiştir [4].

Günümüzde aterosklerozun gelişimi ve stabilitesinde hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerinin katılımı ile ilerleyici bir kronik inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir [5]. Aterosklerozda klinik olaylar aterosklerotik plağın rüptürü ve daha sonra damar tıkanıklığına neden olan trombozdan kaynaklanır. Bu rüptür ise sıklıkla rüptür oluşmadan önce kendi başına önemli bir lümen stenozuna yol açmayan bir aterosklerotik plakta görülür [6].

Karotis arterlerde ateroskleroz artışı koronerler de dahil birçok vasküler yatak ile koreledir. Bu yüzden artmış karotis intima-media kalınlığı (KİMK) akut koroner sendromları (AKS) da içeren kardiyovasküler riski göstermede önemli bir belirteçtir. Basit, güvenilir, ucuz, non-invazif bir belirteç olarak KİMK Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından sağlıklı bireylerde subklinik aterosklerozu saptamak için tarama testi olarak tavsiye edilmiş ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık regresyon ya

da progresyonunun değerlendirilmesi için bir belirteç olarak çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır [7]. Bu alışmada, RA'lı hastalarda KİMİK belirteç olarak kullanılarak asemptomatik aterosklerozun varlığını ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.a. Tanım

RA sinoviyal eklemleri etkileyen, tedavi edilmediği takdirde eklemlerde ileri derece hasar yapabilen sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Eklemler dışında cilt altı nodüller, episklerit, sklerit, akciğer tutulumu, nadiren amiloidoz gibi sistemik tutulumuna da neden olabilir [8].

2.1.b. Epidemiyoloji

RA'nın erişkin popülasyonda prevalansı %0.5 – %1 arasında değişmektedir [9]. Bu oran toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Örneğin Çin'de %0.3 iken Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5'dir [10]. Hastalığın yaş ve cinsiyet ile ilişkisi mevcuttur [11]. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığıdır. Kadın/erkek görülme oranı 2/1-4/1, ortalama olarak 3/1'dir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farklılığı azalır. Geç başlangıçlı (60 yaş üstü) RA'da kadın/erkek oranı birbirine oldukça yakındır [12].

2.1.c Risk Faktörleri

RA patogenezi hala tam olarak anlaşılmasına rağmen hem hücrel hem de humoral immunitenin rol oynadığı bilinmektedir. Hastalık oluşumunda genetik risk faktörleri ile beraber cinsiyet, immun disregülasyon, hormonal faktörler, sigara ve infeksiyon gibi çevresel risk faktörlerinin beraber rol oynadığı bilinmektedir [13].

Genetik Risk Faktörleri

Monozigotik ikiz ve kardeş çalışmalarında, RA duyarlılığında genetik faktörlerin önemi gösterilmektedir. Monozigotik ikizler, RA gelişimi için, dizigotik ikizlere göre daha yüksek bir uyumluluğa sahiptir [14]. Bu ve benzeri verilerden, genetik faktörlerin RA geliştirme riskinin %53-65'ine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir [15].

Genetik duyarlılık faktörü ve RA arasındaki en sıkı bağlantı, hastalığın HLA-DR beta zincirlerinin üçüncü ortak bölgesinde, "ortak epitop" olarak bilinen bir epitop ile birleşmesidir. Kalıntılarda 67, 70, 71, 72 ve 74 dizilerinde leu-glu-lys-arg-ala dizisi olan kişiler, bu epitopa sahip olmayanlardan çok daha yüksek RA insidansı ve prevalansına sahiptir. Bu dizi DR4 ve DR14 ve bazı DR1 beta zincirlerinde bulunur [16].

Çevresel Faktörler

Genetik olarak yatkın kişilerde sigara içiciliği, mesleki ve atmosferik ajanlar gibi birçok çevresel faktörün RA gelişmesi için tetikleyici unsurlar olduğu belirtilmiştir [17].

Sigara kullanımı

RA'nın patogeneğinde rol oynayan tüm çevresel faktörler arasında en güçlü kanıtlara sahip olan sigara kullanımı, özellikle tespit edilmiş ortak epitop allellerini taşıyan deneklerde sitriline proteinlerin üretimine zemin hazırlar. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara kullanımı ve RA arasındaki ilişkinin önemini vurgulamaktadır. Son zamanlarda Svendsen ve ark. bir Danimarka kohortunda RA geliştirme riskinin 20 yıl sigara içtikten sonra her iki cinsiyette de iki katından daha fazla olduğunu doğrulamıştır [17].

Mesleki ve atmosferik ajanlar

Son zamanlarda, bazı kanıtlar RA gelişimi ile mesleki ve atmosferik ajanlara maruz kalma arasında olası bir ilişki olduğunu göstermektedir. Küçük bir İsveç kohortunda silikaya maruz kalanlar arasında Anti siklik sitrillenmiş peptid (Anti-CCP) pozitif RA geliştirme riski gözlenmiştir [18]. Ayrıca, Bernatsky ve ark. Kanada'daki CARaGENE kohortunda endüstriyel hava kirliliği emisyonlarının ve büyük endüstriyel yayıcılara yakın olmanın Anti-CCP pozitifliği ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar saptadılar [19].

Mikrobiyota ve İnfeksiyonlar

Gittikçe artan sayıda çalışma RA gelişimi ile periodontitis arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu ortamda Porphyromonas Gingivalis (P. Gingivalis) infeksiyonu özel bir öneme sahiptir ve periodontitis ile sitrülünasyon arasındaki bağlantıyı temsil eder, çünkü P. gingivalis, yapısal olarak peptidin arjinin deaminaz enzimi ile donatılmış tek bakteridir. Schmikler ve ark. RA gelişimi ve daha kötü hijyen arasında bir ilişki olduğunu doğrulamış [20] ve periodontal ceplerde P. Gingivalis'in varlığının RA otoantikorlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [21].

Reprodüktif ve endokrin faktörler

RA kadınlarda daha yaygın bir inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın kadın erkek cinsiyet oranı, 50 yaşından küçük hastalarda 4:1, yaşlı nüfusta ise 2:1 arasında değişmektedir. Kadınlarda artmış prevalansın nedeni hala belirsizdir. RA'nın ailesel agregasyonu kadınlarda daha yüksek değildir ve bu ailesel riskin kromozom X ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir [22].

RA gelişiminde hormonal faktörlerin rolü ile ilgili birçok tartışma vardır. Hem yüksek hem de düşük östrojen maruziyeti artan RA riski ile ilişkilendirilmiştir. Östrojenlerin proinflamatuvar, androjenlerin ise antiinflamatuvar bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, östrojenler, bağışıklık sistemi üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkilere sahip olabilir [23]. Menopoz sonrası, büyük bir kohort çalışmasında özellikle "44 yaş öncesi" olarak tanımlanan erken menopoz durumu, seronegatif RA gelişme riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir [24]. Yüksek östrojen maruziyetinin örnekleri, oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi (HRT) gibi hormonal tedavilerin kullanılmasıdır. Oral kontraseptifler ile RA'nın gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran meta-analizler, anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varmıştır [25].

Tedavi süresini değerlendiren çeşitli analizlerde ise, oral kontraseptiflerin daha uzun süre kullanılmasının RA'dan koruyucu olduğu saptanmıştır [26]. Genel olarak, mevcut kanıtlar, oral kontraseptiflerin RA'ya karşı, özellikle uzun süre veya yüksek dozda kullanıldığında koruyucu bir etkisi olduğunu desteklemektedir. Anti-CCP pozitif RA'da kombine HRT kullanımının koruyucu bir etkisinin olduğu toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında tanımlanmıştır [27].

Multipl Hormonal Değişiklik

Hamilelik ve emzirme dönemleri birden fazla hormonal değişiklik ile karakterizedir [28]. Yakın zamanda RA tanısı konan kadınlarda yapılan prospektif bir vaka kontrol çalışmasında doğum sayısı, RA riskinin düşük olması ile anlamlı şekilde ilişkili olarak saptanmıştır [29]. Emzirme, RA riskinin azalması ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir [30].

Aksine, östrojenlerin ve diğer hormonal değişikliklerin azalması ile karakterize olan doğum sonrası dönem, özellikle doğum sonrası birinci yıl [28] , artan RA riski ile ilişkili bulunmuştur [31].

Androjenler

RA'lı erkeklerde androjen düzeyleri düşük saptanırken, kadınlarda kontrol grupları ile androjen düzeyleri arasında fark yoktur. Hem kadın hem de erkek RA hastalarında düşük androjen / östrojen oranları tespit edilmiştir [32]. Ek olarak, RA'lı hastaların sinoviyal dokusunda artmış östrojen oluşumu tanımlanmıştır [33].

ABD idari sağlık verilerini kullanan geriye dönük 19 yaş üzeri 123,460 erkek hastanın değerlendirildiği bir kohort çalışmasında, tedavi edilmemiş hipogonadizmi olan grupta hipogonadizmi olmayan erkeklere kıyasla RA gelişme riski artmış olarak saptanmıştır [34]. Buna karşılık, başka bir çalışmada kadınlarda, total veya serbest testosteron ile RA gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Küçük bir vaka kontrol çalışmasında, RA tanısı öncesi kadınlarda serum androstenedion düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur [35].

2.1.d RA Patogenezi

RA patogenezinde hem hümmoral hem de hüccresel immünite rol almaktadır. Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik bir sinoviya tarafından yıkılmasıdır [36]. T hüccreleri, B hüccreleri ve bunlarla etkileşime giren proinflatuar sitokinler RA'nın patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır [37, 38]. Bu proseste en doğrudan yer alan sitokinler Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve İnterlökin 6 (IL-6), İnterlökin 1 (IL-1) ve İnterlökin 17 (IL-17) dir [37].

RA patofizyolojisinde çeşitli immün modülatörleri (sitokinler ve efektör hücreler) ve sinyal yolları bulunur. İmmün modülatörlerin karmaşık etkileşimi, sinoviyal membranda başlar ve çoğu eklem hasarından sorumludur. Sinovit, mononükleer hücrelerin (T hücreleri, B hücreleri, plazma hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve mast hücreleri dahil) aktivasyonu ve anjiyogenezden kaynaklanmaktadır. Mononükleer hücre göçü ve anjiogenez sonrasında sinoviyal membran hiperplastik hale gelir ve villus oluşturur. Sinoviyal membranın veya pannusun osteoklast bakımından zengin kısmı kemiği tahrip ederken nötrofiller, sinoviyositler ve kondrositler tarafından salgılanan enzimler ise kıkırdak deformasyonuna yol açar [37].

RA patofizyolojisinde yer alan efektör hücreler

RA patogenezindeki en erken olay, doğal immün yanıtın aktivasyonudur [37, 38]. Dendritik hücreler, makrofajlar ve aktive edilmiş B hücreleri içeren antijen sunan hücreler, artrit ile ilişkili antijenleri T hücrelerine sunar. Aynı zamanda, İnterlökin 2 (IL-2) ve İnterferon gama (IFN-g) salgılayan CD4+ T hücreleri, sinoviyal membrana sızar.

B hücreleri, sadece antijen sunumuyla değil aynı zamanda antikorların ve sitokinlerin üretilmesi yoluyla RA patogenezinde katkıda bulunur. RF (Romatoid Faktör) ve Anti-CCP otoantikorları RA hastalarında tamamlayıcı ve Fc reseptörü aktivasyonu yoluyla TNF- α dahil olmak üzere proinflatuar sitokinlerin üretimini arttıran daha büyük immün kompleksler oluşturabilir. Antijen sunumuna ek olarak, makrofajlar osteoklastogenezde rol oynar ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 dahil olmak üzere önemli bir sitokin kaynağıdır [37, 38]. Sinoviyal membran içerisinde, inflammatuar sitokinler, prostaglandin (PG)'ler ve Matriks metalloproteinaz (MMP) üreten, aktive edilmiş fibroblast benzeri sinoviyositlerde büyük bir artış vardır [38].

Sitokinler ve efektör hücreler üzerindeki etkisi

Proinflatuar sitokinlerin RA'nın patogenezinde rol aldığı iyi bilinmektedir. TNF- α ve IL-6, RA patofizyolojisinde baskın rol oynar. Bununla birlikte; IL-1, Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve IL-17'nin hastalık süreci üzerinde de önemli bir etkisi vardır [39]. Karmaşık sinyal yolları sayesinde, bu sitokinler, doku

hasarlanmasında rol oynayan ek sitokinler ve MMP'ler dahil inflamatuvar reaksiyonlar ile ilişkili genleri aktive eder [37]. RA' lı hastaların sinoviyal sıvı ve periferik kanlarındaki IL-17 varlığı, bu güçlü proinflamatuvar sitokinin RA patolojisine dahil olduğunu göstermektedir [40].

IL-6, salgılama alanlarına yakın hedef hücrelere etki etse de [41] IL-6 eksprese edilen reseptörler yoluyla trans-sinyalizasyon ile uzak hedef hücreler üzerindeki etkilerini de gösterebilir. Klasik sinyal mekanizması, membran bağlı, sinyal vermeyen bir reseptör birimini (IL-6R) ve glikoprotein 130 (gp130) alt birimini içeren bir protein kompleksidir. IL-6 trans-sinyalizasyonu, transmembran ve sitoplazmik bileşenlerden yoksun çözümlü bir reseptör (sIL-6R) içerir, ya membran bağlı IL-6R'nin sınırlı proteolizi ile ya da alternatif mRNA ile üretilir ve membrana bağlı gp130 alt birimlerine bağlanır [42].

Romatoid Artrit'in eklem etkilerinde sitokinlerin rolü

İnflamasyon

TNF- α , IL-6 ve IL-1 RA'da inflamasyon ve hücre göçünün kilit araçlarıdır [38]. Özellikle IL-6, membrana bağlı IL-6 reseptörüne bağlanarak doğrudan nötrofiller üzerinde etkilidir ve proteolitik enzimleri ve reaktif oksijeni salgılayarak inflamasyon ve eklem destrüksiyonuna katkıda bulunur.

Kemik ve kırıldak yıkımı

Osteoklastlar, monosit-makrofaj ailesinin mononükleer progenitörlerinin füzyonu ile oluşturulan çok çekirdekli hücrelerdir. Kemik yıkımının temel araçları olan bu hücreler, RA hastalarının sinoviyal membranını doldurur ve kemik üzerinde polarize olur [43, 44].

Makrofaj odaklı osteoklastogenez, makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) varlığını gerektirir ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK) ve RANK ligandının (RANK-L) etkileşimi sonucu oluşur [43]. RANK-L ekspresyonu, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir [44]. Kırıldak ve kemik arayüzünde bulunan pannus kemik erozyonunun başlıca nedenidir. Anjiyogenez, pannusun oluşumunda ve korunmasında kilit bir noktadır.

RA'lı hastalarda birçok proanjiyogenik faktör olmasına rağmen, güçlü bir sitokin olan VEGF, yeni kan damarı gelişiminde merkezi rol oynar [45].

RA'daki kıkırdak bozulması, TNF- α , IL-1 ve IL-6, sinoviyositleri aktive ettiğinde meydana gelir. Sitokinler ayrıca kondrositleri aktive ederek, ilave MMP'lerin kıkırdakta doğrudan salınmasına yol açar [37, 38].

RA'nın sistemik etkilerinde sitokinlerin rolü

Akut faz protein üretimi

Akut faz yanıtı, hepatositler içindeki protein sentezi değişimlerini takiben C-reaktif protein (CRP), hepsidin, serum amiloid A, haptoglobin ve fibrinojen gibi bazı plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişikliklerdir [42]. Büyük bir akut faz proteini olan CRP seviyeleri, 4 saat içinde tespit edilebilir ve genellikle 24-72 saat içinde tepe değerlerine ulaşır. Artan CRP seviyeleri hastalıkla ilişkili doku hasarını arttırabilir ve kardiyovasküler hastalık gibi başka komplikasyonların gelişmesine de katkıda bulunabilir [46].

Anemi

Kardiyovasküler hastalık (KVH)'tan sonra, RA'nın en sık görülen sistemik belirtisi, hastalığın erken evrelerinde daha sık görülen anemidir [47]. Erken RA'lı hastalarda, IL-6 düzeyleri anemisi olan hastalarda anemisi olmayan kişilere göre anlamlı derecede yüksektir. Ek olarak, hemoglobin seviyeleri IL-6 seviyeleri ile ters orantılıdır [48]. IL-6, inflamasyon sırasında hepsidin uyarılması için gereklidir ve insanlarda hızlı bir şekilde hipoferremi oluşturur [49]. Plazma hepsidin, dalaktaki makrofajlardan demir salınımını ve duodenumda demir alımını inhibe eder [50]. İnsanlarda serum hepsidin düzeylerinin RA ve anemili hastalarda yüksek olduğu, sağlıklı erişkinlerde ise düşük düzeylerin bildirildiği görülmüştür [51].

Kardiyovasküler Hastalık

RA'lı hastalarda kardiyovasküler olayların görülme sıklığı, genel popülasyona göre üç kattan fazladır ve bu artış tamamen geleneksel risk faktörleriyle açıklanamamaktadır [52].

RA sistemik inflamasyonla bağlantılı olan bir proaterojenik hastalık olarak değerlendirilir. TNF- α , IL-6 ve IL-1'in sinoviyal dokudan salınması adipoz doku, iskelet kası, karaciğer ve vasküler endotel dahil olmak üzere uzak dokuların fonksiyonunu değiştirir. Bu değişiklikler insülin direnci, dislipidemi, artmış global oksidatif aktivite ve endotel disfonksiyonuyla sonuçlanır [53].

RA ile ilişkili dislipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserit (TG) ve lipoprotein (a) seviyeleri artışı ile karakterizedir [53]. Biyolojik bir ajanla tedaviyi takiben şiddetli RA'lı hastalarda inflamasyonun azalması, HDL ve LDL kolesterolün artmasına neden olabilir, ancak inflamasyon azalması KVH riskini azaltır. Total kolesterol, LDL ve TG seviyelerindeki artışlar, şiddetli inflamasyon için tedaviyi takip edebilecek bir risk faktörü değil, inflamasyonun azalmasının bir sonucu olarak düşünülmelidir [54].

RA'lı hastalarda IL-6 plazma konsantrasyonları yükselir ve bu yükselmelerin potansiyel olarak zarar verici kardiyovasküler sonuçları, 404 sağlıklı erkekte prospektif bir vaka kontrol çalışmasının sonuçlarıyla gösterilmiştir. Başlangıçtaki ortalama IL-6 plazma konsantrasyonları miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş erkeklerde 6 yıllık izlemde KVH riski içermeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca, bazal IL-6 konsantrasyonundaki her %25'lik artış, MI gelişme riskinde %38'lik bir artışla ilişkili bulunmuştur [55].

Osteoporoz

Osteoporoz, RA'nın yaygın bir sistemik komplikasyonudur. Bu hasta popülasyonunda gözlenen prevalans artışı, yüksek kemik kırılma riski ile sonuçlanır [56]. İn vivo veriler, RA ile ilişkili osteoporozda, IL-6'nın önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Dolaşımdaki yüksek IL-6 seviyelerine sahip olan IL-6 transgenik fareler, osteopeniye sahiptir, bu artmış osteoklastogenez ve azalmış osteoblast aktivitesi nedeniyle düşük kemik oluşumunun neden olduğu hızlandırılmış kemik yıkımını içeren bir durumdur [57].

Yorgunluk ve depresyon

Kalıcı yorgunluk ve yüksek depresyon oranları RA hastalarında sık bildirilir [58]. Vaka kontrol çalışmaları, Hipotalamus-Hipofiz aksının (HPA) RA hastalarında değişen derecelerde düzensiz olduğunu göstermiştir [59]. HPA aks düzensizliğinin kısmen TNF- α , IL-1 ve IL-6 dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınmasından kaynaklandığı rapor edilmiştir [60].

2.1.e Romatoid Artrit Klinik

RA'nın klinik seyri değişkendir. RA, eklem boşluğu, kemik ve fonksiyon kaybı ile deformitelere neden olan sinoviyal eklemlerin aşamalı ve geri dönüşsüz hasarı ile karakterizedir. Hücre dışı matriks yıkımı, RA'nın bir özelliğidir ve bu kıkırdak, bağ, tendon ve kemiğin tipik yıkımından sorumludur.

RA karakteristik olarak simetrik bir artrittir. Eklem ve periartiküler bulgular, eklem sertliği ve palpasyonla hassasiyet, sabah tutukluğu ve tutulan eklemlerde ciddi hareket bozukluğu ile birliktedir. RA pulmoner, kardiyovasküler, sinir sistemi ve retikuloendotelial sistemleri tutabilir.

RA'nın klinik prezentasyonu değişkendir, ancak küçük eklemlerin simetrik şişmesi ile sinsi bir ağrı başlangıcı en sık rastlanan bulgudur. RA başlangıcı, hastaların yaklaşık %25'inde akut veya subakuttur. RA palindromik tutulum, monoartiküler tutulum (hem kronik hem de akut formları), ekstra-artiküler sinovit (tenosinovit, bursit), polimiyaljik başlangıçlı ve sistemik semptomlarla (halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş) da başlayabilir.

Palindromik başlangıç, radyolojik hasarı olmayan tekrarlayan oligoartrit ataklarıyla seyreder. Polimiyaljik başlangıç ise yaşlı hastalarda Polimiyaljiya romatika ile klinik olarak ayırt edilemeyebilir.

Erken RA, radyolojik değişiklikler olmaksızın el ve ayakların küçük eklemlerini içeren simetrik poliartrit ile karakterizedir. RA en sık metakarpophalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) ve el bileği eklemlerini etkiler.

Sinovitin klinik özellikleri sabahları özellikle belirgindir. Sabah sertliğinin en az 1 saat sürmesi tipik bir RA belirtisidir. Sabah sertliği süresi hastalık aktivitesiyle ilişkilidir [61].

Eklemler Tutulumu

RA' da en sık el, el bileği, ayak, ayak bileği gibi küçük eklemler tutulur. Kas güçsüzlüğü ve ileri dönemde kaslarda atrofi meydana gelebilir. Kaslarda agonist-antagonist dengesinin bozulması ve ligaman laksitesinin sonucunda eklemlerde subluksasyonlar gelişebilir. Elde en sık MKF, PIF tutulumu gözlenir. Fleksör ve ekstansör tendon tutulumu görülebilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak gelişebilir. Ekstansör tenosinovit bilek dorsumunda şişlik ile kendini gösterebilir.

Dirsek tutulumunun en erken bulgusu ekstansiyon kısıtlamasıdır. İlerlemiş olgularda omuz tutulumu daha sıktır. Akromiyoklaviküler eklem tutulumu da sıklıkla görülebilir. Temporomandibüler eklem tutulumunda ağız açıklığı kısıtlanır ve ağrılıdır.

Servikal omurgada en sık 1. ve 2. servikal vertebra tutulumu meydana gelir. Atlas ile odontoid çıkıntı arasındaki aralığın 3 mm'den fazla olması durumunda atlantoaksiyel subluksasyon meydana gelir. Atlantoaksiyel subluksasyonunun en erken bulgusu oksiputa yayılan ağrıdır. Ellerde ağrısız duyu kaybı gelişebilir. İleri dönemde üst motor nöron bulguları gelişebilir.

Kalça tutulumu hastalığın ileri evrelerinde görülür. Yürümenin bozulması en erken bulgudur. İleri destrüksiyona osteoporoz da eklenirse asetabulum pelvis içine doğru ilerler (protrüzyo asetabuli). Diz sık tutulan eklemler arasındadır. Erken dönemde kuadriseps atrofisi ortaya çıkar. Dizde fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Subtalar ve metatarsal eklemler sık tutulurken, tibiotalar eklem daha nadiren tutulum gösterir. Metatarsofalengeal eklem tutulumu sıktır. Metatars başlarının plantar subluksasyonu sonucu PIF eklemlerde tetik parmak, PIF eklemlerin dorsal yüzde protrüde olması ile çekiç parmak deformitesi oluşur.

Eklem dışı bulgular

Cilt

Romatoid nodüller, RA'nın en sık görülen cilt bulgusudur. Bunlar tipik olarak seropozitif hastalarda gözlenir ve olekranon, oksiput, aşil gibi basınca maruz kalan yerlerde meydana gelir. RA'nın diğer cilt bulguları, vaskülit, pyoderma gangrenozum, purpura ve ülserasyon gibi vasküler etiyojoloji ile ilgilidir.

Vasküler tutulum

Ateroskleroz: En sık görülen vasküler komplikasyondur. RA'da inflamasyon düzeyi ile ateroskleroz ilişkilidir. Bu nedenle inflamasyonu azaltmak kardiyovasküler riski de azaltabilir.

Romatoid vaskülit: Tipik olarak büyük arteriyollerin inflamasyonunun neden olduğu peteşi, purpura veya ülserasyon şeklinde ortaya çıkar. Bu, periferik nöropati veya iç organların tutulumu ile de ilişkilendirilebilecek nispeten nadir bir komplikasyondur. Vaskülit genellikle ağır hastalığa işaret eder ve immünesupresif tedavi gerektirir.

Raynaud: Raynaud fenomeni RA hastalarını nadiren etkiler. Patofizyoloji ve yönetim, Raynaud'un diğer bağ doku hastalıklarına sekonder olduğu hastalara benzedir.

Nörolojik tutulum

Tuzak nöropatisi ve servikal miyelopati RA'da görülebilir. Periferik nöropatiye bağlı eldiven çorap tarzında karıncalanma ve parestezi şeklindeki tipik bulgularla ortaya çıkabilir. Daha nadir olarak bir sensorimotor nöropati olan mononöritis mütipleks görülebilir.

Hematolojik tutulum

Anemi en sık görülen hematolojik bulgular arasındadır. Normositik anemi olarak kendini gösteren kronik hastalık anemisi. Bu, hastalık aktivitesi ve akut faz yanıtı ile ilişkilidir. Hastalarda kronik steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardan

(NSAID) ve glukokortikoid kullanımından kaynaklanan gastrointestinal kan kaybına ikincil olarak demir eksikliği anemisi gelişebilir. Özellikle metotreksat (MTX) kullanan hastalarda B12 vitamini ve folat eksikliği RA'da anemiye neden olabilir.

Felty sendromu RA'lı bir hastada splenomegali ve nötropeni görülmesidir. Trombositopeni de görülebilir.

Parankimal ve plevral akciğer hastalığı

Parankimal akciğer hastalığı ve daha az yaygın olarak pulmoner romatoid nodülozis şeklinde görülebilir. RA'ya bağlı interstisyel akciğer hastalığı için risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içme öyküsü ve seropozitiflik sayılabilir. Plörit ve plörezi eksüdatif plevral efüzyonla ilişkili olabilir. Nadiren, tekrarlayan plörit, plevral fibrozise yol açabilir.

Kalp hastalığı

Perikardit: Plevral hastalıkta olduğu gibi perikardit, göğüs ağrısına ve nadiren perikardiyal efüzyona neden olabilir.

Renal tutulum

Böbrek nadiren RA tarafından doğrudan etkilenir. Tübülointerstisyel nefrit kronik NSAID kullanımına sekonder veya hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) tedavisine sekonder gelişen nefropatiye bağlı olarak görülebilir.

Gastrointestinal belirtiler

RA, gastrointestinal sistemi doğrudan etkilemez. Kronik NSAID ve kortikosteroid kullanımı özofajit, gastrit ve peptik ülser hastalığı ile ilişkilidir.

Oküler belirtiler

RA keratokonjonktivit sicca, episklerit ve sklerit şeklinde göz tutulumuna neden olabilir [62].

2.1.f RA Tanı

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur [63]. Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında

Amerikan Romatizma Birliği (ACR) tarafından belirlenmiş sınıflama kriterleri oldukça yol göstericidir. ACR'ın yayınladığı bu kriterler, tanı koymaktan çok klinik çalışmalarda hastaları benzer özelliklere göre gruplara ayırmak amacıyla geliştirilmiştir. 2010 yılında ACR ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) yeni sınıflama kriterlerini geliştirmiştir. Bu yeni sınıflandırmanın amacı, tedavi için yüksek riskli erken inflamatuvar artritini daha erken tanımlanmasıdır. Günümüzde RA tanısı koymak için klinik bulgularla beraber bu sınıflama kullanılmaktadır. Bu kriterlerin kullanılması ile RA tanısında %77-95 oranında sensitivite, %85-98 oranına spesifite sağlanabilmektedir [64].

2010 yılında yeni kriter oranları 0-10 puan belirlenmiş olup dört ayrı kategoride tanımlanmıştır: Eklem tutulumu, seroloji, akut faz reaktanları ve semptom süresi.

2010 ACR/EULAR kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre en az 1 ekleminde tanımlanmış kesin sinoviti olan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığın olmadığı hastalarda aşağıdaki kategorilerde 6 puan ve üzeri alanlar kesin RA kabul edilir [65].

Tablo 1: 2010 ACR/EULAR kriterleri

A. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (\pm büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem	3
> 10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
B. Seroloji	
Negatif RF ve anti-CCP	0
Düşük titrede pozitif RF veya ant-CCP	2
Yüksek titrede pozitif RF veya anti-CCP	3
C. Akut faz yanıtları	
Normal CRP ve ESR	0
Yüksek CRP veya ESR	1
D. Semptom süresi	
< 6 hafta	0
\geq 6 hafta	1

RF: Romatoid faktör, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, Anti-CCP: Anti siklik sitrülennmiş peptid, CRP: C-reaktif protein

2.1.g RA'da laboratuvar

Laboratuvar testlerinden Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve CRP, akut faz cevabı hakkında en iyi bilgiyi sağlar. CRP seviyesi ile, hastalığın ciddiyeti ve radyografik değişiklikler arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir [61]. ESR ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin artan seviyeleri, daha yüksek hastalık aktivitesi olduğunu gösterir [66]. Bu testler tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de yardımcı olabilir [67].

RA'lı hastaların %85'inde IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla IgM yapısında olan ve RF olarak adlandırılan otoantikör bulunur. RF hastalığa özgü değildir. Kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit olmak üzere tüm toplumda %3-5 oranında pozitif saptanmaktadır [68].

Diğer romatolojik otoimmün hastalıklar (Sistemik Lupus Eritematozus, Sistemik Skleroz), kronik bakteriyel infeksiyonlar (subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifiliz), viral infeksiyonlar (sitomegalovirüs, rubella), kronik karaciğer

hastalıkları, sarkoidoz, aşılama sonrası ve ilerleyen yaş ile artan bir sıklıkta olmak üzere normal kişilerde RF pozitifliği tespit edilebilir. RF'nin yüksek titrede pozitifliği şiddetli hastalık göstergesidir. Radyolojik erozyonlar, hızlı hastalık progresyonu, nodül ve vaskülit gibi eklem dışı bulguların ortaya çıkışı gibi hastalığın şiddeti ile ilgili bulgular RF ile birliktelik gösterir [69].

Anti-CCP antikoru, RA tanısı için RF'den daha yüksek bir spesifite göstermiştir [70]. Anti-CCP ve RF kombinasyonu RA için tanısal özelliği artırır. Serum Anti-CCP düzeyi ayrıca undiferansiye artrit RA'ya ilerlemesini öngörmeye yardımcı olabilir [70].

Artroskopi ve sinoviyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit teşhisinde yararlı olabilir. Sinoviyal sıvıda Anti-CCP'nin değerlendirilmesi, RA'nın tanınmasında yüksek düzeyde tanısal olabilir. Sinoviyal sıvıda Anti-CCP'nin tanısal performansı kesitsel bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, artritli hastaların sinoviyal sıvısında Anti-CCP'nin tanımlanması, RA'yı tanımda yüksek ayırt edici özellik göstermiştir [71].

2.1.h RA' da Görüntüleme

Direk radyografi, RA hastalarında anatomik değişikliklerin araştırılmasında standart yöntemdir. Eklem aralığı daralması, erozyonlar ve subluksasyon gibi RA'nın radyografik bulguları RA sürecinin ileri aşamalarında gelişir. Bununla birlikte, yeni başlayan artrit konvansiyonel radyografik incelemenin değeri ile ilgili çok az veri vardır. Sinovit, RA'nın erken bulgusudur ve kemik erozyonunun güçlü bir göstergesidir. Yumuşak doku şişmesi ve hafif jukstaartiküler osteoporoz erken dönemde el eklemlerinin ilk radyografik özellikleri olabilir; bu bulgular sinoviti temsil etmektedir, ancak tüm hastalarda konvansiyonel radyografilerde gösterilememektedir ve bu nedenle sinovitin düzenli değerlendirmesinde kullanılmazlar [72]. Özellikle, radyografik değişikliklerin daha geç ortaya çıkması nedeniyle, direk radyografi RA tanısı için karakteristik olan kemik erozyonunun erken tespiti konusunda yetersizdir [73].

Ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) artritli hastalarda daha hassas yöntemlerdir. US, özellikle erken RA'da direk radyografiden daha fazla erozyon tespit edebilen güvenilir bir tekniktir. Konvansiyonel

radıografının bir çalışmada kemik erozyonu tespitindeki duyarlılığı %13 iken, MRG ve US'nin kemik erozyonu tespitindeki duyarlılığı sırasıyla %98 ve %63 olarak saptanmıştır [73]. Bu yüzden, özellikle erken artrit bulguları olan hastalarda, RA kemik erozyonlarının MRG ile erken saptanmasına yönelik bir yaklaşım vardır. Undiferansiye artrit hastalarında eklem erozyonu varlığı, RA'ya ilerlemenin bir göstergesi olabilir. [74]. US ayrıca erken RA'da radyografiden daha fazla erozyon tespit eden güvenilir bir tekniktir. [75]. MRG bulguları ACR/EULAR tanısal kriterlerine kıyasla RA'lı hastaları daha iyi tespit edebilir [76]. Ek olarak, MRG RA'da el ve bilek sinovitini saptamak için klinik muayeneden daha hassastır [77].

2.1.1 RA Tedavisi

RA tedavisinde özellikle son otuz yıl içinde dramatik değişiklikler olmuştur. Bugün tedavide başta MTX olmak üzere konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (ksDMARD), giderek artan sayıda biyolojik DMARD'lar (bDMARD) ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (hysDMARD) kullanılmaktadır.

RA tedavisinde ilk dönemde semptomların giderilmesi en önemli hedefti. Ancak zamanla remisyon veya düşük hastalık aktivitesi kavramları ortaya atıldı. ACR ve EULAR yeni remisyon tanımları geliştirdiler. Hastalığın erken dönemindeki RA hastalarının tanınabilmesi için yeni RA klasifikasyonu geliştirildi. Hangi hastada ve ne zaman hangi ilacı verilmesi gerektiği, tedavi takibinin nasıl yapılacağı ve ne zaman tedavi değişimi yapılacağı ile ilgili öneriler ortaya kondu.

RA'da klinik progresyonu ngren ve tedavi rejimini de etkileyen kötü prognostik faktörler aşağıdaki gibidir.

Kötü Prognostik Faktörler

Tedavi sonrası orta veya yüksek hastalık aktivitesi

Yüksek akut faz yanıtı düzeyleri

şiş eklem sayısının fazla olması

RF ve/veya Anti-CCP pozitifliği

Yukarıdaki faktörlerin kombinasyonu

Erken erozyon varlığı

İki veya daha fazla ksDMARD'a cevapsız olması

Tedaviye RA tanısı konulduğu anda başlanmalıdır. Bu öneri RA tedavi yaklaşımının esasını oluşturur. DMARD tedavisinin mümkün olduğunca erken başlatılması hastaların büyük kısmında yapısal hasarı önlemektedir. Tedavi kalıcı remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşılacak şekilde düzenlenmelidir. İlk 3 ayda önemli düzelme göstermeyen ya da ilk 6 ayda tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda, aynı tedavinin sürdürülmesiyle amaçlanan hedefe ulaşamayacağına dair kanıtlar vardır. Remisyon değerlendirilirken geçerli hastalık aktivite indekslerinden biri kullanılabilir.

İzleme, aktif hastalıkta sık olmalıdır (1–3 ayda bir). Eğer 3 ay sonra bir düzelme yoksa veya 6 ay sonra hedefe ulaşamamış ise tedavi yeniden düzenlenmelidir. Takip sıklığı yüksek aktivitesi olanlarda ayda bir, tedavi hedefine ulaşıldığında ve sürdürüldüğünde 6–12 ayda bir yapılmalıdır. Ölçüt olarak alınan hastalık aktivitesindeki değişim ve bu değişimin hızı tedavi kararlarının alınmasında göz önünde tutulmalıdır.

MTX ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır. MTX, RA tedavisinde temel ilaçtır. Hem monoterapi hem de diğer ilaçlarla kombine kullanılabilir. Eğer bir kontrendikasyon yoksa 15 mg/hafta dozunda başlanmalıdır. Oral veya subkutan verilebilir. Maliyet açısından önce oral tedavinin tercih edilmesi tavsiye edilir. MTX tedavisi alan hastalara folik asit desteği verilmelidir. Aylık takiplerle 25–30 mg/hafta dozuna yükseltilebilir. Fakat doz arttıkça toksisite riskinin artacağı göz önüne alınmalıdır. Tolere edilirse yanıtı görmek için maksimum doza 8–12 hafta devam edilmelidir. Sonuç olarak MTX ya monoterapi olarak ya da diğer ksDMARD'larla kombine olarak kullanılacak ilk ksDMARD olmalıdır. Monoterapi başlanıp 6. ayda yeterli cevap alınamayan hastalarda diğer ksDMARD veya kombinasyona geçilmelidir.

MTX'e kontrendikasyon varlığında, erken intolerans geliştiğinde ya da ilk ksDMARD ile tedavi hedefine ulaşamaz ise "kötü prognostik faktörlerin yokluğunda" diğer ksDMARD'lar düşünülmelidir.

Leflunomid (LFN) (20 mg/gün, yükleme yapılmadan) veya Sülfasalazin (SSZ) (maksimum 3 g/gün) tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmelidir. LFN ve SSZ monoterapi olarak veya diğer ksDMARD ya da bDMARD'larla kombine olarak kullanılabilir.

ksDMARD tedavisi başlarken veya tedavi değişimi aşamasında değişen doz ve uygulama şekillerinde kortikosteroidler kullanılabilir. Kortikosteroid tedavisinin mümkün olan en kısa sürede azaltılıp kesilmesi önerilir. Kortikosteroid ile kombinasyon tedavisi gerekli hallerde tüm tedavi basamaklarında önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisi ksDMARD'ların etkisi maksimuma ulaşana kadar köprü tedavisi olarak kullanılabilir.

Kötü prognostik faktörlerin varlığında en az 6 ay süreli ksDMARD ile tedavi hedefine ulaşılamaz ise bir bDMARD veya bir hysDMARD eklenmesi düşünülmelidir. Bu durumda günümüz pratiğinde genellikle bir bDMARD başlanmaktadır (TNF- α inhibitörleri, IL-6 reseptör blokerleri, abatacept, rituksimab). Uzun dönemli kayıt verilerinin olması nedeniyle bDMARD'lar biraz daha fazla tercih edilmekte fakat gün geçtikçe hysDMARD'larla ilgili deneyim artmaktadır.

bDMARD ve hysDMARD'lar bir ksDMARD'la kombine edilmelidir. Bütün bDMARD'lar MTX ile kombine edildiğinde tek başlarına olduğundan daha etkilidir. Düşük dozlarda eklenen MTX anti-ilaç antikor düzeylerini azaltmaktadır. Tosilizumab ve Janus kinaz inhibitörlerinin monoterapi olarak kullanıldığında MTX monoterapisine üstün olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Diğer biyolojik ajanlarla olan monoterapi, MTX monoterapisinden klinik olarak daha üstün bulunmamıştır. MTX, TNF inhibitörlerine ek etkinlik sağlamak için 7,5-10 mg/hafta dozlarında kullanılmalıdır. Ayrıca biyolojik ajanlar diğer ksDMARD'larla da kombine edilebilirler.

Bir bDMARD veya hysDMARD başarısız olursa başka bir bDMARD veya hysDMARD düşünülmelidir. Eğer TNF inhibitörü başarısız olursa başka bir TNF inhibitörü ya da farklı bir etki mekanizmasına sahip ajan kullanılabilir. Bir TNF inhibitörüne primer yanıtı olmayan hastalarda bile başka bir TNF inhibitörü ile yanıt alınabileceğini gösteren veriler vardır. Eğer ikinci bir TNF inhibitörü başarısız ise hastalar etki mekanizması farklı bir ilaç almalıdır [78].

2.1.i. RA'da Mortalite

RA'lı hastalar genel popülasyondan daha yüksek ölüm riskine sahiptir [79]. Genel popülasyona göre artmış ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve infeksiyonlardır. Daha yüksek ölüm oranı özellikle KVH'dan

kaynaklanır [80]. Meta-analizler, DMARD'lerin (özellikle metotreksat) KVH riskini azalttığını [81] ve bunun biyolojikler, özellikle de TNF blokerleri için de geçerli olduğuna dair gözlemsel kanıtlar olduğunu ortaya koymaktadır [82].

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.a Tanım

Ateroskleroz, tipik lezyonu aterom plakları olan orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarını etkileyen bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir [4].

2.2.b Epidemiyoloji

Ateroskleroz gelişmiş ülkelerde ilk sırada gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir [83]. Aterosklerotik hastalıkların en yaygın şekilleri aterosklerotik kalp hastalığı ve serebro-vasküler hastalıklar (SVH)'dir. Aterosklerotik hastalıklar arasında en sık ölüm nedeni ise kardiyovasküler hastalıklardır. Ayrıca, kronik inflamasyonla karakterize romatizmal hastalıklarda da artmış mortalitenin nedenleri arasında aterosklerotik kalp hastalıkları bulunmaktadır [84]. Türkiye'de konu ile ilgili Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (koroner arter hastalığı ve inme) tüm ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır [85].

2.2.c Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalar bazı etkenlerin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla total kolesterol, HDL, vücut kitle indeksi gibi değişik faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkisi ortaya konulmuştur.

Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) gibi kronik hastalıklar da ateroskleroz risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu hastalıklara eşlik eden bir dislipidemi durumu olduğunda, ateroskleroz riski daha da artmaktadır [86].

Aterosklerotik risk faktörleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Aterosklerotik Risk Faktorleri [87].

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ	I.Değiştirilebilir Risk Faktörleri 1. Dislipidemi • Hiperkolesterolemi • HDL düşüklüğü 2. Hipertansiyon 3. Sigara 4. Diabetes Mellitus II.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri 1. Yaş 2. Cinsiyet 3. Kalıtım
MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ	1. Hipertrigliseridemi 2. Fiziksel aktivite azlığı 3. Obezite 4. Stresli kişilik yapısı
YENİ RİSK FAKTÖRLERİ	1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler Fibrinojen, PAI-1, Hiperhomosisteinemi, Lipoprotein (a) yüksekliği, F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği 2. İnflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, IL-6, TNF- α gibi)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **PAI-1:** Plazminojen aktivator inhibitör-1, **F-VII:** Faktör 7,

F-VIII: Faktör 8, **V-WF:** Von Willebrand faktör, **CRP:** C-reaktif protein, **TNF- α :** Tümör nekroz faktörü, **IL-6:** İnterlökin 6, **PAI-1:** Plazminojen aktivatör İnhibitörü Tip 1

2.2.d Patogenez

Aterosklerotik lezyon kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu sürece damar endoteli, monositler/makrofajlar, düz kas hücreleri, bazı büyüme faktörleri ve sitokinler katılır.

1. Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı intima, media ve adventisya tabakalarından oluşur. İntima tabakası, lümene bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından oluşur. Media tabakası, arter duvarının orta ve en kalın tabakasıdır. Damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer almaktadır. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Damar tonusunu salgılayan bir kısım mediatörlerle media tabakası sağlar [4].

2. Endotel Yapısı

Endotel damar sistemi içinde yer alan ve birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda çok önemli düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarı arasına sınırlandırılmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelyal doku olup vücudumuzun en büyük organıdır [88]. Trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adezyonunun regülasyonu gibi görevleri vardır [89].

Aterosklerozda rol alan hücreler

Endotel hücreleri hemostazda çok önemli mekanizmalara sahiptir. Endotel hücreleri arasındaki bağlar normalde albüminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albüminden çok daha büyük olduğundan endotel engelini ancak transsitoz ile geçerler. Endotel zedelendiğinde bu engel özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür [90].

Hasar görmemiş endotel, salgıladığı nitrik oksit (NO), prostosiklin (PGI₂) ve heparin sülfat ile kaplı olması nedeniyle trombüs oluşumuna dirençli bir yüzeydir. “NO” endotel hücreleri üzerinde trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve vasküler tonusu azaltarak vazodilatasyona sebep olan güçlü bir vazodilatatördür. Ayrıca antiinflamatuvar özelliği ile ateroskleroza her evrede engelleyici etki gösterir. Bu etkisini inflamasyona sebep olan intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1),

vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), P selektin gibi moleküllerin sentezini sağlayan genlerin ekspresyonunu engelleyerek gösterir. Ateroskleroza kolaylaştırdığı bilinen HT, DM, sigara içilmesi ya da süper oksit düzeyinin artışı gibi durumlarda endotelden NO yapımının azaldığı ya da yıkımının arttığı gösterilmiştir [91].

Ateroskleroz sürecinde düz kas hücreleri mediadan intimaya göç ederler ve kontraktıl protein içeriğinde azalma ve sentetik organel sayısında artma meydana gelir. İntimaya göç eden kas hücreleri kontraktıl fenotipten sentetik fenotipe dönüşür ve proliferasyonda rol alırlar. Mediadaki düz kas hücreleri endotelin, ketokolamin, anjiyotensin II gibi vazokonstrüktörlere; NO ve PGI₂ gibi vazodilatatörlere cevap verirken intimadaki düz kas hücreleri platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenlere cevap verir [92].

İnflamatuar hücreler

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden türeyen hücrelerdir. Monositi kandan intimaya çeken güç okside LDL partiküllerinin uyarımı ile salınan kemoatraktanlardır. Bunların başında da endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan MCP-1 gelir. MCSF etkisiyle monositler makrofajlara dönüşür. Endotel disfonksiyonu ile birlikte reseptör görevi yapan adezyon molekülleri endotel hücresinde belirmeye başlar [93].

Ateroskleroz süreci

Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, NO üretiminde bozulma ve/veya endotelin-1, anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerindeki dengesizliği ifade eder. NO vazodilatör etkinin yanı sıra, vasküler hasar, inflamasyon ve trombozise karşı koruyucudur. NO lökositlerin endotele adezyonunu inhibe eder, vasküler düz kas hücrelerinin nonproliferatif konumda kalmasını sağlar ve trombosit agregasyonunu sınırlar [94].

HT, DM ve hiperkolesterolemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Hiperkolesterolemi

normal koşullarda lökositlerin sıkı adezyonuna dirençli olan endotel tabakasına kandaki lökositlerin bağlamasına neden olur [95]. Okside LDL endotel aktivasyonuna ve NO'nun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak biyolojik karakterinin değişmesine neden olur. Bu endotelyal değişiklikler damar duvarında inflamasyona yol açarak aterosklerotik lezyonların ilerlemesinde bir ilk basamak oluşturur [96].

Hücre dışı lipit birikimi ve LDL'nin oksidasyonu

Kronik hiperlipidemide LDL'ler intima içinde birikmeye başlarlar. Lipoprotein partikülleri intima içinde proteoglikanlara bağlanarak intimada kalış süresi uzamaktadır [97]. Bu uzama LDL'nin oksidasyonuna olanak sağlar. Okside LDL kemokinlerin, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyarır [98].

Lökositlerin biraraya toparlanması

Normal endotel hücresi lökositlerin adezyonuna direnç gösterir. Endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T lenfositlerin endotele adezyonunu sağlamaktadır. Adezyon moleküllerinin başında immünglobülin üst ailesinden olan VCAM-1 gelmektedir. Diğer bir lökosit adezyon kategorisini selektinler oluşturur.

Adezyondan sonra lökositlerin intima içine girmesi için bir sinyal gerekmektedir. Bu sinyali kemokin olarak bilinen maddeler sağlar. Okside olmuş LDL'nin uyarması ile MCP-1 salgılanır. MCP-1 monositlerin seçici yönlendirilmiş göçünü sağlamaktadır [98].

Hücre içi lipit birikimi ve köpük hücre oluşumu

Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek kolesterolü içerisinde biriktirir ve aterosklerozun prototip hücresi olan köpük hücresine dönüşür. Makrofajlar normal LDL'yi önemli miktarda fagosite edemezler. Ancak makrofajlar çöpçü reseptörler aracılığı ile okside LDL'yi büyük oranda fagosite edebilirler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ettikten sonra parçalarlar ve kolesterol esterleri şeklinde depo

ederler. Kolesterol esterleri hücre içinde yağ damlacıkları oluşturmaya başlar ve makrofaj lipit yüklü köpük hücresine dönüşüncüye kadar devam eder. [99].

Aterosklerotik lezyonlar

Yağlı çizgilenme

Çok sayıda köpük hücresinin intimada birikmesi ile oluşur. Erken yaşlarda bile gözlenebilen ateroskleroz lezyonudur [99].

Fibröz aterosklerotik plak

Makroskopik olarak çoğunlukla lümeneye doğru büyüyen beyaz renkli lezyonlardır. Mikroskopik olarak lipit çekirdek, büyük miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstra sellüler matriks bulunur. Aterosklerotik plakta lipit çekirdek etrafında metalloproteazları üreten makrofajlar bulunmaktadır. Olgunlaşan aterosklerotik plakta lipit çekirdeğin üzeri fibröz başlık ile örtülüdür. Fibröz başlık mediadan intimaya geçen düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan (kollajen lifleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) oluşur.

Fibröz aterosklerotik plakların, damar lümenini anlamlı bir şekilde daraltsalar bile sağlam kaldıkları sürece önemli klinik olaylara yol açmadıklarına inanılmaktadır. Fibröz başlık ne kadar kalınsa aterosklerotik plak o kadar stabildir. Lipit ve inflamatuvar hücrelerden zengin, ince fibröz kapsüle sahip aterosklerotik plaklar yüksek yırtılma ve zedelenme riskine sahiptir [90].

Komplike lezyonlar

Lipit, inflamatuvar hücre ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, hemoraji ya da trombus içeren aterosklerotik plaklardır. Komplike olmaya aday aterosklerotik plaklara kararsız, ‘‘unstabil’’ plaklar denir. Unstabil aterosklerotik plaklar plak hacminin en az yarıya yakınına oluşturan büyük lipit çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresi, düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince fibröz kapsül ile karakterizedir [90].

Fibröz başlığı hasarlanmış aterosklerotik plakta prokoagulan maddeler kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombus oluşumu tetiklenir.

Aterosklerotik plak rüptürü ve trombüs oluşumu ile birlikte AKS denilen klinik olaylar başlamış olur. Aterosklerotik plağın rüptüre olması için damar lümenini önemli miktarda daraltması gerekmez. Lümeni ciddi manada daraltmayan yukarıda bahsedilen unstabil aterosklerotik plaklarda rüptüre olarak AKS'lere neden olabilirler [93].

Erken aterosklerotik lezyonda inflamasyonun rolü

Normalde parlak kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (TGF- β) ve sitokinler (IL-1, TNF- α) salınmaya başlar [100]. Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin bile endotel fonksiyonunu bozduğu, CRP düzeylerini yükselttiği ve adezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir [101].

VCAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye 'diapedez' diye adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikir. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi için MCP-1'in bulunması gereklidir [102]. T hücreleri ise farklı kemokinlerin etkisi ile subendotelyal bölgede birikir. Damarda oluşan inflamasyon nedeni ile eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularıdır.

Bir yandan endotelde inflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir subklinik inflamasyon da süregelmektedir. Okside LDL gibi proinflamatuvar risk faktörleri IL-1 ve TNF- α 'yı aktive ederler [103].

Bu primer proinflamatuvar sitokinler interlokin-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, Serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, doku plazminojen aktivatörü, lipoprotein a [104]. CRP iyi bir inflamasyon göstergesidir çünkü değerleri zaman içinde stabildir [105]. İnflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiştir [106]. En yüksek risk altındaki grup hem total kolesterol/ HDL oranı yüksek hem de CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. PROVE-

IT çalışmasında, kişideki risk faktörü sayısı arttıkça buna paralel CRP değerlerinin de arttığı gösterilmiştir [107].

Ateroskleroz ilerlemesinde inflamasyonun rolü

Risk faktörlerinin devam etmesi halinde aterosklerotik plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol inflamatuvar yanıtı artırır. Okside LDL'nin fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ettiği düşünülmektedir. Hemodinamik stres de adezyon molekül birikimini artırıp olaya katkıda bulunur. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipit biriktirirken öte yandan inflamatuvar mediatorleri salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan M-CSF bölgedeki makrofaj birikimini artırır. M-CSF aynı zamanda immun sistemi uyarır. T hücrelerinin bir görevi de makrofajları aktive ederek kolajen, MMP ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterosklerotik plak giderek büyür. Okside LDL toll-like reseptörleri uyararak inflamasyonu artırır [108].

Ateroskleroz gelişiminde immün teori: Doğal ve adaptif bağışıklık yanıtı

Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu son yıllarda anlaşılmıştır [108]. Doğal bağışıklık sistemi, mikroorganizma veya patojenle karşılaşıldığında ortaya çıkan ilk inflamatuvar yanıttır. İmmun hücreler, yani T hücreleri, monositler, makrofajlar ve mast hücreleri, çeşitli dokuları (aterosklerotik arter dahil) dolaşarak antijen ararlar. T hücresi bir antijenle karşılaşır bağlandığında bir dizi sitokin salınarak inflamatuvar bir yanıt oluşur. Çöpçü ve toll-like reseptörler aterotrombozda doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir [109].

Doğal bağışık yanıtın ilk basamağında, çöpçü reseptörler okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesine yol açar [110]. Ayrıca, bu yolak nükleer faktörü kappa B (NFκB)'yi aktive ederek, monosit migrasyonu ve köpük hücre oluşumuna yol açan çeşitli kemoatraktanları tetiklemektedir. Köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve buna bağlı

olarak da ekstrasellüler matriks ve fibrozise neden olmaktadır [98]. Bu hücrelerin oluşumu aterosklerotik plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır. İmmun sistemin bazı yolları ise antiinflamatuvar etkiye sahiptir. İnterlökin 10 (IL-10), TGF-B hücreleri antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir [111]. Antiinflamatuvar mekanizmaların baskın gelmesi halinde ise antiaterosklerotik etki elde etmek mümkündür [112].

2.2.e Aterosklerozun tanı yöntemleri

Aterosklerotik hastalığın erken dönemindeki en önemli değişiklik tüm arteriyel yataktaki intima-media kalınlığında artmadır. İntima-media kalınlığı erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir göstergesi olduğundan ultrasonografik olarak KİMK ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Karotis ultrasonografisi ile tespit edilen artmış KİMK ve aterosklerotik plak varlığı, RA hastaları ve romatizmal hastalığı olmayanlar için ateroskleroz gelişimini ve KVH önceden tahmin etmek için iyi birer göstergedir [113].

2.2.f Romatoid Artrit-Ateroskleroz İlişkisi

Ateroskleroz ve RA ilişkisinde en belirgin olan inflamasyonun her iki hastalıkta da açıkça yer almasıdır fakat tek ortak nokta bu değildir [114]. Yapılan çalışmalarda RA hastalarında kardiyovasküler riskin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olduğu bulunmuştur [115]. RA ile ateroskleroz arasındaki en önemli ilişki inflamasyondur.

Yeni başlangıçlı poliartriti olan hastalarda, başlangıç CRP'si kardiyovasküler hastalık ile ilişkili ölümün 3.3'lük bir risk oranı ile bağımsız bir belirleyicisidir [116]. Ayrıca, RA'nın tanısından önceki 2 yıl içinde özellikle MI riskinin artmış olması dikkat çekicidir [8]. Bu temelde, sistemik inflamasyonun eklemleri etkilemeden önce aterosklerozu arttırabildiği düşünülebilir [117]. Öte yandan, hastalık süresi uzadıkça, karotis arterindeki aterosklerotik plak ve KVH oluşma riski de artar [118]. Böylece kronik RA ile inflamasyonun KVH riskini artırdığı ve bu hastalarda erken tedaviye ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, proinflamatuvar sitokinler arasında RA patogenezinde yer alan TNF- α ve IL-6, bu hastalarda sonraki kardiyovasküler hastalığın bağımsız olarak öngördürücüsüdür [117].

RA ile ilişkili inflamasyon çeşitli yollarla ateroskleroz oluşumuna yol açabilir. TNF- α aktivitesine bağlı olan LDL'nin oksidatif modifikasyonu, monositler ve endotel hücrelerden süperoksit salgılanmasının uyarılması, ilgili süreçler arasındadır [117]. Buna ek olarak HDL bileşenleri de inflamasyon ile değiştirilebilir [119]. Öte yandan, RA'da sadece LDL ve HDL'nin fonksiyonu değil, aynı zamanda konsantrasyonu da değişebilmektedir; özellikle LDL'ler artarken, HDL'ler azalır [117]. Son zamanlarda, dikkatler RA patogenezinde rol oynayan IL-17 üzerinde yoğunlaşmıştır. AKS'li hastalarda dolaşımda yüksek IL-17 seviyeleri tespit edilmiştir [120]. RA hastalarında, bu sitokin endotel disfonksiyonu ve KVH gelişiminde önemli bir rol oynar [121]. Ancak bu faktörler önemli olmakla birlikte, ateroskleroz görünümünün “olmazsa olmaz” koşulu, RA hastalarında sıklıkla tanımlanan bir özellik olan endotel disfonksiyonun ortaya çıkmasıdır [122]. Bu genel terim büyük miktarda zararlı uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan endotel fenotipik değişiklikler ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) artması ve oksidatif sürecin başlamasıdır.

Leptin ve resistin (proaterojenik hormonlar) artışı ve adiponektin (antiaterojenik hormonlar) azalması RA hastalarında endotel homeostaziyi değiştirebilir [122]. Bu hormonlar lipoproteinlere ve plazma bileşenlerinin endotel geçişinde artışa yol açar, daha sonra lipidlerin arter duvarına sızması ve monositlerin ve T-lenfositlerin intima içine göçü meydana gelir. Köpük hücreleri ve yağlı çizgiler bu süreçlerin sonucudur [123, 124]. İnflamatuvar durum, düz kas hücrelerinin çoğalmasına yol açar, sonraki süreç damar duvarlarında kalınlaşma ve fibrotik dokunun birikmesidir. Sonuç, dinamik bir lezyon olarak ortaya çıkan aterosklerotik plakların ortaya çıkmasıdır; bu lezyonlar da kararsızdır, rüptür riskinde artış meydana getirirler [123].

Son veriler endotel progenitör hücrelerin (EPC) RA'da etkin olduğunu göstermiştir. EPC'ler tek çekirdekli hücrelerdir. Kan ve kemik iliğinde bulunan bu hücrelerin endoteldeki inflamasyonun onarılmasına yardımcı olabileceği belirtilmektedir [117].

Romatoid artrit ve ateroskleroz: Genetik Otoimmünite

KVH riski ile RA ilişkisinde genetik faktörler üzerine yapılan çalışmalarda son zamanlardaki veriler, daha önce total ve LDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili olan ve genel popülasyonda artmış KVH riski ile ilişkili olan rs599839 A/G polimorfizminin (kromozom 1p13.3) RA tanılı KVH olmayan hastalarda arttığını göstermiştir [125]. RA hastalarında HLA-DRB1*0404 ile ilişkili artan endotel disfonksiyonu ve KVH risk artışı bulunmuştur [126]. Bu sonuçların kendisi çok ilgi çekicidir, çünkü RA'da ateroskleroz yolağının gerçekten karmaşık olduğunu ve birçok faktörden etkilendiğini gösterir. Aslında RA'da ateroskleroz da altta yatan otoimmün süreçlere aracılık edebilir; özellikle, okside LDL'ye karşı antikorlar geç başlangıçlı RA'da subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur [127]. RA'nın önemli serolojik belirleyicisi olan Anti-CCP, aterosklerozun olası bir belirteci olarak değerlendirilmiştir. Özellikle, Gerli ve ark. Anti-CCP (+) olan RA hastalarının internal karotis arter duvarında daha yüksek KİMK' na sahip olduklarını göstermiştir [128]. Ancak otoantikorlar, muhtemelen aterosklerotik plakların temizlenmesinde rol oynayabilecek olan, fosforilkolin [51] antikorlarına karşı olduğu gibi koruyucu da olabilirler [129]. Dolayısıyla, bu veriler bir araya getirildiğinde RA ve ateroskleroz arasında çok yakın bir bağlantı olduğu aşikardır. Bu ilişki sadece inflamasyon süreçleriyle sınırlı olmayıp aynı zamanda genetik ve otoimmüniteyi de içerir [117].

2.2.g Ateroskleroz ve RA Tedavisi

RA tedavisinin genel kardiyovasküler sisteme ve ateroskleroz üzerine etkisi çok geniş ve farklıdır. RA tedavisi, KVH riskini artırabilen veya azaltabilen ilaçları kapsamaktadır [130]. Bununla birlikte, RA tedavisinin başlangıç noktası hastalık kontrolü veya daha iyi remisyonudur. Mevcut veriler eşliğinde bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için elimizdeki en iyi yol hastalık kontrolüdür. [131].

Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAID'ler).

Siklooksijenaz -2 (COX-2) inhibitörlerinin ateroskleroz oluşumu arasındaki ilişki açıkça ortaya konmamıştır; bazı yazarlar, COX-2 inhibitörlerinin

aterosklerozun erken görünümünü destekleyebileceğini, daha ileri aşamalarda ise koruyucu / antiaterojenik özellikler sergileyebileceğini öne sürmüşlerdir [132].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler RA tedavisinde yaygın olarak kullanılan güçlü antiinflamatuvar ajanlardır [133]. Uzun süreli kullanımı kan basıncı artışına, insülin direncine, lipid profiline etki eder ve dolaylı olarak da artmış KVH riski ile ilişkili olabilir [134].

Günümüzdeki verilerde RA'da düşük doz glukokortikoidlerin ateroskleroz görünümünü arttırabileceğine dair kanıt yoktur [135]. Dahası, bazı çalışmalarda düşük süreli kortikosteroid tedavisinin damar duvarlarındaki antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkilerin, ilk ateroskleroz oluşumunu ve daha sonra KVH riskini azaltabileceğini göstermiştir [130].

Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

DMARD terimi, RA hastalarında artiküler hasarın ortaya çıkmasını veya ilerlemesini potansiyel olarak engelleyebilen geniş bir ilaç grubunu belirtir. Bu nedenle DMARD'ler, doğrudan inflamasyon yoluyla aterosklerotik süreçleri etkileyerek KVH riskini azaltabilir. MTX ile yapılan yakın zamandaki çalışmalar, serum homosistein düzeylerinin artmasına rağmen, RA'da diğer DMARD'lara göre MTX'ın KVH ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. Diğer DMARD'lar hakkındaki veriler yetersizdir; LFN, NFκB'nin inhibisyonu yoluyla vasküler fonksiyonu iyileştirebileceği gösterilmiştir. Ancak, bu aterogenez üzerinde yararlı etki potansiyeline rağmen, LFN ile ilişkili arteriyel HT'un, KVH riskini artırabileceği belirtilmektedir [122].

Diğer taraftan, yerleşik antiinflamatuvar etkilere rağmen, siklosporin ateroskleroza ve hiperlipideminin gelişimine karşı artmış bir duyarlılıkla ilişkili bulunmuştur. SSZ'nin ateroskleroz üzerindeki etkileri üzerine yapılan son çalışmaların bulguları SSZ'nin kardiyovasküler hastalıkta endotel disfonksiyonunu tersine çevirmek için optimal antiinflamatuvar tedavi olmadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda hidrosiklorokinin antitrombotik etki gösterdiği ve tedavi edilen hastalarda glukoz ve lipit profillerini iyileştirdiği, potansiyel olarak ateroskleroz görünümüne karşı koruyucu faktör olduğu sonucuna varılmıştır [122].

Biyolojik Ajanlar

Anti-TNF (İnfliksımab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab ve Sertolizumab) grubu ilaçlar, bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α inhibisyonu ile etki ederler. TNF- α RA ile ilişkili ateroskleroz patogenezinde de rol oynamaktadır. Son on yılda birçok yayın TNF- α blokörlerinin vasküler sistem üzerinde önemli etkileri olduğunu, RA hastalarında KVH insidansını azalttığını göstermiştir. RA' da TNF inhibisyonunun kardiyoprotektif etkisinin, HDL düzeylerinin artışı gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Öte yandan, bu ilaçların insülin direncini arttırdığı, insülin düzeylerini ve insülin / glukoz indeksini de azaltabileceği gösterilmiştir.

DMARD tedavisine dirençli şiddetli hastalığı olan RA hastalarında anti-TNF uygulamasının ardından endotel fonksiyonunun iyileştiği gözlenmiştir. Ancak, ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda anti-TNF ilaç kullanımının kardiyak fonksiyon üzerinde zararlı etkileri olabilir. Ciddi kalp yetmezliği olan RA'li hastalarda anti-TNF tedavisi kontrendikedir [122].

Diğer Biyolojik İlaçlar (Tosilizumab, Abatacept ve Rituksımab)

Günümüzde RA tedavisi için çok sayıda anti-TNF olmayan biyolojik ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçların hedefleri çok geniştir; tosilizumab ateroskleroz süreçlerine katkıda bulunabilecek başka bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın inhibisyonu aracılığıyla hareket eder. Aslında, tosilizumab total ve LDL-kolesterol artışına rağmen RA'da endotel fonksiyonunu iyileştirip aort sertliğini azaltmaktadır. Abatasept insan sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4 ve insan IgG'inin modifiye edilmiş Fc kısmından oluşan füzyon proteindir. Abataseptin bugüne kadar ateroskleroz üzerindeki etkilerine dair yeterli veri yoktur [122]. Rituksımab periferal kanda CD20 taşıyan B hücrelerine karşı kimerik bir monoklonal antikordur; bu molekülün yapılan az sayıda çalışmada endotel disfonksiyonunu, karotis aterosklerozunu azalttığı ve lipit profilini düzelttiği görülmekle birlikte, rituksımab verileri de yetersiz olarak görülmektedir [122].

RA ve ateroskleroz birbiriyle güçlü bir ilişkiye sahiptir. Bu ilişki KVH'ı etkilemesi nedeniyle sağkalımda birincil öneme sahiptir. Bu nedenle, RA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini azaltmak için, kanıta dayalı veriler

eşliğinde kardiyovasküler risk yönetimi uygulanmalı ve mevcut geleneksel risk faktörlerinin ortaya çıkması için tarama ve izleme yapılmalıdır.

Literatür kanıtlarına göre, genel popülasyonlarda KVH riskini hesaplamak için kullanılan tüm risk sınıflama modellerinin risk faktörleri arasında da RA'yı dikkate alması dikkat çekicidir. RA'lı hastalarda KVH taraması için karotis ultrasonografi kullanımı gibi ek araçlar yakın zamanda önerilmiştir. Bununla birlikte, RA hastalarının kardiyovasküler riskini daha iyi öngörmek için ateroskleroz tedavisi ile ilgili olarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. RA kontrolü veya düşük hastalık aktivitesi, KVH riskinin azaltılması için referans tedavi stratejisi olarak düşünülmelidir [122].

KVH Riskin Belirlenmesi ve Risk Yönetimi

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafınca geliştirilen Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) hesaplama sistemi ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre KVH riski yüksek popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül aterosklerotik KVH riski hesaplanmakta olup bu sistemin daha net ve belirleyici olduğunu söylemek mümkündür [136].

KVH riskin belirlenmesi ve risk yönetimi ile ilgili EULAR önerileri aşağıda belirtilmiştir.

RA'da kardiyovasküler risk yönetimi için EULAR önerileri

- RA, KVH için yüksek riskli kabul edilmelidir. Artmış risk hem geleneksel risk faktörlerine hem de inflamasyona bağlıdır.

- Yeterli hastalık kontrolü düşük KVH risk için gereklidir.

- KVH risk değerlendirilmesi tüm RA hastaları için önerilir. KVH risk değerlendirilmesi antiromatizmal tedavi değiştirildiğinde yeniden yapılmalıdır.

- Risk skor modelleri RA hastaları için aşağıdakilerden ikisi varsa 1.5 ile çarpılmalıdır.

- Hastalık süresi >10 yıl

- RF/Anti-CCP pozitifliği

- Eklem dışı tutulum

- SCORE skorlama sistemi kullanıldığında, total kolesterol/ HDL oranı kullanılmalıdır.

- Müdahaleler ulusal kılavuzlara göre yapılmalıdır.
- Statin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve/veya anjiotensin antagonistleri tedavide tercih edilmelidir.
- Çoğu NSAİ ve koksiblerin KVH riskindeki rolü çok iyi bilinmemektedir. Bu yüzden özellikle KVH olan ya da KVH risk faktörleri olan hastalarda bu ilaçlar reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.
- Kortikosteroidler mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır.
- Sigaranın bırakılması önerilmelidir.

RA hastalarında KVH riski ile ilgili farkındalık hala tam olarak oluşmamıştır, bu hastalarda önleyici tedbirler genel popülasyona göre daha az sıklıkta alınmaktadır. Hastaların KV komorbidite yönetiminde üç ana prensip vardır; risk faktörlerinin farmakolojik/nonfarmakolojik tedavisi ve hastalık aktivitesinin kontrolü. Sigara bırakılmalı ve düzenli fiziksel aktivite yapılmalıdır. Tüm hastalar geleneksel risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi) açısından düzenli olarak taranmalı ve herhangi bir risk artışı saptandığında buna göre tedavi edilmelidir. RA'nın erken tanı ve tedavisi de esas hedeftir [137].

2.3.1 Karotis İntima-Medya Kalınlığı

RA kalp damar sistemi ve diğer sistemleri de tutabilen en sık görülen inflamatuvar artritir. RA yüksek mortalite ve morbitide ile ilişkilidir. RA'da mortalitenin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıktır.

RA hastalarında artmış kardiyovasküler risk hızlandırılmış ateroskleroza atfedilmiştir ve bu geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır. İnflamasyon artışı, artmış homosistein seviyeleri, homeostatik dengesizlik, sedanter yaşam, düşük antioksidan seviyeleri, ilaç yan etkileri ve dislipideminin RA'da hızlandırılmış ateroskleroza neden olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenler arasında inflamasyon RA' da erken ateroskleroz ile ilişkili olarak bulunmuştur.

KİMK basit, güvenilir, ucuz, non-invazif marker olarak giderek artan bir şekilde AHA, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Vasküler Tıp Derneği tarafından sağlıklı bireylerde subklinik ateroskleroza saptamak için tarama testi olarak tavsiye edilmiştir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık regresyon ya da

progresyonunun değerlendirilmesi için bir işaret noktası olarak çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır [138].

B-mode USG ile ölçülen KİMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından yapılmış 13,870 kadın ve erkek hastayı içeren ARIC çalışmasında, hastaların KİMK'ları değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalığı olanların, hastalığı olmayanlara göre ırk ve cinsiyetten bağımsız olarak, ortalama KİMK'ları daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki veriler değerlendirildiğinde, KİMK'nın 0,2 mm artışıyla MI gelişimi için rölatif riskin %33 arttığı görülmüştür [139]. Benzer sonuçlar tek merkezli prospektif bir çalışma olan ve 55 yaş üzeri 8000 kişinin katıldığı Rotterdam çalışmasında da elde edilmiştir. Hastalar 2.7 yıl takip edilmiş ve çalışmanın sonunda, başlangıç KİMK'nın artmış MI riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur [140]. KİMK ile asemptomatik hastalarda KVH ilişkisi Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group tarafından 4,476 hastanın katıldığı, 6 yıl takipli çalışma ile de ortaya konulmuştur. Bu çalışmada hastaların bazal KİMK'ları ölçülmüş, sonrasında yapılan ölçümler bazal KİMK ile karşılaştırılmış ve KİMK'daki değişime göre hastalar 5 gruba ayrılmıştır. 1. grup en düşük (<%5), 5. grup en yüksek (>%25) KİMK artışı olan hastaları içermektedir. Gruplar arasında MI gelişme riskleri karşılaştırıldığında birinci gruba göre risk ikinci grupta 1.54, üçüncü grupta 1.84, dördüncü grupta 2.01 ve beşinci grupta 3.15 kat artmış olarak bulunmuştur [141].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 02.10.2018 tarihli 18KAEK-226 sayılı onayı alınmıştır.

Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Ekim 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan RA'lı 60 hasta (52 kadın 8 erkek) ile 30 adet sağlıklı gönüllü alındı. Vaka ve kontrol grubundaki tüm katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilip, imzalı aydınlatılmış onam formları alındı. Tüm katılımcılar aynı hekim tarafından detaylı bir öykü ve fizik muayene ile klinik olarak değerlendirildi. RA için ACR'nin revize edilmiş ACR/EULAR 2010 kriterleri esas alındı. Çalışma boyunca Helsinki bildirgesinin gerekliliklerine bağlı kalındı [142].

Kontrol grubu; Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası hastalardan, fizik muayene ve tetkikler sonucunda, inflamatuvar bir patolojisi olmayan, mekanik veya dejeneratif bir kas iskelet sistemi hastalığı tanısı konulan bireylerden oluşturuldu.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışma grubuna 18 -65 yaş arası 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterleri kullanılarak RA tanısı almış hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- DM tanısı olanlar
- Kronik böbrek yetmezliği tanısı olanlar
- 18 yaşın altındaki hastalar,
- Sigara veya alkolizm öyküsü olanlar,
- Ailesinde erken MI öyküsü olanlar
- Geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü olanlar,
- Aterosklerotik periferik arter hastalığı ve koroner kalp hastalığı olanlar,

-HT tanısı olup ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Laboratuvar değerlendirmede, vaka grubunda tanıyı teyid etmek ve hastalık aktivitesini değerlendirmek amaçlı CRP, ESR, RF, Anti-CCP, yan etkileri takip etmek amaçlı hemogram parametreleri, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kardiyak riskleri değerlendirmek amaçlı serum lipit profili bakıldı. Kontrol grubundaki hastalarda ise hemogram, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakıldı. Hasta grubunda hastalık aktivitesi Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) ile fonksiyonel durum Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ölçekleri ile değerlendirildi. Romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilen Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz maddeyi içerir: giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işler. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir [143].

Hastalık aktivitesi DAS-28 ile değerlendirilmiştir. DAS-28, 28 hassas ve şiş eklem sayısı, hastalık aktivitesini, hasta global değerlendirme (VAS 0-100 mm) ve ESR belirlenmesi ile hesaplandı [144]. DAS-28 değerleri >3.2 olan 32 hasta aktif hastalık grubuna (27 kadın – 5 erkek), DAS-28 değerleri $3.2 \leq$ olan 28 hasta (25 kadın – 3 erkek) ise inaktif hastalık grubuna dahil edildiler.

Vaka ve kontrol grubunun KİMK'ları Toshiba Aplio 500 ile 7,5 MHz transduser kullanılarak elde edilen yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazı ile ölçüldü. Tarama sırasında karotid arterler transvers ve longitudinal düzlemlerde incelendi. KİMK ölçümü için birey supin pozisyonda yatırılıp boyun ekstansiyonda ve yüz incelenen tarafın karşısına bakar pozisyondayken sagittal planda yapıldı. KİMK, her iki ana karotis arteden bifurkasyo düzeyinin 1 cm kaudalindeki segmentten ölçüldü. Bu ölçümlerin ortalaması KİMK değeri olarak alındı. Ortalama KİMK değerlendirilirken aterosklerotik plak kalınlığı hesaplamaya katılmamıştır. Aterosklerotik plak varlığı için en azından 1,5 mm üzerinde lokalize düzensiz kalınlaşma olması şartı arandı. KİMK ölçümü, olguların hastalık durumundan ve laboratuvar parametrelerinden habersiz tek bir radyolog tarafından değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk's testi, histogram ve q-q plot grafikleri ile incelendi. Parametrik test uygulayabilmek için varsayımlardan biri olan varyansların homojenliği de Levene testi ile incelendi. Sürekli değişkenler yönünden iki grup arasında farklılık arandığında ve parametrik varsayımlar sağlandığında, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı. Parametrik varsayımlar sağlanmadığı durumda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler yönünden üç grup arasında farklılık arandığında, parametrik varsayımlar sağlandığında, Tek Yönlü Varyans Analizi sağlanmadığında Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığı Ki-Kare testi ile incelendi. Nicel değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve nitel değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için parametrik varsayım için pearson korelasyon katsayısı, parametrik olmayan için spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. P değerleri 0.05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4. BULGULAR

Çalışmamıza 60 RA tanılı hasta (52 kadın, 8 erkek; yaş ortalaması $53,9 \pm 10,7$ (min: 26, maks: 65)) vaka grubunu ve 30 sağlıklı gönüllü (24 kadın, 6 erkek; yaş ortalaması $52,7 \pm 9,05$ (min:40, maks:65)) ise kontrol grubunu oluşturacak şekilde 90 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 3' te dir.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler		n
Cinsiyet	ERKEK	14(15,6)
	KADIN	76(84,4)
Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar	DMARD	27(45)
	ANTİ TNF	6(10)
	ANTİ TNF+DMARD	12(20)
	DMARD+ KS	15(25)
Aterosklerotik plak varlığı	YOK	64(71,1)
	VAR	26(28,9)
Hastalık aktivitesi	İNAKTİF HASTALIK	32(35,6)
	AKTİF HASTALIK	28(31,1)
	KONTROL GRUBU	30(33,3)

DMARD: Hastalık modifiye edici ilaçlar, ANTİ TNF: Anti-Tümör nekrozis faktör, KS:Kortikosteroid

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri Tablo 4'tedir.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri

Değişkenler		Cinsiyet		χ^2	P
		Erkek	Kadın		
		n(%)	n(%)		
Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar	DMARD	5(62.5)	22(42.3)	2.244	0.523
	ANTİ TNF	0(0)	6(11.5)		
	ANTİ TNF+ DMARD	2(25)	10(19.2)		
	DMARD + KS	1(12.5)	14(26.9)		
Aterosklerotik plak varlığı	YOK	5(35.7)	59(77.6)	10.112	0.001
	VAR	9(64.3)	17(22.4)		
Hastalık aktivitesi	İNAKTİF HASTALIK	5(35.7)	27(35.5)	0.951	0.622
	AKTİF HASTALIK	3(21.4)	25(32.9)		
	KONTROL GRUBU	6(42.9)	24(31.6)		

DMARD: Hastalık modifiye edici ilaçlar, ANTİ TNF: Anti-Tümör nekrozis faktör, KS:Kortikosteroid
Ki-kare testi kullanıldı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar cinsiyete göre klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde kadın hastalarda daha fazla aterosklerotik plak saptandı (p: 0.001).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, laboratuvar ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması Tablo 5'tedir.

Tablo 5. Tüm hastaların yaş, laboratuvar ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup				z,t	p
	VAKA		KONTROL			
	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Yaş	53.95±10.79	56[47-64]	52.7±9.05	53.5[43-62]	0,546	0.587
ESR	31.57±20.03	30.5[14.5-42.5]	25.27±19.08	21[12-34]	1,429	0.157
CRP	8.79±11.02	4.75[1.8-10.7]	4.27±3.82	3.05[1.4-6.7]	1,918	0.055*
RF	100.67±249.75	25.05[11.45-90.75]	-	-	-	-
Anti-CCP	627.78±1162.79	141[7-500]	-	-	-	-
HDL	55.46±15.07	52.85[45-65.1]	51.35±14.19	49.4[43-60]	1,243	0.217
LDL	131.78±37.35	129.5[104.6-153.65]	137.6±35.99	135.2[114-152.6]	0,705	0.483
TG	132.16±56.63	115.85[91.5-170.7]	177.71±116.41	145.05[104-213]	2,504	0.049
Total kolesterol	190.36±34.74	188[165.8-205.95]	202.3±54.52	199[172-224.1]	1,263	0.280
KİMK	0.77±0.21	0.7[0.6-1]	0.7±0.14	0.7[0.6-0.7]	1,748	0.053
DAS-28	3.21±1.17	3.05[2.4-4.2]	-	-	-	-
HAQ	14.25±15.41	10[0-20]	-	-	-	-

CRP: C-reaktif protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, RF: Romatoid Faktör. Anti-CCP: Anti siklik sitrillenmiş peptid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG:Trigliserit, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

*: Mann Whitney U testi kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, CRP, ESR, HDL, LDL, Total kolesterol, KİMK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). TG düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubunda yüksek bulunmuştur ($p: 0.049$).

RF, Anti-CCP ile DAS-28 ve HAQ skorları RA hastalarında kullanılan laboratuvar ve değerlendirme parametreleri olduğu için yalnızca vaka grubunda değerlendirilmiştir.

Cinsiyete göre hastaların yaş, laboratuvar ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması ise Tablo 6'dadır.

Tablo 6. Cinsiyete göre hastaların yaş, laboratuvar ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Cinsiyet				z,t	p
	Erkek		Kadın			
	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]		
Yaş	55.21±9.3	56.5[47-64]	53.22±10.39	56[45.5-63]	0,669	0.506
ESR	19.21±15.41	13[7-33]	31.36±20.06	29[15-40]	2,147	0.035
CRP	7.09±7.77	5.3[1.2-9]	7.32±9.8	4.25[1.75-9.5]	0,033	0.973*
RF	240.48±523.04	71.9[9,2-112.15]	79.16±176.28	22.15[12.1-77.8]	0,370	0.712*
AntiCCP	1196.69±1578.52	397.75[7-2399]	540.25±1078.7	125.5[7-493.2]	0,711	0.477*
HDL	43.64±10.62	42.5[37-47]	56.02±14.74	52.85[46.55-65.1]	2,997	0.004
LDL	127.29±29.49	131.4[117.4-141.9]	134.9±38.05	134.25[111.15-153.9]	0,709	0.480
TG	211.41±143.97	165.55[128-216]	135.54±61.77	118.35[91.5-184.4]	3,283	0.035
Total kolesterol	187.41±38.92	184.9[160-225]	195.62±43.17	191.5[169.5-215.5]	0,662	0.509
KİMK	0.84±0.21	0.85[0.6-1]	0.73±0.18	0.7[0.6-0.8]	1,890	0.062
DAS-28	3.01±1.28	2.6[2.35-4.05]	3.24±1.17	3.2[2.4-4.2]	0,509	0.613
HAQ	6.38±8.14	3[0-12.5]	15.46±15.95	11[0-24]	1,528	0.126*

CRP: C-reaktif protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, RF: Romatoid Faktör. Anti-CCP: Anti siklik sitrüllemiş peptid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG:Trigliserit, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

*: Mann Whitney U testi kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Sedimentasyon ve HDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde kadınlarda yüksek iken (sırayla p:0.035, 0.004) ; TG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde erkeklerde daha yüksektir (p:0.035).

Vaka ve kontrol grubunun cinsiyet ve aterosklerotik plak varlığı açısından karşılaştırılması Tablo 7'dedir.

Tablo 7. Vaka ve kontrol grubunun cinsiyet ve aterosklerotik plak varlığı açısından karşılaştırılması

Değişkenler		Grup		χ^2	p
		Vaka	Kontrol		
		n(%)	n(%)		
Cinsiyet	Erkek	8(13.3)	6(20)	0.677	0.411
	Kadın	52(86.7)	24(80)		
Aterosklerotik plak varlığı	Yok	39(65)	25(83,3)	3.72	0.070
	Var	21(35)	5(16.7)		

*Ki-kare testi kullanıldı.

Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve aterosklerotik plak varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p<0.05$).

Tüm hastaların hastalık aktivite durumuna göre (inaktif hastalık, aktif hastalık ve kontrol grubu olmak üzere) laboratuvar ve klinik özellikleri Tablo 8’dedir.

Tablo 8. Tüm hastaların hastalık aktivite durumuna göre laboratuvar ve klinik özellikleri

Değişkenler	HASTALIK AKTİVİTESİ						χ^2 ,F	p
	İNAKTİF		AKTİF		KONTROL			
	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]		
Yaş	50.25±11.73	49.5 [43-62.5]	58.18±7.83	60.5 [55.5-65]	52.7±9.05	53.5 [43-62]	5,083	0.008
ESR	21.88±12.56	18 [12.5-30.5]	42.64±21.38	38.5 [31.5-55]	25.27±19.08	21 [12-34]	11,324	<0.001
CRP	4.4±3.96	2.6 [1.1-7.65]	13.81±14.08	10.25 [3.55-19.75]	4.27±3.82	3.05 [1.4-6.7]	16,29	<0.001*
RF	84.6±215	32.9 [12-72.9]	119.66±287.27	18.95 [11.45-100.8]	-	-	0,137	0.711 *
AntiCCP	610.97±949.11	141 [7-786]	646.98±1385.49	134.25 [7-416.7]	-	-	0,173	0.677 *
HDL	56.64±15.97	51.5 [46.55-67.6]	54.12±14.14	54.4 [43-62.5]	51.35±14.19	49.4 [43-60]	0,982	0.379
LDL	139.69±36.62	138.55 [117.95-156.9]	122.74±36.75	116.75 [101.5-144.95]	137.6±35.99	135.2 [114-152.6]	1,870	0.160
TG	121.96±52.75	103 [81.15-165.05]	143.81±59.58	125.3 [100.1-194.85]	177.71±116.41	145.05 [104-213]	3,678	0.029
Total kolesterol	196.65±31.72	193.2 [175.2-219.85]	183.18±37.17	178.05 [161-200.05]	202.3±54.52	199 [172-224.1]	1,564	0.215
KİMK	0.74±0.21	0.65 [0.6-0.95]	0.81±0.2	0.8 [0.6-1]	0.7±0.14	0.7 [0.6-0.7]	2,602	0.080
DAS-28	2.29±0.68	2.5 [1.8-2.8]	4.26±0.58	4.2 [3.8-4.75]	-	-	141,79	<0.001
HAQ	6.34±10.2	0.5 [0-10]	23.29±15.51	20 [11-40]	-	-	20,87	<0.001*

CRP: C-reaktif protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, RF: Romatoid Faktör. Anti-CCP: Anti sıklık sitrillenmiş peptid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG:Trigliserit, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

*: Kruskal Wallis testi kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Yaş, sedimentasyon, CRP, DAS 28 ve HAQ skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde aktif hastalık grubunda yüksek iken TG düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubunda yüksek olarak bulundu.

Vaka grubundaki hastaların aterosklerotik plak varlığına göre yaş, laboratuvar ve klinik özellikleri Tablo 9’dadır

Tablo 9. Vaka grubundaki hastaların aterosklerotik plak varlığına göre yaş, laboratuvar ve klinik özellikleri

Değişkenler	Aterosklerotik plak				z,t	p
	Yok		Var			
	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Yaş	50.36±10.04	50.5[43-57.5]	61.35±5.27	64[60-65]	5,282	<0.001
ESR	29.28±19.07	24.5[14-39]	29.92±22.01	30.5[11-43]	0,138	0.890
CRP	6.99±9.67	4.55[1.95-7.95]	8.02±9.12	3.65[1.4-10.8]	0,013	0.989*
RF	82.09±199.43	19.6[10.5-80.8]	135.18±326.37	43.6[13.5-99.2]	0,697	0.486*
AntiCCP	444.52±749.59	120.4[7-500]	968.11±1653.47	216.6[7-454]	0,768	0.442*
HDL	55.14±15.01	52.05[45,1-64.25]	51.52±14.34	49.3[41-58.6]	1,050	0.297
LDL	136.59±33.67	135.65[114.5-152.85]	126.64±43.5	122.35[89.6-146]	1,165	0.247
TG	145.99±93.12	120.25[88.5-170.25]	150.67±55.48	154.3[99.3-200.7]	0,239	0.811
Total kolestrol	199.21±43.61	191.5[172.15-223.9]	182.36±37.51	183.05[160-197.7]	1,726	0.088
KİMK	0.68±0.15	0.6[0.6-0.7]	0.91±0.18	1[0.7-1.1]	6,168	<0.001
DAS-28	3.13±1.04	3[2.5-4]	3.37±1.4	3.3[2.2-4.8]	0,757	0.452
HAQ	12.97±15.57	6[0-20]	16.62±15.19	14[4-20]	1,389	0.165*

CRP: C-reaktif protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, RF: Romatoid Faktör. Anti-CCP: Anti siklik sitrillenmiş peptid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG:Trigliserit, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

*: Mann Whitney U testi kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Aterosklerotik plak varlığı açısından vaka grubu değerlendirildiğinde, aterosklerotik plağı olan hastaların olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yaş ortalaması ve KİMK daha yüksek idi ($p < 0.001$).

Vaka grubunda KİMK ile yaş, laboratuvar parametreleri ve klinik özellikleri arasında yapılan korelasyon analizi Tablo 10'dadır.

Tablo 10. Vaka grubunda KİMK için yapılan korelasyon analizi

	Yaş	ESR	CRP	RF	AntiCCP	HDL	LDL	TG	Total kolesterol	KİMK	DAS-28	HAQ	
KİMK	r	0.666*	0.024	0.103	0.058	-0.011	-0.089	0.020	0.316*	-0.042	1	0.127	0.077
	p	0.001	0.854	0.436	0.661	0.931	0.501	0.882	0.014	0.751		0.334	0.559
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60

CRP: C-reaktif protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, RF: Romatoid Faktör. Anti-CCP: Anti siklik sitrillenmiş peptid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG:Trigliserit, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

* Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

KİMK ile yaş ve TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (yaş için r: 0.666, p: 0.001; TG için r: 0.316, p: 0.014)

Kontrol grubunda KİMK ile yaş, laboratuvar parametreleri ve klinik özellikleri arasında yapılan korelasyon analizi Tablo 11'dedir.

Tablo 11. Kontrol grubunda KİMK için yapılan korelasyon analizi

	Yaş	ESR	CRP	RF	AntiCCP	HDL	LDL	TG	Total kolesterol	KİMK	DAS-28	HAQ
KİMK	r	0.469*	-	-	-	-	-	-	-0.201	1	-	-
	p	0.009	0.525	0.440	-	-	0.752	0.106	0.690	0.287	-	-
	n	30	30	30	0	0	30	30	30	30	0	0

CRP: C-reaktif protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, RF: Romatoid Faktör. Anti-CCP: Anti siklik sitrillenmiş peptid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG:Trigliserit, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, DAS-28: Hastalık Aktivite Skoru, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi,

Kontrol grubu için yapılan korelasyon analizinde ise KİMK ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r: 0.469, p:0.009).

5.TARTIŞMA

RA artmış erken ateroskleroz ve dolayısıyla kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [145]. Böylece RA'lı hastalarda, genel popülasyona kıyasla MI daha fazla görülmektedir [146]. Son zamanlardaki önemli bulgu, RA hastalarının RA olmayan hastalarla karşılaştırıldığında kalp yetmezliği prevalansının artmasıdır [147].

RA'lı hastalarda kısalmış yaşam süresinin en önemli nedeni KVH'dır. RA'lı hastalarda akut MI riski sağlıklı insanlara göre 2-3 kat, konjestif kalp yetersizliği riskinde 2 kat, ani kardiyak ölüm riskinde 2 kat ve strok riskinde de 1.7 kat artış söz konusudur. Bu hastalarda kardiyovasküler riskteki artışın hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [148]. Ancak kronik sistemik inflamasyonla seyreden RA'da ateroskleroz gelişiminde yaş, cinsiyet, sigara, DM, hiperlipidemi, HT, sedanter yaşam ve aile hikâyesi gibi bilinen risk faktörlerinden farklı bir mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir [149].

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile karotis arter duvarının değerlendirilmesi girişimsel işlem gerektirmemektedir ve diğer aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde KİMK artışının KVH riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [141, 150].

Artan KİMK ile ortaya çıkan subklinik aterosklerozun varlığı kontrol grubuna kıyasla RA hastalarında tanımlanmıştır [118,151-155]. Bazı çalışmalar ise, KİMK'nın RA hastalarında ve kontrol deneklerinde anlamlı farklı olmadığını göstermiştir [156-158]. Biz de çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında KİMK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Ambrosino ve ark. kontrollere kıyasla RA'da KİMK çalışmaları üzerine yaptıkları metanalizde 59 sonuç bildirmiştir. Tüm çalışmalarda hastalık aktivitesi hakkında bilgi bulunmamakla birlikte, hastalık aktivitesi rapor eden bu çalışmaların ortalama DAS-28'i 2.6 ile 6.2 arasında değişmektedir. Bu 59 çalışmadan 51'i RA hastalarında kontrollere kıyasla KİMK 'nın arttığını bildirmişlerdir [159]. İki çalışmada DAS-28 seviyeleri 3 altında bildirilmiş ve RA'da KİMK'daki kontrollere kıyasla anlamlı farklılık saptanmamıştır [160]. Ambrosino tarafından yapılan aynı

meta-analiz, daha yüksek bir inflamatuvar durum ve hastalık aktivitesi ile (DAS-28, CRP, ESR) artan KİMK ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili olduğunu göstermiştir [159].

Çalışmamızda kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında, ortalama maksimum KİMK 'da, KİMK'nı potansiyel olarak etkileyen klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden yaş, TG ve aterosklerotik plak varlığı ile KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.001 ve 0.014). Hastalık aktivitesini gösteren ESR, CRP, RF, Ant,-CCP ve fonksiyonel HAQ skoru ile KİMK arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalık aktivitesi ile ESR, CRP, TG, DAS-28 ve HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda düşük hastalık aktivitesi olan RA hastaları ile orta veya yüksek hastalık aktivitesi olan RA hastalarını KİMK açısından karşılaştırdığımızda, KİMK'da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu kısmen orta ile yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların küçük bir örnekleme sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Beklendiği gibi, bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olan yaş ve karotis plağının varlığı ile KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Ateroskleroz, inflamatuvar bir hastalıktır ve aterosklerotik plak ile romatoid sinovitin inflamatuvar ve immünolojik mekanizma arasında çarpıcı paralellikler vardır. Ortak etkilenen dokulardaki patojenik özellikler arasında, sitokinler büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve T-hücrelerinin bir infiltratı dahil, inflamatuvar araçları salgılayan aktif makrofajlar yer alır. RA ve ateroskleroz, yüksek seviyelerde CRP, serum amiloid A, ESR, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ile ilişkilidir [161].

Aterosklerozda temel bir patojenik mekanizma olarak inflamasyonun rolü birçok çalışma ile gösterilmiştir [162]. T hücreleri, sistemik endotel aktivasyonu ve dolaşımdaki bağışıklık kompleksi gibi immünolojik hastalık mekanizmaları, RA hastalarında kardiyovasküler komorbiditelerin gelişiminde rol oynayabilir [163]. RA'da sistemik inflamasyonun eşzamanlı olarak fiziksel fonksiyon üzerinde yüksek bir etkiye sahip olduğu ve bağımsız olarak ateroskleroz riskini arttırdığı görülmektedir [117, 160, 164]. Birçok çalışma KİMK ile immünolojik (Anti-CCP) ve inflamatuvar (ESR, CRP) parametreleri ile ilişkili olduğunu göstermesine rağmen bu ilişkiyi göstermeyen çalışmalar da mevcuttur [128, 129, 165].

Bizim çalışmamızda da mevcut sonuçlar RA'lı hastalarda KİMK'nın hastalığın immünolojik (Anti-CCP) ve inflamatuvar (ESR, CRP) parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmaların farklı sonuçları, örneklem büyüklükleri, çalışmaların kesitsel olması ve hastalık süresinin değerlendirmeye katılmaması nedeniyle meydana gelmiş olabilir.

Chung ve arkadaşları, Mahajan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, RA hastalarında KİMK artışı ile anlamlı şekilde ilişkili dislipidemi bulmamıştır [166, 167]. Bu çalışmaların aksine Jonsson ve ark. ile Roma ve ark. yaptığı çalışmalarda KİMK ile dislipidemi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [168, 169]. Bizim çalışmamızda TG düzeyi ile KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0.01).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle yaş eşleştirilmiş gruplarda karotis intima media kalınlığında artışın aterosklerotik plak insidansı ile korele olduğunu gösterilmiştir [118, 162, 167, 168]. Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda aterosklerotik plak varlığı ile KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0.001). Yapılan bir çalışmada aterosklerotik plak varlığının kardiyovasküler olayları öngermeye KİMK'dan daha güvenilir bir belirleyici olduğu belirlenmiştir [170].

Salmon ve arkadaşlarının 98 RA'lı hasta ile yaptığı kesitsel bir çalışmada, karotis arterlerde aterosklerotik plakların varlığının kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir [171]. Aynı sonuç benzer şekilde Stamatelopoulos ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir [172]. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan bir başka çalışma ile RA'lı hastalar ile KİMK ve karotis aterosklerotik plaklarında kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmamıştır [156]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında aterosklerotik plak varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

RA'de, yapılan çalışmalarda kortikosteroid tedavisinin yanı sıra MTX tedavisi ile KİMK açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır [151, 173]. Ancak, başka bir çalışmada, MTX tedavisinden sonra KİMK'da azalma bildirilmesine rağmen glukokortikoid veya biyolojik tedavi ile bağlantılı böyle bir sonuç saptanmamıştır [174].

Erken RA tanısı alan hastalar ile bir yapılan bir çalışmada, MTX tedavisinden sonra KİMK'da belirgin bir azalma gözlenmiştir [153]. Son zamanlarda,

DMARD'larla tedavinin, daha yüksek adiponektin konsantrasyonları ile tahmin edilen ve HDL kolesterol düzeyleri ile pozitif korele olduğu olumlu bir KVH profili ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [175]. Çalışmamızda KİMK ile DMARD tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız ile aynı sonucu bulunan birçok yayın mevcuttur [151, 176-179]. Bu konudaki çalışmaların çelişkili sonuçlarının sebebi tedavi süresinin analiz edilmemesi ve hastalık aktivite yükü ile ilişkili olabilir.

TNF- α RA'nın patogenezinde anahtardır [180]. Teorik olarak anti-TNF- α , inflamasyonu azaltarak, KVH'in yükünü azaltacaktır. Bunu esas alarak, infliximab, etanersept, adalimumab gibi anti-TNF- α kullanan bazı çalışmalar RA hastalarında kardiyoprotektiviteyi değerlendirmişlerdir. Dixon ve arkadaşları tarafından yapılan bir prospektif gözlem çalışmasında, RA'de anti-TNF- α tedavisine yanıt veren hastaların yanıt vermeyenlerle karşılaştırıldığında (n = 5877) daha düşük MI riskine sahip olduğu gözlenmiştir [181]. Aksine, son zamanlarda yapılan bir kohort çalışmasında anti-TNF- α ile tedavi edilen (n = 6000), RA tanılı hastalarda anti-TNF tedavisine yanıtla ilgili olmaksızın AKS riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Bu durum çalışmada ve bu hastalık yükündeki farklılıklar ile açıklanmıştır [182].

Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, infliximab tedavisinin, RA'lı hastalarda nabız dalga hızı (PWV) ölçülerek değerlendirilen arteriyel sertliğin iyileşmesi ile ilişkili olduğu, KİMK ve karotis arter aterosklerotik plağı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir [183]. Ayrıca, 1 yıllık anti-TNF tedavisinin, inflamatuvar artropatili hastalarda hem PWV hem de KİMK'yı azalttığı gösterilmiştir [184]. Ancak başka bir çalışmada anti-TNF- α tedavisi ile sinovitte inflamatuvar belirteçlerde anlamlı düşüşe rağmen arteriyel sertlikte anlamlı iyileşme olmadığı saptanmıştır [185].

Anti-romatizmal tedavinin geçmişte kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan aktif RA tanılı 51 hastada mikrovasküler endotel üzerine etkisi Galarraga tarafından değerlendirilmiştir [186]. Galarraga çalışmasında biyolojik ajan veya metotreksat tedavisi ile tedaviden sonra hem endotel bağımlı hem de endotel bağımsız yanıtların anlamlı olarak iyileşmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, antiromatizmal tedaviye yanıt veren hastalar, hem endotele bağımlı hem de bağımsız

yanıtlarda anlamlı düzelme göstermiştir. Bu çalışma eklem hasarı ve sakatlığına ek olarak RA hastalık aktivitesinin sıkı ve agresif kontrolünün KVH gelişiminden koruyabileceğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda, anti-TNF tedavi ile KİMK arasında istatistikel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç çalışmamızın kesitsel bir çalışma olmasından, hastalık ve tedavi süresinin analiz edilmemesinden ya da hastaların kullandığı antiromatizmal dışı ilaçların değerlendirmeye alınmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, kesitsel olmasıydı. MI, serebrovasküler hastalık gibi klinik olayları değerlendirilmesi için bu hastaların bir süre boyunca takip edilmesi gerekebilir. Aynı zamanda hastalık ve tedavi süresinin değerlendirmeye alınmaması ve ilaçların aterosklerozun önlenmesi üzerindeki etkisinin yorumlanamaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Nispeten düşük hastalık aktivitesine sahip olan RA' lı hastaları içeren bu çalışmamızda sonuç olarak, kontrollere kıyasla KİMK artmamasına rağmen; KİMK, yaş ve TG düzeyi ile pozitif kolerasyon göstermiştir.

Günümüzde RA'da artmış kardiyovasküler mortalite riski olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca ateroskleroz ve RA'nın güçlü ilişkileri RA'da ekstra-artiküler bir tezahür olarak kabul edilir. RA'da inflamasyon kontrolünde ilerleme kaydedilmekteyse de, kardiyovasküler tedavi sorunu hala çözülememiştir.

Romatoid artritte prematüre aterosklerozun patogenezi muhtemelen çok faktörlüdür ve geleneksel risk faktörleri ile tamamen açıklanamaz. KİMK ölçümü, subklinik aterosklerozu tespit etmek için güvenli, ucuz ve tekrarlanabilir bir strateji olarak önerilmektedir.

RA'da kardiyovasküler riskin azaltılması, inflamatuvar durumun kontrol edilmesi ve geleneksel risk faktörlerinin tedavisinin hastalığın şiddetini iyileştirmek için yararlı olduğu mevcut verilerle önerilmektedir. Ayrıca EULAR, kardiyovasküler sistemdeki komplikasyonları azaltmak için RA hastalarını KVH ile ilgili geleneksel risk faktörleri açısından izlemenin önemli olduğunu ileri sürmüştür.

Elimizdeki verilerle RA'da kardiyovasküler komplikasyonların mortalitede birincil öneme sahip olduğu açıktır. Bu nedenle RA'nın kardiyovasküler tutulumu, risk faktörleri tüm hastalarda değerlendirilmeli ve ultrasonografi ile KİMK ölçümü aterosklerozu öngermesinde etkinliği nedeniyle RA'lı hastalarda uygulanmalıdır.

RA'da kardiyovasküler hastalık önleme kardiyovasküler risk faktörlerinin taranması ve yönetimi, RA hastalık aktivitesinin etkin ve sürekli kontrolü, yüksek bir şüphe indeksi ve şüpheli kardiyakların hızlı araştırılmasını içeren kombine bir yaklaşım gerektirir. RA'lı hastalarda altta yatan hastalık sürecinin tedavisi, yani aterosklerozun önlenmesi akut komplikasyonları eşzamanlı olarak önlemede büyük bir fırsat sunmaktadır. Gelecekteki büyük randomize çalışmalar aterosklerozda RA'ya bağlı mekanizmalara dair derin bilgiler elde edilip RA'nın kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde terapötik seçeneği ele almak ve tanımlamak için önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Jacobson, D.L. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clinical immunology and immunopathology* 1997; 84: 223-243.
2. Singh H. Correlation of intima-media thickness (as a marker of atherosclerosis) with activity and duration of rheumatoid arthritis using carotid ultrasound. *J Indian Acad Clin Med* 2011; 12: 15-20.
3. Meune C. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009; 48: 1309-1313.
4. Tanrıverdi B, Ş. Savaş Tetik, Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri *Marmara Pharmaceutical Journal* 2017; 21: 1-9.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2012; 32: 2045-2051.
6. Rothwell P, S. Gutnikov, C. Warlow. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003; 34: 514-523.
7. Misra A, L. Khurana. The metabolic syndrome in South Asians: epidemiology, determinants, and prevention. *Metabolic syndrome and related disorders* 2009; 7: 497-514.
8. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ ve ark. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2005; 52: 402-411.
9. Symmons D. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2002; 16: 707-722.
10. ED H. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Textbook of Rheumatology* 1993: 74.
11. Hall G. Rheumatoid arthritis and oestrogens. *Rheumatology in Europe*, 1995: 209-11.
12. Cutolo M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 126.
13. Beyazova Mehmet. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2016: 11.
14. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J ve ark. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *The Journal of rheumatology* 1986; 13: 899-902.
15. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS ve ark. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2000; 43: 30-37.
16. De Vries, N, H Tijssen, Van Riel ve ark. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at position 67 to 74 of the HLA-DRB1 molecule. in *Arthritis Research & Therapy* 2002.

17. Svendsen, A.J, Junker P, Housen G ve ark. Incidence of chronic persistent rheumatoid arthritis and the impact of smoking: a historical twin cohort study. *Arthritis care & research* 2017; 69: 616-624.
18. Zeng P, Chen Z, Klareskog ve ark. Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Annals of the rheumatic diseases* 2018; 77: 1238-1241.
19. Bernatsky S, Smargiassi A, Joseph L ve ark. Industrial air emissions, and proximity to major industrial emitters, are associated with anti-citrullinated protein antibodies. *Environmental research* 2017; 157: 60-63.
20. Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S ve ark. Cross-sectional evaluation of periodontal status and microbiologic and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 2017; 88: 368-379.
21. Azzi L, Rania S, Vinci R ve ark. Periodontal microbioma and rheumatoid arthritis: The role of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2017; 31: 97-103.
22. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J ve arkadaşları Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nature Reviews Rheumatology* 2016; 12: 335.
23. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine reviews* 2007; 28: 521-574.
24. Bengtsson C, Susan Malspeis, Jeffrey A. Sparks ve ark. post-menopausal Factors and the Risk of Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis Phenotypes: Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66: 1261-1262.
25. Chen Q, Jin Z, Xiang C ve ark. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *International journal of rheumatic diseases* 2014; 17: 725-737.
26. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E ve ark. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scandinavian journal of rheumatology* 2010; 39: 454-460.
27. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L ve ark. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 449-57.
28. Christine A. Peschken, David b. Robinson, Carol a. Hitchonet ve ark. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *The Journal of rheumatology* 2012; 39: 2253-2260.
29. Katherine A. Guthrie, Carin E. Dugowson, Lynda F. Voigt ve ark. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 1842-1848.
30. Karlson E.W, Mandl LA, Hankinson SE ve ark. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis?: Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 3458-3467.

31. Silman A, A. Kay, P. Brennan ve ark. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1992; 35: 152-155.
32. Cutolo M, Serio B, Villaggio B ve ark. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 966: 131-142.
33. Schmidt M, Claudia Weidler, Heidrun Naumann ve ark. Androgen conversion in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synoviocytes—androstenedione and testosterone inhibit estrogen formation and favor production of more potent 5 α -reduced androgens. *Arthritis research & therapy* 2005; 7: 938.
34. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA ve ark. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clinical rheumatology* 2016; 35: 2983-2987.
35. Alfonse T. Masi, Kevin B. Elmore, Azeem A Rehman ve ark. Lower serum androstenedione levels in pre-rheumatoid arthritis versus normal control women: correlations with lower serum cortisol levels. *Autoimmune diseases* 2013; 30: 13.
36. Firestein G. S, N.J. Zvaifler. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. ii. low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that γ gm-interferon is not the primary macrophage activating factor. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1987; 30: 864-871.
37. Smolen JS, G. Steiner. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Drug discovery*, 2003; 2: 473.
38. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M ve ark. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2007; 370: 1861-1874.
39. Plenge RM. Rheumatoid arthritis genetics: 2009 update. *Current rheumatology reports* 2009; 11: 351-356.
40. Shahrara S, QiQuan Huang, Arthur M Mandelin ve ark. TH-17 cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2008; 10: 93.
41. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G ve ark. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochemical journal* 1998; 334: 297-314.
42. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 2009; 49: 15-24.
43. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-1508.
44. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Osteoclasts Arthritis research & therapy* 2007; 9: 203.
45. Paleolog E M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 S: 81-90.
46. Panichi V, Massimiliano Milliori, Stefaona De Pietro ve ark. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney International* 2000; 58: 96-103.
47. Hochberg MC, Johnston SS, John AK ve ark. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Current medical research and opinion* 2008; 24: 469-480.

48. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent C. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *The Journal of rheumatology* 2008; 35: 380-386.
49. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V ve ark. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation* 2004; 113: 271-1276.
50. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-788.
51. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B ve ark. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Internal medicine* 2009; 48: 421-426.
52. Del Rincón, Williams K, Stern MP ve ark High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2001; 44: 2737-2745.
53. Sattar N, David W. Mccarey, Hilary Capell ve ark. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108(24): 2957-2963.
54. Choy E, N. Sattar. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68: 460-469.
55. Ridker P.M, Rifai N, Stampfer MJ ve ark. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
56. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW ve ark. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2006; 54(10): 3104-3112.
57. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A ve ark. Impaired skeletal development in interleukin-6–transgenic mice: A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2006; 54: 3551-3563.
58. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M ve ark. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005; 53(5): 697-702.
59. A.M.M. Eijsbouts, F.H.J. van den Hoogen, R.F.J.M. Laan ve ark. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 658-64.
60. Chrousos GP. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine* 1995; 33: 1351-1363.
61. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G ve ark. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology* 1998; 27: 18-S24.
62. Gulati M, Farah Z, Mouyis M ve ark. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2018; 46(4): 211-215.

63. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H ve ark. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology (Oxford, England)* 1999; 38: 499-503.
64. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM ve ark. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. The Journal of rheumatology* 1998; 25: 2324-2330.
65. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ ve ark. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 2569-2581.
66. Mallya RK, de Beer FC, Berry H ve ark. Correlation between serum CRP levels and disease activity in Rheumatoid arthritis. *Kowsar Med* 2004; 9: 208-20.
67. Heidari B, Heidari P, Tayebi M.E ve ark. The value of changes in CRP and ESR for predicting treatment response in rheumatoid arthritis. *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10: 23-28.
68. Firestein G. Rheumatoid arthritis: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN (Ed.). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2005; 72: 1037-1047.
69. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME ve ark. in *Rheumatology*. , S.A. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (Ed.) New York: Mosby 2003: 753-937.
70. Heidari B, Firouzjahi A, Heidari P ve ark. The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med* 2009; 29(6): 467-70.
71. Heidari, B, Abedi H, Firouzjahi A ve ark. Diagnostic value of synovial fluid anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2010; 30: 1465-1470.
72. Farrant J, O'Connor P, Grainger A ve ark. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. *Skeletal radiology* 2007; 3: 269-279.
73. Richard J. Wakefield, Wayne W. Gibbon, Philip G. Conaghan ve ark. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43: 2762-2770.
74. Tamai M, Kavakami A, Uetani M ve ark. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2009; 61: 772-778.
75. Graudal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis: association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins. *Scand J Rheumatol Suppl* 2004; 118: 1-38.
76. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K ve ark. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216: 569-575.

77. Goupille P, Roulot B, Akoka S ve ark. Magnetic resonance imaging: a valuable method for the detection of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2001; 28: 35-40.
78. Çefle A, Keser G, Terzioğlu E ve ark. Romaotid Artrit Ulusal Tedavi Önerileri. *Ulusal Romatoloji Dergisi* 2018;10 :81–84.
79. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C ve ark. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 29-33.
80. Goodson N, Marks J , Lunt M ve ark. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64: 1595-1601.
81. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J ve ark. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2009; 49: 295-307.
82. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J ve ark. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010.; 50: 518-531.
83. Onat A, Karakoyun S, Akbaş T ve ark. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. *TEKHARF çalışması*. 2015; 43: 326–332
84. Bacon P, Stevens RJ, Carruthers DM ve ark. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews* 2002; 1: 338-347.
85. Ölümler T.H.K.K., Türkiye Kalp Raporu. 6. Baskı Ankara: Yenilik Basımevi, 2000:11-15.
86. Üstünsoy S. Hiperkolesterolemi ile oluşabilecek oksidatif stresin ve monosit CD36 reseptör ekspresyonunun ateroskleroz riski açısından değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya bölümü, 2012.
87. Yılmaz G. Atorvastatin kullanan dislipidemi hastalarında tedavi öncesi ve 3 ay sonrası serum Paraoksonaz-1 ve okside LDL düzeyleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Taksim eğitim ve araştırma Hastanesi, 2008.
88. Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi), İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.
89. Yalın, T, Mete K. Endotel Disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011; 4: 152-7.
90. Erol,Ç, Kozan Ö, Sansoy V. Klinik kardiyoloji. 2. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2004; 3: 9-15.
91. Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *The Journal of pathology* 2000; 190: 244-254.
92. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995; 91: 2844-2850.
93. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *Journal of experimental and clinical medicine* 2011; 29: 101-106.
94. Gauthier T.W, Scalia R, Murohara T ve ark. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of

- hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1995; 15: 1652-1659.
95. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
 96. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF ve ark. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 13750-13755.
 97. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O ve ark. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 205-222.
 98. Libby, P, Mann D, Zipes D ve ark. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2007:2000-2010
 99. Fuster V, Z.A. Fayad, Badimon J.J. Acute coronary syndromes: biology. *The Lancet*, 1999; 353: 5-9.
 100. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007; 65: 140-146.
 101. O'Keefe JH, Gheewala N.M, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 249-255.
 102. Smith JD , E Trogan, M Ginsberg ve ark. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995; 92: 8264-8268.
 103. Abbas MA, Guenther A, Galantucci S ve ark. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *The open neurology journal*, 2008; 2: 20
 104. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M., Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell and tissue research* 2009; 335: 191.
 105. Rizzo, M, Corrada E, Coppola D ve ark. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coronary artery disease* 2009; 20: 15-20.
 106. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ ve ark. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England journal of medicine* 1997; 336: 973-979.
 107. Cannon CP. Braunwald E, McCabe CH ve ark. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
 108. Hansson, GK, Libby P, Schönbeck U ve ark. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research* 2002; 91: 281-291.
 109. Gordon, S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002; 111: 927-930.
 110. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876-90.
 111. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 61-69.

112. Halvorsen, B., et al., Atherosclerotic plaque stability—what determines the fate of a plaque? *Progress in cardiovascular diseases*, 2008. 51(3): p. 183-194.
113. van Sijl, A.M., et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011. Elsevier.
114. Howard, G, Otterdal K, Dahl TB ve ark. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Jama* 1998; 279: 119-124.
115. Mirjafari H, Al-Husain A, Bruce IN. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Current opinion in lipidology* 2011; 22: 296-301.
116. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M ve ark. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2005; 52: 2293-2299.
117. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY ve ark. Rheumatoid arthritis. *Circulation Journal* 2009; 736: 977-985.
118. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A ve ark. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003; 82: 407-413.
119. Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M ve ark. Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; 26: 1687-1688.
120. Liang, J, Zheng Z, Wang M ve ark. Myeloperoxidase (MPO) and interleukin-17 (IL-17) plasma levels are increased in patients with acute coronary syndromes. *Journal of International Medical Research* 2009; 37: 862-866.
121. Marder W, Shokoufeh K, Myles JD ve ark. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70: 1550-1555.
122. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G ve ark. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators of inflammation* 2012; 8
123. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Natur*, 2011; 473: 317.
124. Tabas I, Williams K J, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007; 16: 1832-1844.
125. López-Mejías R, González-Juanatey C, García-Bermúdez M ve ark. The lp13. 3 genomic region-rs599839-is associated with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2012; 14: 42.
126. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A ve ark. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine* 2003; 114: 647-652.
127. Wada Y, Kuroda T, Murasawa A ve ark. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2005; 23: 482.

128. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y ve ark. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67: 724-725.
129. Frostegård J. Low level natural antibodies against phosphorylcholine: a novel risk marker and potential mechanism in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Clinical immunology* 2010; 134: 47-54.
130. Atzeni F, Turiel M, Caporali R ve ark. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews* 2010; 9: 835-839.
131. Chighizola C, Schioppo T, Ingegnoli F ve ark. Potential effect of anti-inflammatory treatment on reducing the cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Current vascular pharmacology* 2012; 10(5): 639-646.
132. Metzner J, Popp L, Marian C ve ark. The effects of COX-2 selective and non-selective NSAIDs on the initiation and progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Journal of Molecular Medicine* 2007; 85: 623-633.
133. Morrison E, Capell HA. Corticosteroids in the management of early and established rheumatoid disease 2006; 45: 1058-1061
134. Andrews R.C, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical science* 1999; 96: 513-523.
135. Hafström I, Rohani M, Deneberg S ve ark. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis--a randomized study. *The Journal of rheumatology* 2007; 34: 1810-1816.
136. Conroy R, Sans S, Fitzgerald AP ve ark. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*, 2003; 24: 987-1003.
137. Dalkılıç E, Coşkun BN. Romatoid artritte kardiyovasküler risk ve risk yönetimi. *RAED Journal/RAED Dergisi* 2015; 7: 47-52
138. Patel S, Bhatt K, Patel A ve ark. A study of carotid Intimomedial thickness as a primary marker of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. in *International Cardiovascular Forum Journal* 2017; 9: 31-35
139. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR ve ark. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *American journal of epidemiology* 1997; 146: 483-494.
140. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ ve ark. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
141. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA ve ark. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 14-22.
142. Goodyear MDE, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The Declaration of Helsinki. *BMJ* 2007; 335: 624-625.
143. Fries JF, Spitz P, Kraines RG ve ark. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1980; 23: 137-145.

144. Singh H, Kumar H, Handa R ve ark. Use of clinical disease activity index score for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients: an Indian experience *Arthritis* 2011; 2011: 146398.
145. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT ve ark. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clinical rheumatology* 2001; 20: 123-127.
146. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV ve ark. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33: 2167-2172.
147. Davis III JM, Roger VL, Crowson CS ve ark. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(9): 2603-2611.
148. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology, in *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology* 1997; 32: 394–395
149. Tak R, Savaş S. Romatoid Artrit’li Hastalarda Serum Neopterin Düzeyi Ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki. Uzmanlık tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabiliasyon bölümü, 2006
150. Homma S, Hirose N, İshida N ve ark. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians 2001; 32: 830-833.
151. Kumeda Y, Inaba M, Goto H ve ark. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2002; 46: 1489-1497.
152. Roman MJ, Moeller E, Davis A ve ark. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 249-56.
153. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI ve ark. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. in *Seminars in arthritis and rheumatism* 2008; 38: 13-19
154. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH ve ark. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis research & therapy* 2007; 9: 16.
155. Pieringer H, Schumacher S, Stuby U ve ark. Augmentation index and large-artery remodeling in patients with longstanding rheumatoid arthritis compared with healthy controls. in *Seminars in arthritis and rheumatism* 2009; 39: 163-169.
156. Del Rincon, Williams K, Stern MP ve ark. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2003; 48: 1833-1840.
157. Pereira I, Laurindo I, Burlingme R ve ark. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 416-421.
158. van Zeben D, van Zeben D, Klopve B ve ark. Association of cardiovascular risk factors with carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis with low disease activity compared to controls: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10

159. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A ve ark. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Thrombosis and Haemostasis* 2015.; 113: 916-930.
160. Ristić GG, Lepić T, Glisić B ve ark. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology* 2010; 49: 1076-1081.
161. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine* 1999; 340: 115-126.
162. Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW ve ark. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 3413-3423.
163. Turesson C, Englund P, Jacobsson LT ve ark. Increased endothelial expression of HLA-DQ and interleukin 1 α in extra-articular rheumatoid arthritis. Results from immunohistochemical studies of skeletal muscle. *Rheumatology* 2001; 40(12): 1346-1354.
164. Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA ve ark. Factors associated with disability in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 215-218.
165. Galarza-Delgado DA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA ve ark. Carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid nodules. *Reumatol Clin* 2013; 9: 136-141.
166. Chung CP, Oeser A, Raggi P ve ark. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2005; 52: 3045-3053.
167. Mahajan V, Handa R, Kumar U ve ark. Assessment of atherosclerosis by carotid intimomedial thickness in patients with rheumatoid arthritis. *JAPI*, 2008; 56: 90.
168. Jonsson SW, Backman C, Johnson O ve ark. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2001; 28: 2597-2602.
169. Roman MJ, Moeller E, Davis A ve ark. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine* 2006; 144: 249-256.
170. Belcaro G, Nicolaidis NA, Ramaswami G ve ark. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-387.
171. Salmon JE, M.J. Roman. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine* 2008; 121: 3-8.
172. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM ve ark. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2009; 29: 1702-1708.
173. Ferrante A, Ciccina F, Giardina A ve ark. Long-term anti-tumour necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2009; 30: 193-198.

174. Wällberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapää-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scandinavian journal of rheumatology* 2004; 33: 373-379.
175. Cansu, B, Cansu DU, Kaşifoğlu T ve ark. Disease-modifying antirheumatic drugs increase serum adiponectin levels in patients with rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011; 17: 14-17.
176. Park Y.B, Ahn CW, Choi HK ve ark. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2002; 46: 1714-1719.
177. Grover S, Sinha RP, Singh U ve ark. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. *The Journal of rheumatology* 2006; 33: 244-247.
178. Daza L, Aguirre M, Jimenez M ve ark. Common carotid intima-media thickness and von Willebrand factor serum levels in rheumatoid arthritis female patients without cardiovascular risk factors. *Clinical rheumatology* 2007; 26: 533-537.
179. Gerli R, Sherer Y, Vaudo G ve ark. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1051: 281-290.
180. Feldmann M, Williams R, Brennan F ve ark. The transfer of a laboratory based hypothesis to a clinically useful therapy: the development of anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004; 18: 59-80.
181. Dixon WG, , Watson KD, Lunt M ve ark. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2905-2912.
182. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L ve ark. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 42-52.
183. Wong M, Oakley SP Young ve ark. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009, 68: 1277-1284.
184. Angel K, Provan S, Fagerhol K. ve ark. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *American journal of hypertension* 2012; 25: 644-650.
185. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1428-1432.
186. Galarraga B, Belch J, Pullar T ve ark. Clinical improvement in rheumatoid arthritis is associated with healthier microvascular function in patients who respond to antirheumatic therapy. *The Journal of rheumatology* 2010; 37: 521-528

8. EKLER

Ek 1: Çalışma değerlendirme formu

ADI SOYADI

ROMATOİD ARTRİT

YAŞ

CİNSİYET

TOTAL KOLESTEROL

ANTİ –TNF

DMARD

KORTİKOSTEROİD

HAQ

DAS28

RADYOLOJİ

PLAK

KİMK

GLUKOZ

AST

ALT

KREATİN

HDL

LDL

TRİGLİSERİT

TOTAL

KOLESTEROL

RF

ANTİ-CCP

CRP

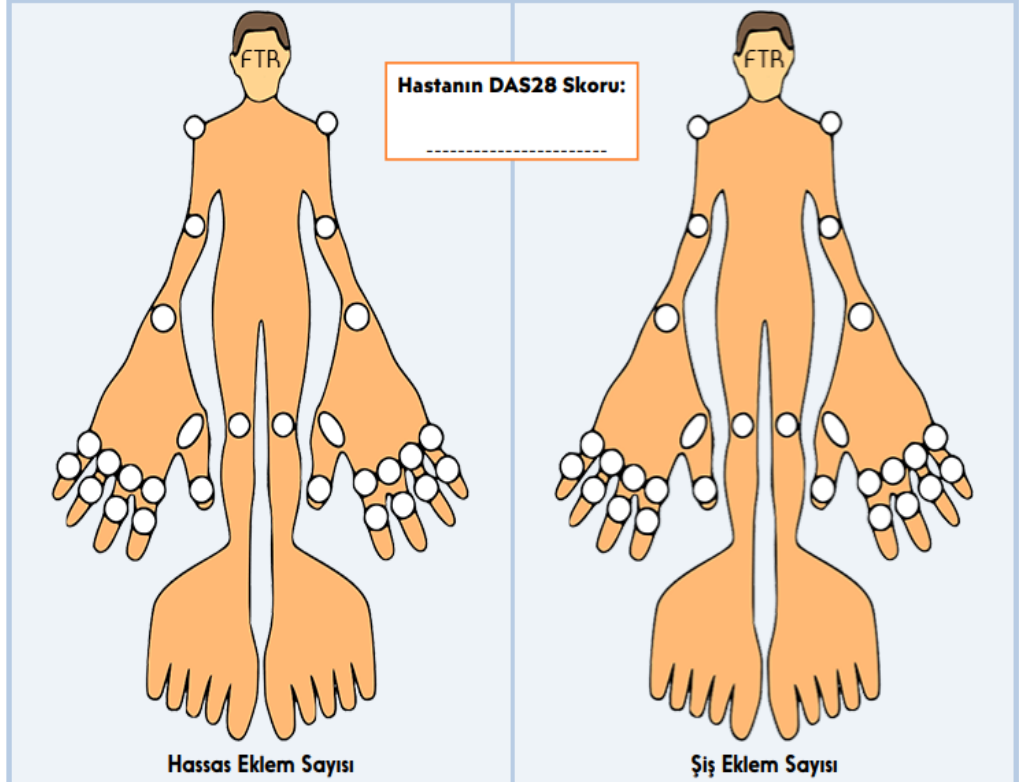
SEDİMENTASYON

Ek 2: Hastalık Aktivite Skoru

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

			
Hastanın DAS28 Skoru: _____			
Hassas Eklem Sayısı			
Şiş Eklem Sayısı			
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı; 0 - 9,4)			
Şiş Eklem Sayısı: ŞES28			
Hassas Eklem Sayısı: HES28			
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH			
Global VAS (genel sağlık değerlendirmesi): VAS			
DAS28 = (0,56 × √HES28) + (0,28 × √ŞES28) + (0,70 × ln ESH) + (0,014 × VAS)			
Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2	Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1

Ek 3: Sağlık Değerlendirme Anketi

Sağlık Değerlendirme Anketi

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

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

	Rahatça Yapıyorum	Biraz Zorlanarak Yapıyorum	Çok zor Yapıyorum	Hiç Yapamıyorum
Giyinip Kuşanma				
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dâhil, kendiniz giyinebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yürüme				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulanabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Not: Yardımcı bir cihaz kullanılıyorsa puan en az 1, bir kişinin yardımı gerekiyorsa puan en az 2, hem cihaz hem de bir kişi yardımı gerekiyorsa da puan 3 olarak işaretlenmelidir. Toplam skor en fazla 60 olabilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu gösterir.