

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ OLGULARA EŞLİK EDEN
PSİKİYATRİK, KALP VE TİROİD FONKSİYON
BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah ÖZTÜRK

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Ahmet IŞIK

ELAZIĞ 2006

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER _____

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

**Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Doç. Dr. Ahmet IŞIK _____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

Kızım Naz' ıma

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve öğretileri nedeniyle yetişmemde emeği bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca gerek rotasyon görevleri gerekse dolaylı yollarla eğitimime katkı yapan diğer anabilim dallarındaki öğretim üyelerine ve tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin çalışma safhasında yardımcı olan Psikiyatri AD. Başkanı Doç. Dr. Murad ATMACA, Kardiyoloji AD. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Iğın KARACA, Uzm. Dr. Necati DAĞLI ve Dr. Osman MERMİ'ye sabırlı ve özverili desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Romatoloji bilim dalı alanına ilgimin artmasına ve bu tezin her aşamasında büyük katkıları nedeniyle Doç. Dr. Ahmet IŞIK, Dr. Süleyman Serdar KOCA ve Dr. Ahmet YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Son olarak uzmanlık eğitimimin başından bitimine kadar beni her konuda destekleyen sevgili eşim Ebru ÖZTÜRK ve aileme teşekkür ederim.

Abdullah Öztürk

I. ÖZET.....	1
II ABSTRACT.....	3
III. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
IV. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Patoloji.....	7
4.2. Etiyopatogenez.....	7
4.3. Klinik.....	8
4.3.1. Eklem tutulumu.....	9
4.3.2. Eklem dışı tutulum.....	10
4.3.2.1 Eşlik Eden Ruhsal Belirtiler	10
4.3.2.2 Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	11
4.3.2.3 Tiroid Bezi Tutulumu.....	12
4.3.2.4 Tromboembolik Olaylar ve Romatoid Vaskulit.....	13
4.3.2.5 Ekzokrin Bez Ve Göz Tutulumu.....	14
4.3.2.6 Akciğer Tutulumu.....	14
4.3.2.7 Deri Altı Nodülleri.....	14
4.3.2.8 Nörolojik Tutulum.....	15
4.3.2.9 Diğerleri.....	15
4.4. Evreleme.....	16
4.5. Ayırıcı Tanı.....	16
4.6. Laboratuvar.....	17
4.6.1. Akut faz yanıtları.....	17
4.6.2. Hemogram.....	17
4.6.3. Romatoid faktör.....	17
4.6.4. Eklem sıvısı.....	17
4.6.5. Antisiklik sitrülünli peptid antikorlar.....	18
4.6.6. Otoantikorlar.....	18
4.7. Radyoloji	18
4.8. Tedavi.....	18
4.8.2. İlaç dışı tedavi.....	19
4.8.3. İlaç Tedavisi.....	20
V. OLGULAR VE YÖNTEM.....	25
5.1. Olguların seçimi.....	25
5.2. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme	25
5.3. Örneklerin Alınması ve Çalışılması.....	25
5.4. Psikiyatrik Değerlendirme.....	26
5.5. Kardiyovasküler Değerlendirme.....	27
5.6. Tiroid Hormonlarını Değerlendirme.....	28
5.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	29
VI. BULGULAR.....	30
VII.TARTIŞMA.....	39
VIII. SONUÇLAR.....	46
IX. KAYNAKLAR.....	47
X. ÖZGEÇMİŞ.....	56

TABLO LİSTESİ**SAYFA**

Tablo 1	Romatoid Artrit Sınıflama Kriteri.....	10
Tablo 2	RA'li olgularda kalp tutulumunun dağılımı.....	12
Tablo 3	RA tedavisinde kullanılan temel etkili ilaçlar.....	23
Tablo 4	Kardiyovasküler değerlendirme açısından çalışma dışı bırakılan RA'li olguların seçimi.....	27
Tablo 5	RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu demografik özellikleri ve laboratuvar verileri.....	30
Tablo 6	RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda psikiyatrik bozukluk sıklığı.....	31
Tablo 7	Psikiyatrik bozukluğu olmayan RA'li olgular, Anksiyete ve depresyonlu RA'li olgularda demografik ve laboratuvar verileri...	32
Tablo 8	Klinik olarak kardiyovasküler hastalık düşünülmeyen RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu demografik özellikleri ve laboratuvar verileri.....	34
Tablo 9	Klinik olarak kardiyovasküler hastalık düşünülmeyen RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu Doppler-EKO verileri.....	35
Tablo 10	RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda TFB dağılımı.....	36
Tablo 11	TFB saptanan olguların demografik özellikleri ve laboratuvar verilerine göre değerlendirme sonuçları.....	37
Tablo 12	Tüm RA'li olgular, TFB saptananlar ve sağlıklı kontrol grubunda ATA, ATMA ve OTH sıklıkları.....	38

Şekil 1	Hastalık yaşı HAM-D skalası ile pozitif, HAM-A skalası ile negatif korelasyon göstermektedir.....	33
Şekil 2	RA'li olgularda hasta yaşı ile E/A oranı arasında negatif korelasyon.....	35
Şekil 3	RA'li olgularda hasta yaşı ile İVGZ arasındaki korelasyon.....	36
Şekil 4	RA ve TFB saptanan olgularda OTH ve antitiroid antikor sıklığı.....	38

KISALTMALAR LİSTESİ

A: pik geç diastolik akım hızı	KVH: kardiyovasküler hastalık
ANA: antinükleer antikor	KS: kortikosteroid
ANTİ CCP: anti siklik sitrülünli peptid antikorlar	MKF: metakarpafalanjial
ATMA: antitiroid mikrozomal antikor	MTF: metatarsofalanjial
ATA: antitiroglobin antikor	MRG: manyetik rezonans görüntüleme
BT: bilgisayarlı tomografi	OTH: otoimmün tiroid hastalığı
CRP: C-reaktif protein	PİF: proksimal interfalanjial
DIF: distal interfalanjial	PWD: pulse wave Doppler
DM: diabetes mellitus	RA: romatoid artrit
DZ: deselerasyon zamanı	Rf: romatoid faktör
EKG: elektrokardiyografi	SS: sjögren sendromu
EKO: ekokardiyografi	sT3: serbest triiyodotironin
ELİSA: enzim linked immun sorbent assay	sT4: serbest tetraiyodotironin
ESH: eritrosit sedimantasyon hızı	SVK: sol ventrikül kütlesi
E: erken diastolik akım hızı	SVKİ: sol ventrikül kütle indeksi
FPV: flow propagation velocity	SLE: sistemik lupus eritematoz
HAM-A: Hamilton anksiyete ölçeği	SOAİİ: steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar
HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği	TEİ: temel etkili ilaç
HLA: insan lökosit antijeni	TFB: tiroid fonksiyon bozukluğu
İVGZ: izovolemik gevşeme zamanı	TFT: tiroid fonksiyon testleri
Ig: immünglobulin	TME: temporomandibular eklem
İSS: ikincil sjögren sendromu	TNF- α : tümör nekroz faktör- α
İKH: iskemik kalp hastalığı	TSH: tiroid stimulan hormon
İL-1: interlökin-1	VKİ: vücut kitle indeksi
İL-6: interlökin-6	VYA: vücut yüzey alanı

I. ÖZET

Giriş: Romatoid Artrit (RA) kronik, inflamatuvar, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Nöropsikiyatrik, kalp ve tiroid bezi tutulumu RA'li olgularda görülebilen eklem dışı bulgulardır.

RA'e sıklıkla psikiyatrik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) eşlik etmekte, bu durum morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluğu (TFB) ve Otoimmün Tiroid Hastalığı (OTH), RA'li olgularda sık görülen bir durumdur.

Bu çalışmanın amacı; RA'li olgularda; sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, tiroid fonksiyonları ve psikiyatrik bozuklukların sıklığını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya ardışık 82 RA'li olgu ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyetleri uyumlu 41 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların psikiyatrik bakıları DSM-IV kriterlerine göre yapıldı. Psikiyatrik bozukluk saptananlara Hamilton Anksiyete ya da Hamilton Depresyon Skalaları uygulandı.

Tüm olgulara tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörler istendi. Tüm olgular hipotiroidi, hipertiroidi ve ötoroid olarak sınıflandırıldı.

Kalp fonksiyonlarını bozabilecek eşlik eden sistemik hastalığı olan, kardiyak patoloji düşündürecek öykü ve fizik bakısı olan RA'li olgular, RA hasta grubundan çıkarıldı. Kalan RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm olguların Doppler-Ekokardiyografi'leri yapıldı. Sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi.

Sonuçlar: RA'li hasta grubunda %70.8 (n:58), sağlıklı kontrol grubunda %7.3 (n:3) sıklığında psikiyatrik bozukluk saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). RA'li hasta grubunda depresif bozukluk %41.5 (n:34), anksiyete bozukluğu %13.4 (n:11) ve karma anksiyete depresif bozukluk %15.9 (n:13) sıklığında saptandı. Anksiyeteli grubun hastalık yaşı, depresyonlu gruba göre daha kısaydı ($p<0.05$). Hastalık yaşı ile depresyon derecesi arasında pozitif, anksiyete derecesi arasında ise negatif korelasyon vardı (sırasıyla; $r=0.341$, $p<0.05$; $r=-0.642$, $p<0.05$).

RA'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre; E/A oranında anlamlı azalma ($p<0.05$); İzovolemik gevşeme zamanı (İVGZ)'nda ise anlamlı artma izlendi ($p<0.05$). Hasta yaşı ile E/A oranı ($r=-0.350$, $p<0.05$) arasında anlamlı negatif; İVGZ' daki uzama ile anlamlı pozitif ($r= 0.444$, $p<0.01$) ilişki bulundu. Buna karşın hastalık yaşı ve diğer laboratuvar verileri arasında herhangi bir ilişki yoktu.

Çalışmaya alınan RA'li olguların %9.8 sıklığında TFB saptandı. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde TFB'na saptanmadı. Her iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). TFB olan tüm olguların cinsiyeti kadın idi. RA'li olguların 5 (%6)'ında hipotiroidi, 4 (%4.8)'ünde hipertiroidi bulundu. Tüm RA olgularda OTH sıklığı %4.8 (n:4), TFB saptanan RA olgularda ise OTH sıklığı %44.4 olarak bulundu.

Tartışma: Çalışma sonuçlarımıza göre, RA'li olgularda depresif bozukluk başta olmak üzere bazı psikiyatrik bozuklukların sıklığı artmaktadır. RA'li olgularda, klinik tabloya psikiyatrik bozukluklar eklendiğinde, hastaların tedaviye uyumu ve tedaviye yanıtında olumsuzluklar kaçınılmazdır. RA'li olgular, izlemleri sırasında, psikiyatrik bozukluklar açısından da değerlendirilmelidir.

Kardiyak semptomları olmayan ve klinik olarak kalp hastalığı düşünülmeyen RA'li olgularda, sağlıklı olgulara göre sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozukluk saptanması, RA'teki kalp tutulumunu göstermektedir. Hastalık yaşından bağımsız olarak, hasta yaşının artması ile diyastolik fonksiyon bozukluğunun varlığı, RA'li olgularda yaşın ilerlemesi ile normal bireylere göre KVH açısından daha fazla risk bulunduğunu göstermektedir.

TFB, RA'li kadın olgularda oldukça sık görülmektedir. Kadın RA'li olgular, OTH gelişme olasılığı açısından dikkatle izlenmelidir. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerin izlemi ileride gelişebilecek OTH'ın erken tanısına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Psikiyatrik bozukluklar, Kalp tutulumu, Tiroid fonksiyon bozukluğu

II. ABSTRACT

The Evaluation Of Psychiatric, Cardiac And Thyroid Disorders Associated In Patients With Rheumatoid Arthritis

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease. Neuropsychiatric, cardiac and thyroidal involvement can be seen in RA as extraarticular signs.

Psychiatric disorder and Cardiovascular diseases (CVD) are commonly seen in RA and this situation increase the mortality and morbidity. Thyroidal dysfunction (TD) and autoimmune thyroidal disease (ATD) are also seen in patients with RA.

The aim of this study is to investigate left ventricular diastolic functions, thyroidal functions and the frequency of psychiatric disorders in patients with RA.

Methods: The study included 82 RA cases and 41 age- and sex-matched healthy volunteers as the control group. Psychiatric examinations of all cases of the patient and control groups were performed according to DSM-IV criteria. Hamilton Anxiety Scale or Hamilton Depression Scale was applied to those who were found to have psychiatric disorders.

Thyroid hormones and thyroid autoantibodies were also evaluated and all patients were classified as hypothyroid, hyperthyroid and euthyroid.

Patients, with systemic disease that could affect cardiac function and had history and physical examination findings which suspected cardiac disease were excluded from RA patients group. Doppler-ECHO was applied to RA patients and healthy controls; left ventricular functions were determined.

Results: Prevalence of psychiatric disorders was found to be 70.8% (n:58) in the patient group and 7.3% (n:3) in the control group, and there was a significant difference between groups ($p < 0.001$). Of the RA patients, 41.5% (n:34) was found to have depressive disorder, 13.4% (n:11) anxiety disorder and 15.9% (n:13) mixed anxiety-depressive disorder. In patients with anxiety disease duration was shorter than the RA patient with depression ($p < 0.05$). The disease duration was positively correlate with the degree of depression and negatively correlate with the degree of anxiety ($r = 0.341$, $p < 0.05$; $r = -0.642$, $p < 0.05$, respectively).

In RA patients we have found abnormalities of the left ventricular filling characterised by a reduced E/A ratio ($p < 0.05$) and an increased Isovolumic Relaxation Time (IVRT) ($p < 0.05$). There were negative significant correlation between the age of patients and E/A ratio ($r = -0.350$, $p < 0.05$); positive significant correlation between the age of patients and IVRT ($r = 0.444$, $p < 0.01$). There was no statistically significant correlation between other ECHO parameters and duration of disease and other laboratory data.

The frequency of TD is 9.8% in RA patients and nobody had TD in healthy controls. There was statistically significant between both groups ($p < 0.05$). All TD patients were female. Five of the patients were hypothyroid (6%) and four of the patients were hyperthyroid (4.8%) in RA patients. The overall frequencies of ATD was 4.8% (n:4) in RA patients; frequency of ATD with TD in RA patients were 44.4% .

Conclusions: Results of our study suggest that prevalences of some psychiatric disorders, mainly depressive disorder, increase in RA cases. When the clinical picture in RA cases becomes complicated with psychiatric disorders, some problems at patients' adaptation and response to treatment are inevitably. RA cases should be monitored for psychiatric disorders during follow-up.

Left ventricular diastolic dysfunction was observed in RA patients without cardiac disorder symptoms and signs compared to the healthy controls. RA patients have increased the risk of CVD due to diastolic dysfunction that increase with the age of patients independent of the duration of disease compared to the normal individuals.

The incidence of TD is increased in female RA patients. The risk of ATD development in female RA patients is increased. The early diagnosis of ATD can be established by thyroid hormones and thyroid autoantibodies measurements.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, Psychiatric Disorders, Cardiac Involvement, Thyroidal dysfunction

III. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); etiyojisi belli olmayan, kronik ve deformitelerle seyredilen otoimmün bir hastalıktır. RA tüm yaşlarda ortaya çıkabilmesine karşın 30-50 yaşlar arasında daha sık görülmektedir (1). Değişik toplumlarda % 0.3-1 sıklıkta görülmekle birlikte, Türkiye’de insidans % 0.36-0.38 olarak bildirilmektedir (2,3).

Romatoid artrit; fiziksel ve psikolojik bozukluk oluşturması, sosyoekonomik durumu kötüleştirilmesi ve yaşam kalitesini bozması nedeniyle sosyal bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada her yıl 250,000 den fazla RA’li olgu hastaneye yatırılarak, 9 milyondan fazla olgu ise ayaktan tedavi edilmektedir (4,5). Tedaviye karşın çoğu hastada, klinik dalgalı seyretmekte ve ilerleyici eklem yıkımları, deformiteler, sakatlıklar ve erken ölümler ortaya çıkmaktadır (6). Hastalık önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. RA’li olgularda mortalite normal bireylere göre 2-4 kat fazla (7,8) ve ortalama yaşam 7-10 yıl daha kısadır (7). Hastalık aktivitesi yüksek olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu (9), tedavi ile mortalitenin düştüğü bilinmektedir (8). RA’li olgularda diğer hastalıklar da sık görülür. En önemli komorbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlar, renal yetmezlik, lenfoma ve kardiyovasküler hastalıktır (KVH) (10).

Hastalığın kronik seyri nedeniyle zamanla psikolojik sorunlar gelişebilmektedir. Depresyon ve anksiyete RA’li olgularda oldukça sık görülmektedir (11-52). Bu birliktelik hastalığın seyrini ve tedavi izlemlerini değiştirmektedir. Psikolojik durumun düzeltilmesi, tedavinin başarısını artırmaktadır.

Romatoid artrit’li olgularda kardiyovasküler tutulumu sıklıkla hastalığa eşlik etmekte (53-87), bu durum morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (53-56). Otopsi çalışmaları, RA’li olgularda perikardiyal, miyokardiyal ve endokardiyal tutulum oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (57,58). Perikardial efüzyon, aort kökü kalınlığı, mitral kapak anormalliği ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu normal popülasyona göre sık bildirilmiştir (59,60).

Yapılan alışmalarda RA'li olgularda subklinik hipotiroidizm, otoimmün tiroidit, Hashimoto tiroiditi vb. tiroid fonksiyon bozuklukları (TFB) bildirilmektedir (88-108).

Bu çalışmanın amacı; yukardaki bilgiler doğrultusunda, RA'li olgularda; sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, tiroid fonksiyonları ve psikiyatrik bozuklukların sıklığını araştırmaktır.

IV. GENEL BİLGİLER

4.1. Patoloji

RA'li olguların sinovyasında çok sayıda CD4+ T ve değişmiş T hücresi reseptör gen kullanımı bulunmakta, ve hastalık başlangıcında sınıf II doku uygunluğu antijenleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Normal sinovya henüz bilinmeyen bir antijenle etkileşerek romatoid sinovyaya dönüştüğünde, intimal ve subintimal tabakadaki hücreler allojenik T hücresi aktivasyonuna yol açarak sinovya hastalığı başlatır. Bununla birlikte, kronik inflamasyon T hücresinden bağımsız bir şekilde makrofaj ve fibroblastlar tarafından devam ettirilir.

4.2. Etiyopatogenez

Cinsiyet

Romatoid artrit kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülmektedir. Gebelikte RA'li olguların %75'inde iyileşme ve remisyon gelişir. Ancak, gebelik sonrasında olguların %80-90'ında tekrar alevlenme görülür. Östrojenlerin, T lenfositler üzerine çoklu aktive edici etkiler göstermeleri ve nötrofil aktivasyonunu baskılamaları bilinmesine karşın, RA patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Genç yaşta bir kadının anne olması, RA riskini azaltan bir faktör gibi durmaktadır. Gebelikte RA'in remisyona girme mekanizması da tam açıklanamamıştır (1).

Enfeksiyöz Ajanlar

RA'te etken olan ajanlar arasında mikoplazmalar, Borrelia ve Escherichia Coli olasılı enfeksiyöz ajanlar olarak suçlansalar da; günümüzde, piyojenik bakteriyolojik ajanların RA nedeni olmadığı varsayılmaktadır (1). Epstein-Barr virüsü (EBV), Parvovirüsler, İnsan T hücre lemfotropik virus I (HTLV-I) ve Retrovirüs ailesinin bir üyesi olan lentivirüsler etiyolojide suçlanan ve hala yoğun şekilde araştırılan virüslerdir (1).

İmmüno-genetik

RA ile yakın ilişkili insan lökosit antijeni (HLA), HLA DR4 molekülüdür. HLA DR4 doku antijeni taşıyanlarda RA riski, görece olarak 3-6 kat daha fazladır. Serolojik olarak tek bir grup olarak saptanan HLA DR4, tripleme yapıldığında 6 alt gruba ayrılır. Bunlardan özellikle Dw4, Dw14 ve Dw15 RA ile

ilişkilidir ve RA'e eğilimi artırır. Dw10 ve Dw13 ise RA gelişimini engeller. Ek olarak; HLA DR1 de risk faktörü olarak düşünülmekte, HLA DR2 ve HLA DR2-DR3 gibi kombinasyonlar riski azaltıcı görülmektedirler. HLA DQw7 ise, ağır RA seyri ile birlikte (1). RA'li monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre 3-4 kat (109); RA'li olguların birinci derece akrabalarında ise, normal popülasyona göre 1,6-1,7 kat hastalık riski olduğu bildirilmektedir (110).

Sitokinler

RA'te, sinovyal sıvıda interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör- α 'nın (TNF- α) arttığı bilinmektedir. Bu sitokinler, olayı şiddetlendirme yönünde etki yaparlar. Yine aynı bölgelerde artan bir diğer sitokin, interlökin-6 (IL-6), akut faz yanıtının oluşumunda etkilidir (1).

Metalloproteinazlar

Metalloproteinazlar, ekstrasellüler matriksin parçalanma ve yeniden oluşumunda rol alan bir enzim sistemidir. İnaktif proenzimler olarak salgılanan metalloproteinazlar, RA'li eklemlerde yoğun olarak bulunurlar. Bunların, eklem yıkımında etkin rolleri olduğu düşünülmektedir. Doku metalloproteinaz inhibitörleri, serin proteinaz inhibitörleri ve alfa-2 makroglobülinler ise eklem yıkımını engellemek için çalışırlar. IL-1 ve TNF- α metalloproteinazların oluşumunu artırırken; IL-6 ise, doku metalloproteinaz inhibitörlerinin yapımını artırarak olayı durdurmaya çalışır. Sonuç olarak, metalloproteinazlar ve onların inhibitörleri arasındaki dinamik denge, doku yıkımında oldukça önemli bir görev birliği içindedirler (1).

4.3 Klinik

Olguların % 75'inde hastalık yavaş ve sinsi olarak başlar. Haftalar veya aylar süren bir süreçte artraljiler, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlikler oluşur. El eklemlerinin tutulması önceliklidir. Tutulan eklem sayısı da zamanla artar. Olguların % 25'inde ise akut veya subakut başlangıç görülür.

4.3.1 Eklem Tutulumu

Metakarpofalanjial (MKF), el bilekleri ve proksimal interfalanjial (PIF) eklemler, % 70-90 oranında en sık tutulan eklemlerdir. Hastalık başlangıcında PIF eklemlerinin tutulması, parmakların fusiform görünümüne yol açar. Zamanla bu görünüm yerini "düğmeiliği" veya "kuğu boynu" deformitesi denilen tiplere bırakabilir. MKF eklemlerinin volar yüze doğru subluksasyonları sonucu, parmakların ulnar tarafa kayması ile oluşan şekil bozukluğuna da "ulnar deviasyon" denir.

Dizler, dirsekler ve metatarsofalanjial (MTF) eklemler de, % 60 oranlarında olaya katılırlar. MTF eklemlerinin tutuluşu sonucu oluşan metatars başlarının subluksasyonu, ayak dorsaline doğru gelişerek "çekiç parmak" veya "pençe parmak" adı verilen deformiteye neden olur. Ayakta tarsal eklem ve subtalar eklem tutulması, ayak tabanının düzleşmesine yol açarak, "pes planus" (düztaban) deformitesi oluşturur. RA'te diz eklemlerinin tutulumu da sorun yaratabilmektedir. Diz eklemi, sinovyal sıvı fazlalığının en belirgin olduğu eklemlerdendir. Diz tutuluşu, zamanla ekstansiyonda kısıtlanma gelişmesiyle, fleksiyon kontraktürüne gider. Bu olay, dizin fleksiyonda kalmasına, eklem içi basıncın artmasına ve sonuçta, eklem arka yüzünde (popliteal bölgede) "Baker kisti" olarak bilinen yapının oluşumuna neden olur.

Servikal bölge, özellikle C1 ve C2, % 40-50 sıklığında tutulmaktadır. Servikal tutuluş, hastalık yaşı ileri olgularda daha sık görülür. Spinal kordu etkileyebilmesi açısından önemlidir. C1-2' nin tutuluşu; anterior, vertikal, lateral ve posterior atlantoaksial subluksasyon olarak 4 ayrı formda gelişebilir. Klinik olarak servikal subluksasyonun en erken ve olağan belirtisi, oksipital bölgeye yayılan ağrıdır. Daha az sıklıkta, yavaş seyreden spastik kuadriparezi ve ellerde ağrısız duyu kaybı görülebilir. Ayrıca, gezici ataklar şeklinde medüller disfonksiyon görülebilir. Semptomlu olgularda, boyun tam fleksiyonda lateral grafi, ya da ağız tam açık posteroanterior grafi ile odontoidin durumu incelenmeli, kırık veya atlantoaksiyal subluksasyon araştırılmalıdır. Gerekteğinde, Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi ileri radyolojik yöntemler kullanılmalıdır.

Temporomandibüler eklem (TME) tutulumu ender olsa da, başlangıçta diş hekimine başvuru gibi hastanın yanlış yönlendirilmesine neden olabilir.

Dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalanjial (DIF) eklemlerin tutulumu RA'te olağan değildir. Kalça eklemleri, omuzlar, ayak bilekleri de seyrek tutulmaktadır.

Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak açısından, tanı/sınıflandırma kriterleri oldukça yol göstericidir (Tablo1).

Tablo 1; Romatoid Artrit Sınıflama Kriteri (111)

1	Eklemler ve çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu*
2	Üç veya daha fazla eklemden hekim tarafından gözlenebilen yumuşak doku şişliği, artrit*
3	PIF, MKF veya el bilek eklemlerinin artriti*
4	Simetrik artrit olması*
5	Deri altı nodülleri
6	Romatoid Faktör olumluluğu
7	Radyografi: el veya bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması

Tanı; dört veya fazla kriterin varlığı, ve '*' kriterlerinin en az 6 haftadan beri devam etmesi

4.3.2 Eklem dışı tutulum

Eklem dışı tutulum olguların yaklaşık % 40'ında görülmekte, aktif ve ağır seyirli olgularda bu tutulumun daha sık olduğu düşünülmektedir (112).

4.3.2.1 Eşlik Eden Ruhsal Belirtiler

RA tanısı, hasta ve hasta yakınları için stres ve belirsizliği beraberinde getirebilmektedir (11). Ek olarak, bu kronik hastalığa sahip hasta, tahmin edilemeyen bir seyir ve ataklarla belirgin ağırlı bir gidiş ile yüz yüze gelir (11). Fiziksel yakınmalara ek olarak RA; sosyal ve iş ilişkileri, aile yaşamı ve psikolojik durum gibi yaşamın tüm alanlarını etkileyebilmektedir (12-14). RA'li olguların, 2 yıllık periyotta %33 oranında çalışmayı bıraktıkları ya da %16 oranında işlerini değiştirdikleri ortaya konulmuştur (13). Bu stres faktörlerine ek olarak ağrı, fiziksel engellilik ve aktivitelerde kısıtlılık ruhsal durumdaki değişimlerle ilişkilidir ve sonuçta anksiyete, depresyon ve çaresizlik duygusu

oluşmasına neden olmaktadır (11,14). RA'li olgularda psikiyatrik bozuklukların oldukça sık görüldüğü bildirilmektedir (15-18). RA'li olgularda bildirilen başlıca psikiyatrik bozukluklar depresyon, anksiyete ve herikisinin birlikteliğidir (15-18).

RA seyrinde oluşan halsizlik, güçsüzlük, uykusuzluk gibi bazı yakınmalar, depresyon bulgularına benzemekle birlikte; RA'e sıklıkla depresyon da eşlik edebilmektedir (19). Heriki durumda da depresif yakınmalar kötü sağlık durumu ile yakından ilişkilidir (15,19,20). Depresyon RA'li olguların yaşam kalitesini bozmaktadır (15,19). Aslında, depresyon tedavi edilebilen bir durumdur ve sadece farmakoterapi ile bile %70'lerin üzerinde başarı bildirilmektedir (19). Bu veriler ışığında, RA'li olgularda depresyon varlığının araştırılması ve varlığı halinde tedavi gereksiniminin kaçınılmaz olduğu görülmektedir.

Kronik ağrı ve fiziksel hareketlerin kısıtlanması, hastalık semptomları ve klinik seyrin değişkenlik göstermesi, hastalık seyrinin önceden bilinmemesi RA'li olgularda anksiyete sıklığını artırmaktadır (21,22). RA tedavisinde kullanılan temel etkili ilaçlar, steroid ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların, fiziksel kazanımları sonucunda, olumlu psikolojik etkileri de gözlenebilmektedir (23). Aksine, devamlı ilaç kullanıyor olma düşüncesi anksiyete yakınmalarını artırabilmektedir (23). Anksiyetenin erken dönemde geçici olarak bulunduğu, zamanla yerini depresyona bıraktığı (24,55), daha sonra gelişecek depresyonun öncü belirtisi olabileceği ileri sürülmektedir (16).

RA'li olgularda psikiyatrik bozuklukların varlığı, hastalık seyrini ve tedaviye uyumu değiştirmekte (26) ve psikiyatrik bozuklukların giderilmesi, RA tedavisinin başarısını artırmaktadır (27,28).

4.3.2.2 Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

RA'li olgularda kalp tutulumu genellikle sessiz seyretmekte ve bazen yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilmektedir. (61). RA'li olgularda diyastolik fonksiyon bozukluğu sık görülen bir sorundur (62-65). Diyastolik fonksiyon bozukluğuna, kalp yapısında değişiklik oluşturan hipertrofi, fibrozis ve iskemi sonucu bozulmuş miyosit gevşemesi neden olmaktadır (66). Kardiyak tutulumun eşlik ettiği ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişen RA'li olgularda, mortalite ve morbitidenin yüksek olduğu bildirilmiştir (7,67).

Sistemik otoimmün hastalıklarda, Ekokardiyografi (EKO) kalp tutulumunu belirlemede ve tanıda önemli bir metoddur (113). RA'li olgularda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, transmitral akım hızları ve renkli M-mode ile bakılan sol ventrikül erken doluş akımının kavite içerisine yayılım hızı ile değerlendirilmiş, diyastolik fonksiyonla ilişkili oldukları vurgulanmıştır (62,63,69).

Tablo 2; RA'li olgularda kalp tutulumunun dağılımı (58)

	Klinik (%)	Ekokardiyografi (%)	Otopsi (%)
Perikardit	1-4	20-40	11-50
Miyokardit	Nadir	Nadir	30
Fokal,Nonspesifik	-	-	4-30
Diffüz, nekrotizan,	-	-	Nadir
Granülatöz	-	-	3-5
Amiloid İnfiltrasyonu	-	-	Nadir
İleti sistemi hastalığı	Nadir	-	Nadir
Endokardit			
Kapak hastalığı	Nadir	30-40	6-50
Koroner arterit	Nadir	-	15-20

4.3.2.3 Tiroid Bezi Tutulumu

Romatoid artrit'li olgularda, Tiroid fonksiyon bozukluğu (TFB) sık görülen bir durumdur (88-103). RA'li olgularda TFB, %5.1-33.8 sıklığında bildirilmektedir (88-93). RA'e en sık subklinik hipotiroidi (88,89) ve klinik hipotiroidi (90) eşlik etmektedir. Daha az sıklıkta ise, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi görülmektedir (89,90). Subklinik hipotiroidi %6,3-12.8 (89,92), klinik hipotiroidi %2.2-3.7 (89,90) ve hipertiroidi %0.04-1.6 (89,90) sıklığında bildirilmiştir.

Graves Hastalığı ve Hashimoto tiroiditi şeklinde görülebilen Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OTH); tiroglobulin antikorları (ATA), tiroid peroksidaz antikorları (TPO Ab, ATMA) ve/veya TSH reseptör antikorları varlığıyla karakterize, organa spesifik, otoimmün hastalıklardır (103). RA'li olgularda OTH birlikteliği %4.9-16,2 sıklığında bildirilmektedir (95,98). Postmortem bir çalışmada, RA'li 51 olgunun %10'unda Hashimoto tiroiditi histolojisi gösterilmiştir (99). RA'li olguların birinci derece akrabalarında, normal populasyona göre otoimmün tiroidit ve tiroid otoantikör sıklığında anlamlı farklılık gösterilmiştir (98). OTH olgularında ANA pozitifliği %35 sıklığında

bulunmuştur (114). RA'li olgularda TFB % 5.1 sıklığında bulunmuş ve TFB saptananların %88'nde ATMA, %56'sında ATA ve %52'sinde her iki antikorun da pozitif olduğu gösterilmiştir (90).

4.3.2.4 Tromboembolik Olaylar ve Romatoid Vaskülit

Otoimmün hastalıklarda, antikardiyolipin antikor (AKA) pozitifliğinin tromboembolik olaylara yol açarak serebral veya miyokart infaktüsüne neden olduğu bildirilmektedir (115). RA'li olgularda, AKA değerlerinin arttığı, bunun da tromboz ve birçok farklı damarsal hastalık riskini artırdığı ileri sürülmektedir (116). RA'te lipid profilindeki değişiklikler, özellikle lipoprotein(a) artışı, tromboz riskini artırmaktadır (117). AKA pozitif RA'li olgularda, yüksek homosistein düzeylerinin trombotik olaylara eğilimi artırdığı vurgulanmaktadır (118).

RA'e ikincil vaskülit (Romatoid vaskülit) kadın ve erkek cinsiyette aynı oranda ve % 1'den daha az sıklıkta görülmektedir. Genellikle heterojen bir klinik ile karşımıza çıkabilir. Nöropati, deri döküntüsü ve deri ülserleri, iç organ tutulumu bulunabilir (119). Genellikle seropozitif, nodüler, erozyonlu olgularda ve geç dönemde görülür. Erken dönemde görülmesi kötü prognoz işaretidir. Sinovitin aktif olmadığı zamanlarda da görülebilir. Sistemik belirtiler, açıklanamayan kilo kaybı romatoid vaskülitini düşündürmelidir. Klasik olarak, küçük damarları tutar ve en sık tırnak kapillerlerinde tromboz vardır. Parmak uçlarında infarktlar, bacak ülserleri ve pyoderma gangrenozum da görülebilir. Vasa nervorumların tutulması sonucu distal sensoriyal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve multipl mononörit görülür. Venlerin tutulması sonucu palpabl deri purpuraları; daha büyük damar tutulması sonucu mezenter veya serebral arterit kliniği gelişebilir. Histolojik olarak da doğrulanmış romatoid vaskülitli olgularda serum Ig A, RF ve C3 düzeylerinde yükseklik saptanmış ve bunların tanıda değerli olabileceği bildirilmiştir (120).

4.3.2.5 Ekzokrin Bez ve Göz Tutulumu

Romatoid Artrit ekzokrin bezleri de tutabilmektedir (121). RA'li olgularda göz ve ağız kuruluğu semptomları, %6-53 sıklığında bildirilmektedir (121-122). Sjögren Sendromu, bağ dokusu hastalıkları içerisinde en sık RA ile birliktelik gösterir (123) ve %5-20 sıklığında saptanmaktadır (124,125).

Keratokonjonktivitis sikka, en sık karşılaşılan göz bulgusudur (%10-35). Hastalığın geç dönemlerinde daha sık görülür ancak hastalık şiddeti ile ilişkisi yoktur. Episklerit, nodüler veya düffüz olabilir. Gözde kızarma ve hafif ağrı yaparak genellikle tedavisiz iyileşir. Skleritin nodüler, diffüz, nekrotizan türleri vardır. Seyrek görülür, ancak ciddi kliniği vardır. Sklerit; romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Zamanla mavi sklera ile sonuçlanır (1).

4.3.2.6 Akciğer Tutulumu

Akciğer tutulumu oldukça sık görülmektedir (126) ve en sık solunum yolu enfeksiyonu ve intersiyel akciğer hastalığı şeklinde karşımıza çıkar (127). Plörezi; hastaneye başvuranlar arasında % 1, otopside % 40 sıklıkta görülür ve hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkisizdir. Erkeklerde daha sıktır, genellikle klinik belirti vermez. Plevral sıvıda hücre sayısı düşüktür, lenfosit baskınlığı ve yüksek titrede romatoid faktör saptanır. Difüz interstisyel akciğer fibrozi, en sık görülen parankimal tutulum şeklidir. Hastaların % 20'sinde belirlenir. Kliniği idiyomatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Obliteratif bronşiolit nadir görülür ancak hızlı ilerler ve mortalitesi yüksektir. Pnömokonyoz nadirdir ve hastalığın her evresinde görülebilir. Kömür tozları ile çalışan işçilerde gelişen tablo "Caplan sendromu" adı ile bilinir. Pulmoner hipertansiyon, romatoid vaskülit sonucu gelişen fakat prognozu kötü olan nadir bir durumdur. (1).

4.3.2.7. Deri Altı Nodülleri

Olguların yaklaşık % 20'sinde ve seropozitif olgularda daha sık görülürler. Ağrısız, değişen boyutta, sert ve sıklıkla periosta yapışık şişliklerdir. Büyüklükleri, hastalık aktivitesine bağlı olarak değişiklik gösterir. Dirsek

ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi bası noktalarında daha sık bulunurlar. Nadiren fistülize olabilirler ve ayırıcı tanıda güçlük olabilir. Histolojik olarak, fibrinoid nekrozlu bir merkezi bölge çevresinde ışınsal yerleşim gösteren histiositler görülür. RA dışında; Sistemik lupus eritematoz (SLE), Behçet hastalığı gibi diğer romatolojik hastalıklarda da bildirilmiştir. Metotreksat tedavisi ile hastalık aktivitesi gerilemekte, ancak nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir. Bazı olgularda ise hafif eklem tutulumu ve ılımlı erozif değişikliklere karşın yaygın nodül oluşumu görülebilir. Romatoid nodüloz olarak adlandırılan bu tablo, daha çok 40 yaş üstü erkek olgularda görülmektedir.

4.3.2.8 Nörolojik Tutulum

Romatoid artritte en sık görülen nörolojik bulgu, alt ekstremitelerde daha belirgin olan hafif bir duysal periferik nöropatidir. Ödemli dokunun periferik sinirleri baskılamasıyla, karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatileri gelişebilir.

4.3.2.9 Diğerleri

Felty sendromu:

Splenomegali ve lökopeni ile karakterizedir. Geç dönemde seropozitif, nodüllü ve erozyonlu olgularda görülür. Olguların % 65'inde eşlik eden hepatomegali ve lenfadenopati bildirilmiştir. Alt ekstemite ülserleri ve infeksiyonlara eğilim vardır. Yüksek titrede ANA pozitifliği saptanır.

Karaciğer:

Transaminaz yüksekliği bulunabilir. Nadiren nodüler rejeneratif hiperplazi ve portal fibroz görülebilir. Ek olarak, metotreksat gibi ilaçların toksisitesine ilişkin patolojiler gelişebilir.

Osteoporoz:

Hastalık aktivitesi, inaktivasyon ve steroid kullanımı sonucu gelişmektedir.

Amiloidoz:

İkincil amiloidoz tipidir ve geç dönemde görülür. Proteinüri saptanması ile tanıya gidilir. Kalp, barsak, karaciğer ve cilt tutulabilir. Prognozu kötüdür.

4.4 Evreleme

Evre 1: Başlangıç dönemidir. Bu evrede histopatolojik bulgu olmasına karşın, klinik belirtiler ve röntgen bulguları normaldir.

Evre 2: T ve B hücrelerinin çoğalması yanı sıra, sinovya da anjiogenezin ortaya çıkar. Klinik olarak halsizlik yakınması yanında ellerde küçük eklemlerde şişmeler, sabah tutukluğu ve artraljiler gelişir, radyoloji normaldir.

Evre 3: Sinovya da lenfositlerin artışı, sinovyal hücrelerde artma ve hipertrofiye gidiş görülürken; klinik olarak eklemlerde kısıtlılık, belirgin sinovyal sıvı artışları, başlangıç halinde sinovyal hipertrofi bulguları saptanır ve radyografide yumuşak doku şişliği belirlenir.

Evre 4: Patolojik olarak; invaziv pannüslerin kırıkta daki yıkımı ile marjinal erozyonlara yol açmaları ve kondrositlerin aktivasyonu ortaya çıkar. Klinik olarak, 3'üncü evre bulgularının daha netleşmesi, radyolojik olarak periartiküler osteopeni, ultrasonografi veya MRG'de sinovyal hipertrofi sonucu oluşan pannüslerin saptanması bu evrenin özellikleridir.

Evre 5: Subkondral kemikte erozyon, pannüslerin kartilaja iyice invazyonu, kondrosit artışı ve eklem çevresi ligamentlerinde yapısal değişimler görülür. Klinik olarak 4'üncü evre bulgularına ek olarak eklemlerde instabilite, fleksiyon kontraktürleri, hareketlerde kısıtlılık, eklem dışı komplikasyonlar ve şekil bozuklukları bulunur. Radyolojik olarak, eklem aralığında daralma ve belirgin erozyonlar saptanır (1).

4.5 Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; başta SLE olmak üzere diğer bağ dokusu hastalıkları, spondilartritler, poliartiküler gut düşünölmekle birlikte, viral enfeksiyonlar seyirinde ortaya çıkan artrit ve artraljiler (Hepatit-B, rubella vb.), fibromiyalji sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, romatizmal ateş, sarkoidoz, amiloid artropatisi, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), multisentrik retikölohistiositoz, dejeneratif eklem hastalığı düşünölmelidir (1).

4.6 Labaratuvar

4.6.1. Akut Faz Yanıtları:

RA'te, ESH ve C-RP düzeyleri normal değerlerinin üzerinde saptanır. Özgül olmamalarına karşın, hastalık aktivitesini yansıtırlar. Bu nedenle izlemde sık başvurulanan testlerdir (1).

4.6.2. Hemogram:

RA'li olgularda kronik hastalık anemisi saptanabilmektedir ve hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır. Hastalık remisyona doğru giderse anemi de düzelebilir. Kronik hastalık anemisi bazen demir eksikliği ile birlikte olabilmektedir ve dikkatle değerlendirilmelidir (1). Trombositoz hastalık aktivitesini yansıtır, ancak bu durum trombotik olaylara yol açmaz.

4.6.3 Romatoid Faktör (Rf):

İmmünglobulin G (IgG)'nin Fc parçasına karşı oluşmuş antikorlardır. Rutin laboratuvarlarda ölçülen, IgM tipi RF'dür. Ancak, RF'lerin IgG, IgA ve IgE yapısında olan izotipleri de bulunmaktadır. Latex testi, en çok kullanılan test niteliğini son zamanlara kadar korumuştur. 1/20 dilüsyona kadar olan değerler anlamsızdır ve 1/80'in üzerindeki dilüsyonlardaki pozitiflikler daha değerlidir. Nefelometre ve ELISA (*Enzim Linked Immun Sorbent Assay*) yöntemleri ile ünite olarak sayısal değerleri verilmektedir ve son iki yöntemdeki normal değerler 0-20 IU/ml'dir. RA'li olguların yaklaşık % 85'inde RF pozitif bulunur (1).

Romatoid faktör, RA için özgün değildir ve diğer romatolojik hastalıklar, kronik bakteriyel infeksiyonlar, viral infeksiyonlar, kronik karaciğer hastalıkları, sarkoidoz, aşılama sonrası ve ileri yaşlarda artan sıklıkta olmak üzere normal toplumda % 4-15 sıklığında pozitiflik saptanabilir. RF pozitifliği genel anlamda daha ağır hastalık, deri altı nodülleri ve eklem dışı tutulum ile ilişkili olmasına karşın, klinik pratikte RF düzeyi izleminin anlamı yoktur.

4.6.4 Eklem Sıvısı:

Romatoid Artrit'te eklem sıvısı inflamatuvar özelliktedir. Görünümü bulanık, lökosit sayısı yüksek, akışkanlığı azalmış ve müsin pıhtısı bozulmuştur. Polimorfnükleer lökosit baskınlığı vardır (1).

4.6.5 Anti Siklik Sitrülinli Peptid Antikorlar (Anti-CCP antikorlar)

Sitrülin, filagrin'in yapısında yer alan bir amino asittir ve *peptidylarginine deiminaz* (PAD) enzimi tarafından arginin'in modifikasyonu ile oluşur. Anti-CCP antikorları lokal olarak sinovyumda yapılır, büyük bir kısmı IgG tipi antikordur. Filagrin ise epitelyal hücreler tarafından salınmasına karşın, sinovyumda bulunmaz. Sentetik sitrülin içeren peptidler geliştirilmiş ve bunların reaktivitesi RA'te test edilmiştir (anti-CCP testi). RA'li olguların % 68'inde CCP'e karşı oluşan antikorlar, çok yüksek bir spesifite (%98) ile saptanmaktadır (128). Ancak, anti-CCP1 testinin sensitivitesi IgM-RF'den daha yüksek bulunmamıştır. CCP1 testinde kullanılan peptid, filagrin'den elde edilir. Filagrin dışındaki sitrülin içeren diğer peptidler RA serumunda yeniden taranmış, ve elde edilen yeni sitrülinli peptidler 2. jenerasyon bir CCP testinde (CCP-2) kullanılmıştır. Bu test IgM-RF testine benzer, %70-80 sensitivite ve % 98.5 gibi yüksek bir spesifisitesi vardır (129).

4.6.6 Otoantikolar:

RA'li olguların %25'de ANA pozitifliği saptanabilir. Fakat bu olumluluk anti-Ro, anti-La, ds-DNA, Anti-Sm, Anti RNP gibi tipik antijenleri kapsamaz. ANA olumlu olgular, olumsuzlara göre daha ağır seyredeler ve prognozları iyi değildir (1). Anti-Ro, RA'li bazı olgularda, özellikle Sjögren Sendromu gelişmiş olgularda olumlu, bulunabilir.

4.7 Radyoloji

Hastalık başlangıcında yalnızca yumuşak doku şişliği saptanır. Bu bulgu bazen aylarca devam eden tek bulgudur. Daha sonra juksta-artiküler bölgede osteopeni izlenir. Başlangıçta lokal olan osteopeni zamanla yaygınlaşır. Periost reaksiyonu ve osteofit saptanmaz. Zamanla, eklemlerin kenar bölgelerinde erozyonlar ortaya çıkar. Bu dönemi, eklem aralığında daralma ve şekil bozuklukları izler. Eklem aralığının daralmasındaki en önemli etken, kıkırdak dokunun kaybıdır. Kıkırdak ve yumuşak dokuda kalsifikasyon bulunmaması ve eklem aralığının simetrik daralması önemli özelliklerdir (1).

4.8 Tedavi

Tanı konulduktan sonra, hastaya ve yakınlarına gerekli bilginin güven verici bir şekilde anlatılması gereklidir. Hasta-hekim ilişkisi, hastalığın seyrinde çok

önemli rol oynamaktadır. Tedavi ile hastalık seyirinin değişebileceği, bunun da uzun zaman alacağı, özellikle ilk 2 yılın tedavi açısından önemli olduğu açıklanmalıdır. İyi izlenilmediğinde, hastalıkta geri dönüşsüz değişikliklerin gerçekleşme olasılığı çok yüksektir. RA tedavisi genel olarak multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Başlangıçtan itibaren rehabilitasyon uzmanı devreye sokulmalı, gerektiğinde ortopedi ve diğer kliniklerden görüş alınmalıdır. Olguların meslek ve sosyal durumu da dikkate alınarak, rehabilitasyon ve sosyal yaklaşım buna göre ayarlanmalıdır. Hastalığın kronik bir seyir izlemesi, sıklıkla psikolojik sorunlara da yol açar. Anksiyeteden depresyona kadar çeşitli klinik tablolar görülebilir (1).

Tedavinin temel amacı, ağrı ve diğer problemleri ortadan kaldırmak, deformiteleri ve eklemlerin işlev kaybını engellemek, hastaya üretken ve aktif bir yaşam düzeyi sağlamaktır. İnflamasyon baskılanmalı, mekanik ve yapısal bozukluklar yardımcı gereçlerle düzeltilmeli ve hastalık remisyona sokulabilmelidir. RA için, 1981 yılında yayınlanmış remisyon kriterleri aşağıda sıralanmıştır (130).

1. Sabah tutukluğu 15 dakikayı geçmemelidir.
2. Halsizlik olmamalıdır.
3. Eklem ağrısından yakınmamalıdır.
4. Fizik bakıda, palpasyon veya hareket ile duyarlılık bulunmamalıdır.
5. Eklemlerde ve tendonlarda yumusak doku şişliği olmamalıdır.
6. ESH, kadın olgularda 1 saatte 30mm'den ve erkek olgularda da 20 mm'den az olmalıdır.

Bu kriterlerden en az 5 tanesi, birbirini izleyen en az iki ay süreyle saptanırsa, remisyon sağlanmıştır. Olguda perikardit, plörit, aktif vaskülit, miyozit ve son zamanlarda kilo kaybı gibi RA'e ikincil bulgular olmamalıdır.

4.8.1 İlaç Dışı Tedavi

Şişmanlık, kas iskelet sistemi üzerinde baskı yaratacağı için önlenmesi gereken bir durumdur. Eklemlerde inflamasyonun belirgin olduğu dönemlerde, aşırı hareketlerden kaçınılması travmatik hasarı önler. Buna karşın, kas gücünün korunması açısından, olguların belirli bir düzeyde hareket etmesi önemlidir. Akut

inflamasyon bulunan eklemlerin atelle desteklenmesi, baston ve koltuk değneği kullanılması eklemler üzerindeki baskının azaltılmasına yardımcı olur.

Fizik tedavi, uğraşı tedavisi ve cerrahi tedaviler diğer ilaç dışı tedavi yöntemleridir.

4.8.2 İlaç Tedavisi

Tedavi öncesinde, alınacak yanıtın objektif olarak değerlendirilebilmesi açısından, öncelikle hastalık aktivitesi ve eklem hasarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Eklem ağrı derecesi, fonksiyon kısıtlılığı, sabah katılığı ve ağrı süresini sorgulamak; fizik bakıda aktif inflamasyonlu eklemlerin (yumuşak ve şiş eklem) sayısını, mekanik eklem problemlerini (hareket kaybı, krepitasyon, deformitelerin tespiti vb) ve eklem dışı özellikleri değerlendirmek gerekmektedir. Laboratuvar verileri (ESH, CRP, RF düzeyleri, tam kan sayımı ve idrar analizi, kreatin, AST, ALT, albumin ve elektrolit değerleri, sinovyal sıvı analizi ve dışkı tetkiki) ve tutulum olan eklemlerin radyografileri alınarak, hekim ve hastanın hastalık derecesini tam olarak bilmesi; olgunun fonksiyonel durumunun ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar

Genelde, tedavinin ilk adımını semptomatik tedaviye yönelik SOAEİ'ların kullanılması oluşturur. Bu ilaçların kullanılmasındaki temel amaç, hastalığı tedavi etmeseler de, hastanın ağrısını gidermek ve temel etkili ilaçların etkisi başlayana kadar, köprü ilaç olarak, zaman kazanmaktır. Aynı doğrultuda steroidler de devreye sokulabilir.

Salisilatlar

Salisilatlar açısından, kan düzeyinin ölçülebilmesi ve ilacın ucuzluğu avantaj sayılabilir. RA'te genel kullanım dozu 4 g/gün, 4 eşit doza bölünerek verilmesi şeklindedir. Ancak son yıllarda salisilatların yerini çok büyük ölçüde salisilat olmayan diğer SOAEİ'lar almıştır.

Steroidler

RA tedavisinde steroidlerin uygun dozlarda kullanılması önemlidir. En sık kullanılan prednizon için bu doz 5-7,5 mg arası kabul edilmektedir. Düşük doz steroid (günde 5-7.5 mg prednisolon eş değer) yaşlı, gebe, böbrek ve

gastrointestinal sorunları olan hastalarda seçkin ilaçtır. Steroid, kesinlikle sabah verilmelidir. Akşam verilmesi fizyolojik bir kullanım şekli olmadığı gibi hipotalamo-hipofizo-sürrenal aksı daha fazla baskılamaktadır.

RA'in çok aktif dönemlerinde ve eklem dışı sistemik bulgularla seyreden (hızla ilerleyen pulmoner interstisyel fibroz, plörezi, multipl mononöropati ve vaskülit vb.) durumlarda, pulse steroid tedavisi yapılmaktadır. Pulse tedaviler son derece etkili sonuçlar verirken, yan etki olasılığını da azaltır. Klasik pulse tedavi dozu, 1000 mg/gün intravenöz (IV) metilprednizolon olmasına karşın, RA'li olgularda 100 mg/gün IV kullanımla da iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Düşük doz steroid kullanan bir olguda, alevlenme ortaya çıkarsa, günlük steroid dozunu artırma yerine, 3 gün süre ile 100 mg metilprednizolonun "mini pulse" olarak uygulanması alevlenmeyi baskılamaktadır (1). Steroidlerin eklem içi kullanımları, oligoartiküler seyreden ve daha çok 1-2 eklemde aktif sinovit bulguları gösteren olgularda düşünülmelidir. Bu amaçla en çok kullanılan steroid, triamsinalon heksa-asetonit'tir (1).

Temel Etkili İlaçlar

Temel etkili ilaçlar erken dönemde başlanması gereklidir. İlk seçilecek ilaçlar; Klorokin/Hidroksiklorokin, Metotreksat ve Sulfasalazin'dir. Bunlar tek olarak kullanılabilirler gibi, ikili ve üçlü kombinasyonlar şeklinde de verilebilirler. Temel etkili ilaçların, uzun süre kullanılacak ilaçlar oldukları ve etkilerinin zamanla ortaya çıkacağı olgulara kesinlikle anlatılmalı ve tedavi için aldığı ilaçları düzenli kullanması gerektiği vurgulanmalıdır.

Bu ilaçlar, erozyonların ortaya çıkışını önleyerek veya yavaşlatarak hastalığı remisyona sokarlar. Etkileri uzun zaman sonra (1-6 ay) ortaya çıkmakta, ancak SOAEİ'lerden farklı olarak, kesildikten sonra etkileri bir süre daha devam etmektedir. Bu ilaçların seçiminde kesin kurallar yoktur ancak her birinin kendine özgü ve sıkı izlem gerektiren yan etkileri vardır.

Metotreksat: Günümüzde RA tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Bir folik asit antagonistidir. Ağızdan alındığında % 70, parenteral alındığında ise % 100 oranında emilir, aç veya tok alınması emilimini değiştirmez. Erozyon gelişmesini yavaşlatır, ancak tam remisyona sağlaması seyrekdir. Metotreksat, haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak kullanılır. Başlangıç dozu haftada 7.5 mg'dır. Bu doz,

yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar her ay 2.5-5 mg düzeyinde artırılır. Kesin bir kural olmamasına karşın haftalık doz 20-25 mg'a çıkarıldığında da yeterli yanıt alınmadığı düşünülüyorsa, diğer ilaçlar ile kombinasyon düşünülmelidir. Metotreksatın, siklosporin-A ile veya sulfasalazin ve hidrosiklorokin ile birlikte kullanılmasının, tek başına metotreksata göre daha etkili olduğunu gösteren kontrollü klinik çalışmalar yayınlanmıştır (1). Metotreksat kullanımı yaygınlaştıkça, çok toksik olmadığında anlaşılmıştır. Yan etkileri, folat eksikliği ile ilişkili olanlar (bulantı, oral ülserler, kemik iliği baskılanması), alerjik olanlar (akciğer toksisitesi) ve çok nedenli (karaciğer fibrozu) olarak özetlenebilir. Tedavi süresince, her 4-6 haftada bir kan sayımı, transaminaz ve kreatinin kontrolleri ve sonuçlara göre doz ayarlaması, yan etki izleminde önemlidir. Düzenli alkol alanlar, karaciğer hastaları ve böbrek işlev bozukluğu olanlarda metotreksat kullanılmamalıdır. Tedaviye folat eklenmesi, yan etkileri azaltmakta etkilidir (1).

Sulfasalazin: Erozyon gelişimini yavaşlatır. Günlük ortalama dozu 2 gram'dır. Etkisi diğer ilaçlara göre hızlı başlar (1-2 ay). Bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı ve deri döküntüsü daha sık; hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha seyrek bildirilmiş olan yan etkileridir (1).

Antimalaryal İlaçlar: Eroziv olmayan, hafif seyirli hastalığı olanlarda veya kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Oral altın dışında kalan diğer ilaçlara göre daha az etkili bulunmuşlardır. Erozyonları azalttıkları gösterilememiştir. Klorokin ve hidrosiklorokin arasında etki bakımından fark yoktur. Günlük doz hidrosiklorokin için 200-400 mg/gün'dür. Yan etkileri azdır. En sık deri döküntüsü, karın ağrısı görülür. En korkulan, ancak nadir görülen komplikasyon olan retinopati, toplam doz ve kullanılan süre ile ilişki gösterir. Bu komplikasyonun önlenmesi için, yılda iki kez göz bakışı önerilir. Yaşlı ve göz problemi bulunanlar dışında tedavi öncesi göz taraması gereksiz olmasına karşın elde bazal bir değer bulunması açısından önerilir (1).

Diğer İlaçlar: Günümüzde giderek daha az kullanılanlar intramüsküler ve oral altın, d-penisilamin; yukarıdaki ilaçlara dirençli olgularda kullanılan azatiopürin ve siklosporin-A diğer ilaçlardır. RA tedavisinde kullanılan temel etkili ilaçların dozları, kullanım şekli ve yaklaşık etki zamanı tablo 3'de görülmektedir (1).

Table 3: RA tedavisinde kullanılan temel etkili ilaçlar (1)

İlaç	Yaklaşık etki zamanı	Genellikle kullanılan doz
Hidroksiklorokin	2-6 ay	200 mg günde iki kez
Sülfazalasilin	1-3 ay	1000 mg günde 2-3 kez
Metotreksat	1-2 ay	7.5-20 mg haftada bir oral veya enjektabl
Azatiopürin	2-3 ay	50-150 mg gün
D-penisilamin	3-6 ay	250-750 mg gün
Altın (oral)	4-6 ay	3 mg günde iki kez
Altın (parenteral)	3-6 ay	25-50 mg İM her iki haftada bir
Minosiklin	1-3 ay	100 mg günde iki kez
Siklosporin A	2-3 ay	2,5-4 mg/kg/gün
Stafilokokal protein A		
İmmunoadsorption	3 ay	Haftada bir 12 hafta

RA Tedavisinde Kullanıma Yeni Giren Temel Etkili İlaçlar

Leflunomid: Etkisini pirimidin sentez inhibisyonu ile göstermektedir. Yarı ömrü yaklaşık iki haftadır. RA’te önerilen kullanım dozu oral olarak 100 mg/gün üç gün yükleme dozundan sonra, günde 20 mg’dır.

Etanersept: TNF- α ve β ’yı bağlayarak etkisini göstermektedir. Yaklaşık yarı ömrü dört gündür. RA tedavisinde haftada iki kez 25 mg ya da haftada bir 50 mg tek doz derialtı enjeksiyonu şeklinde kullanımı önerilmektedir.

Infliximab: Şimerik anti-TNF- α antikorudur. Yaklaşık yarı ömrü dokuz gündür. RA tedavisinde 3-10 mg/kg dozunda 0. 2 ve 6. haftalarda ve daha sonra her 8 haftada bir 3-10 mg/kg idame intravenöz infüzyon şeklinde önerilmektedir. Tedavi yanıtına göre, ilaç dozu 10 mg/kg’a kadar artırılabilir.

Adalimumab: %100 insan anti-TNF- α antikorudur. Yaklaşık yarı ömrü iki haftadır. RA tedavisinde, her iki haftada bir 40 mg derialtı enjeksiyon olarak kullanımı önerilmektedir.

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Yaklaşık yarı ömrü altı saattir. RA tedavisinde önerilen doz, 100 mg/gün’dür.

Bu ilaçların kullanıma girmesinden sonra RA tedavisinde başarı önemli derecede artmıştır. Ancak, bu ilaçları kullanmadan önce ve kullanırken bazı kurallara uymak zorunluluğu vardır. Leflunomid kullanımında, tedavi öncesi temel

hemogram ve karaciğer enzimlerine bakılmalı, sonra her ay bu tetkikler tekrarlanmalıdır. Ancak, klinik uygulamalarda bu testler 2-3 ay aralarda tekrarlanmaktadır. Anti-TNF- α ilaçlarda (Etanersept, Adalimumab, Infliximab) ise tüberküloz, histoplazma ve diğer enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Anakinra kullanımında, bazal hemogram ve bu tetkikin üç ayda bir tekrarlanması önerilmektedir (131).

V. OLGULAR VE YÖNTEM

5.1 Olguların Seçimi

Bu çalışmaya 2004-2005 yıllarında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ardışık 82 RA'li olgu (13 erkek ve 69 kadın, yaş ortalaması $52,3 \pm 11,9$ ve yaş dağılımı 21-80) alındı. Olguların çoğu daha önceden kliniğimizde tanı almış ve izlenmekte olan, diğerleri ise ilk kez başvuran yeni tanı olgulardı. Olguların hepsi Romatoid Artrit tanı/sınıflama kriterlerini (*American Rheumatism Association*) tamamlıyordu (111). Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve fizik özellikler açısından hasta grubuna benzer 41 sağlıklı olgu (9 erkek ve 32 kadın, yaş ortalaması $49,8 \pm 11,1$ ve yaş dağılımı 27-78) seçildi. Olgular, hastalıkları ve çalışmanın amaçları açısından bilgilendirildi. Çalışma için "Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi"nden onay alındı. Çalışma sırasında Helsinki Etik Standartlarına uyuldu.

5.2 Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Hastalıklarının genel olarak değerlendirilebilmesi ve çalışmanın amacına yönelik olarak olgular; hastalık yaşı, eşlik eden hastalıklar, alışkanlıkları (sigara, alkol vb.) ailede otoimmün hastalık, ailede kardiyovasküler hastalık ve diğer sistemik hastalık öyküsü, başvuru sırasında ve daha önce almakta olduğu ilaçlar (RA'e yönelik ya da başka hastalıkları ile ilgili) açısından dikkatli bir şekilde sorgulandı. Sistemik ve romatolojik fizik bakıları yapıldı.

Laboratuvar tetkikleri olarak; tam kan sayımı, ESH, CRP, RF, albumin, globulin, immünglobulinler (G, A ve M), açlık ve tokluk kan şekerleri (AKŞ/TKŞ), lipid profili (Total Kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, TG), üre, kreatinin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3), tiroksin (sT4), antitiroglobin antikor (ATA), antitiroid mikrozomal antikor (ATMA) ve ANA (İFA) çalışıldı.

5.3 Örneklerin Alınması ve Çalışılması

Tüm olgulardan yatışının ilk günü, herhangi bir medikal tedavi başlanılmadan, yaklaşık 10 saatlik açlık sonrası, 12 ml kan örneği alındı. Bu kanın 2 ml'si % 7.5'lik EDTA'dan 0,04 ml içeren tüpe alınarak hematolojik

analiz; 6 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak immünoloji laboratuvarına CRP, RF, Ig'ler ve otoantikör analizleri; kalan 4 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak, sT3, sT4 ve TSH analizleri için merkez laboratuvarına gönderildi.

Tam kan sayımı, diyagnostik otoanalizör cihazında (Beckman Coulter Gen's System 2, Miami, USA) yapıldı.

sT3, sT4 ve TSH testleri için ayrılan 4 ml kan 30 dk. bekletildikten sonra santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve biyokimyasal parametreler, otoanalizör cihazında (Olympus Au6000, Mishima Olympus Co. Ltd, Shizuoka-ken, Japan) ölçüldü. Tiroid hormonları cihazında (Immulate 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) otomatik kantitatif immunassay analizi yapıldı (normal değerler; sT3=1.8-4.6 pg/mL, sT4=0.93-1.71 ng/dL, TSH=0.27-4.2 uIU/mL).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) klasik Westergren metodu, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri immunoturbidimetrik teknik (Schiapparelli Biosystems, Netherlands), Immünglobulinler (IgG, A, M) ve Romatoid faktör (RF) düzeyleri nefelometrik yöntemle (BNII, Dade Behring, Germany) çalışıldı. ATA ve ATMA'lar cihazında (Triturus 2002 Diagnostic Grifenis, Spain marka), uygun kit ile (Trinity Biotech, Ireland) ELİSA yöntemiyle çalışıldı ve 1:21 dilüsyonda ≥ 1.1 olan değerler pozitif kabul edildi.

Antinükleer Antikör (ANA), immünfloresan assay (IFA) yöntemi (Olympus Optical Co. Ltd. BH-2, Japan) ile Hep-2 (insan epitelyal tümör hücre soyları, Immco) kiti kullanılarak çalışıldı. Immünflorosan incelemede, 1/40 dilüsyon ve üzeri pozitif olarak yorumlandı

5.4 Psikiyatrik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubundaki olgular, psikiyatrik bozukluk açısından, bir psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildi. Olgular *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition* (DSM-IV) kriterlerine göre değerlendirilerek (132), psikiyatrik bozukluk saptanan olgulara Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) (133) ya da Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) (134) uygulandı. Anksiyete ve depresyonun değerlendirmesi için birçok skala

bulunmasına karşın, olgularımızın eğitim düzeylerinin düşük olması nedeniyle, çalışmamızda klinisyen yönelimli ölçekler olan HAM-A ve HAM-D seçildi.

A)Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A): Ölçek 14 maddeden oluşmaktadır ve yine uzman değerlendirme esasına dayalıdır. Psikik ve somatik anksiyete belirtilerini, uyku düzenini, dikkati değerlendiren maddeleri bulunmaktadır. Çalışmamızda ölçeğin yeniden yapılandırılmış şekli kullanılmıştır. Değerlendirmede HAM-A skalasında 6-14 arası puanlar minör, 15 üzeri puanlar majör anksiyete olarak yorumlandı (133).

B)Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D): Ölçek 1950'lerin sonunda depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek için geliştirilmiş olup, uzman derecelendirme esasına dayalı standart bir ölçektir (134). Değerlendirmede 18-24 arası orta, 25 üzeri puanlar ağır depresyon olarak yorumlandı.

5.5 Kardiyovasküler Değerlendirme

Hasta ve kontrol gruplarının homojen olabilmesi açısından toplam 82 RA'li olgunun klinik olarak kardiyovasküler hastalık varlığı düşünülen 37'si çalışma dışında bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan RA' li olguların seçimi tablo 6'da sunuldu.

Tablo 4: Kardiyovasküler değerlendirme açısından çalışma dışı bırakılan RA'li olguların seçimi

*Öyküde kalp hastalığı düşündürecek anjina, dispne, yorgunluk, çarpıntı vb. semptomlar ve geçirilmiş MI öyküsü varlığı

*EKG'de iskemi bulgularının varlığı (T dalga negatifliği, patolojik Q dalgaları, ST depresyonu veya elevasyonu)

*Kalp fonksiyonlarını etkileyebilecek eşlik eden hastalıkların varlığı (Hipertansiyon, DM, klinik tiroid fonksiyon bozukluğu vb.)

RA' li 82 olgunun 45'inde (10 erkek ve 35 kadın, yaş ortalaması; 47,6 ± 11,7) klinik olarak kardiyovasküler hastalık düşünülmeydi. Bu 45 olgu ve sağlıklı kontrol grubundaki 41 olgunun Doppler-EKO verileri karşılaştırıldı.

Elektrokardiyografi: EKG çekimleri en az 3 QRS kompleksi içerecek şekilde, 25 mm/sn hız, 2 mV amplitüd ve standart 12 derivasyonda 3 kanal eş zamanlı Nihon Kohden marka Elektrokardiyografi (EKG) cihazı ile yapıldı.

Doppler-EKO: Tüm olgulara, olgular hakkında bilgisi olmayan bir kardiyolog tarafından, 3.2 mHz yetişkin prob ile sol yan supin pozisyonunda transtorasik EKO (Acuson, Sequoia 512, Minnesota, USA) yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, B mode, renkli M-mode ve pulse wave Doppler yöntemi ile sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları değerlendirildi. Kalp oda boşlukları ve duvar kalınlıkları M-mode EKO ile incelendi. Sol ventrikül diastolik fonksiyonları açısından, PWD ile, transmitral akım hızından pik erken diastolik akım (E) ve pik geç diastolik akım (A) hızları, izovolemik gevşeme zamanı (IVGZ), deselerasyon zamanı (DZ); renkli M-mode ile sol ventrikül erken doluş akımının ölçülen kavite içerisine yayılım hızı (FPV) ölçümleri yapıldı. E/A oranı hesaplandı. E hızı<A hızı, IVRT>100 msn, DZ>220ms, FPV<45cm/sn olması diastolik fonksiyon bozukluğu olarak yorumlandı (135,136).

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği şekilde, sol ventrikül kütlesi (SVK) ve kütle indeksi (SVKI) Devereux metoduna göre hesaplandı. SVK / vücut yüzey alanı ile SVKI (gr/m²) elde edildi. Formülde yer alan vücut yüzey alanı (m²); 0,007184 x (Boy (cm)^{0.425} x Ağırlık (kg)^{0.725}) formülü ve SVK(gr); 1.04 x [(IVSK+SVDSÇ+ADK)³-SVDSÇ³]-13,6)] formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksinin üst sınırı erkeklerde 134 g/m², kadınlarda 110 g/m² olarak alındı (137). Bu değerlerin üzerine çıkan bireylerde "sol ventrikül hipertrofisi" tanısı konuldu.

5.6 Tiroid Hormonlarını Değerlendirme

TFB saptanan olgular hipotiroidi (klinik ve subklinik), hipertiroidi (klinik ve subklinik) ve ötorid olarak sınıflandırıldı. TSH yüksekliğine ek olarak sT4 düzeyi düşük olanlar klinik hipotiroidi, sT4 düzeyi normal olanlar subklinik hipotiroidi kabul edildi. TSH düşüklüğüne ek olarak sT4 düzeyi yüksek olanlar klinik hipertiroidi, sT4 düzeyi normal olanlar subklinik hipertiroidi kabul edildi. TFB bulunmaksızın nodül saptanan ötorid olguların tiroid USG'leri yapıldı. Antitiroid antikorlardan en az birisinin pozitifliğinde, TFB olan olgular OT olarak kabul edildi.

5.7 İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler, SPSS for Windows 11.0 (Chicago, SPSS Inc, 2001) bilgisayar istatistik paket programına yüklendi. Kantitatif değişken veriler ortalama \pm standart sapma, kalitatif değişken veriler % olarak verildi. Yapılan gruptama sonrasında, istatistiksel değerlendirmeler, parametrik değişkenler için bağımsız gruptarda Student's testi veya Mann-Whitney Test, parametrik değişkenler arası korelasyonda Pearson'un korelasyon analizi ve nonparametrik iki değişken arasında Chi-square testi kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

VI. BULGULAR

RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu demografik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 5'de sunuldu. RA'li hasta grubunda, kontrol grubuna göre ESH, CRP, lökosit sayısı, total kolesterol ve globulin düzeylerinde anlamlı artış (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$ ve $p<0.001$); albumin ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı azalma (herikisi için; $p<0.001$) vardı. İncelenen diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 5: RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

	RA (n:82)	Kontrol (n:41)	P
Cinsiyet (E/K)	13/69	9/32	0.407
Yaş (yıl)	52,3±11,9	49,8±11,1	0,272
Hastalık yaşı (yıl)	7±7,4	-	-
Hemoglobin (gr/dL)	12,3±1,6	13,8±1,9	0.000
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9,1±2,7	7,4±2,6	0.000
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	322,9±100,1	304,6±61,6	0.284
Açlık kan şekeri (mg/dL)	98,9±32,2	96,1±16,1	0.603
Total kolesterol (mg/dL)	194,7±52,7	174,3±35,1	0.027
Trigliserid (mg/dL)	151,8±111,2	139,7±79,5	0.533
Albumin (gr/dL)	3,8±0,5	4,4±0,2	0.000
Globulin (gr/dL)	3,5±0,64	3,06±0,4	0,000
ESH (mm/h)	42,5±26,9	13,2±10,4	0.000
CRP (mg/L)	35,3±37,7	3,9±2,02	0.010
Rf pozitifliği (%)	84,1	4,8	0.000
Rf (U/L)	177,3±186	10,3±5,9	0.000
İmmünglobulin G (g/L)	13,3±4,7	11,98±2,8	0.153
İmmünglobulin A (g/L)	2,7±1,2	2,32±0,9	0.154
İmmünglobulin M (g/L)	1,2±0,8	1,16±0,5	0.501
ANA (IFA) pozitifliği (%)	35,9	9,5	0.002

E: Erkek, K: Kadın, WBC: Beyaz küre sayısı, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein, Rf: Romatoid Faktör, ANA: Antinükleer antikor

Bulgular 1; Psikiyatrik değerlendirme

Hasta grubunda %70.8 (n:58), kontrol grubunda %7.3 (n:3) sıklığında psikiyatrik bozukluk saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). RA'li hasta grubunda depresif bozukluk %41.5 (n:34), anksiyete bozukluğu %13.4 (n:11) ve karma anksiyete depresif bozukluk %15.9 (n:13) sıklığında saptandı. Karma anksiyete depresif bozukluk saptanan 13 olgunun 11'inde depresif bozukluk, 2'sinde ise anksiyete bozukluğu ön plandaydı. Bu olgular da eklendiğinde, depresif bozukluk sıklığı %54.8'e (n:45), anksiyete bozukluğu sıklığı ise %15.9'e (n:13) yükseldi. Sağlıklı kontrol grubunda %7.3 (n:3) sıklığında belirlenen psikiyatrik bozukluğun tümü depresif bozukluktu. RA'li hasta grubunda %29.2 (n:24), sağlıklı kontrol grubunda ise %92.7 (n:38) olgunun psikiyatrik bakıları normal bulundu. RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda belirlenen psikiyatrik bozukluklar Tablo 6'de sunuldu.

Tablo 6: RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda psikiyatrik bozukluk sıklığı

	RA (n:82)	Kontrol (n:41)
Normal Psikiyatrik Bakı	%29.2 (24)	%92.7 (38)
Total psikiyatrik bozukluk sıklığı	%70,8 (58)	%7,3 (3)
Depresif Bozukluk	%41.5 (34)	%7.3 (3)
Hafif Depresyon	34	3
Orta Depresyon	-	
Şiddetli Depresyon	-	
Anksiyete Bozukluğu	%13.4 (11)	-
Minör Anksiyete	3	
Majör Anksiyete	8	
Karma Anksiyete Depresif Bozukluk	%15.9 (13)	-
Depresyon Ağırlıklı	11	
Hafif Depresyon	11	
Orta Depresyon	-	
Şiddetli Depresyon	-	
Anksiyete Ağırlıklı	2	
Minör Anksiyete	-	
Majör Anksiyete	2	
HAM-D Skalası	17,48±1,86	16,33±2,31
HAM-A Skalası	17,78±3,6	-

HAM-D; Hamilton depresyon ölçeği, HAM-A; Hamilton anksiyete ölçeği

Anksiyete (n:11) ve anksiyete ağırlıklı karma anksiyete depresif bozukluk (n:2) saptanan 13 RA'li olguya HAM-A skalası uygulandığında; 10 olguda majör, 3 olguda ise minör anksiyete bozukluğu belirlendi. Depresif (n:34) ve depresyon ağırlıklı karma anksiyete depresif bozukluk (n:11) belirlenen RA'li 45 olgu ve kontrol grubundaki 3 olguya HAM-D skalası uygulandığında, hepsinde hafif depresyon saptandı.

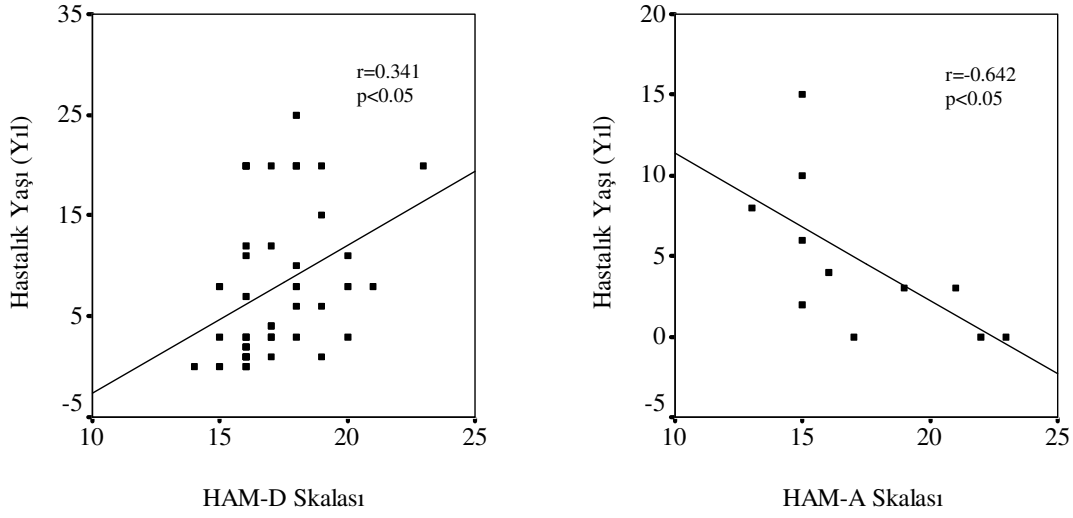
Anksiyeteli grubun hastalık yaşı, depresyonlu gruba göre daha kısaydı (p<0.05, Tablo 7). Hastalık yaşı ile depresyon derecesi arasında pozitif, anksiyete derecesi arasında ise negatif korelasyon vardı (sırasıyla; r=0.341, p<0.05; r=-0.642, p<0.05; Şekil 1). Depresyon ve anksiyete derecesi ile diğer demografik veriler ve laboratuvar verileri arasında ise korelasyon yoktu.

Tablo 7; Psikiyatrik bozukluğu olmayan RA'li olgular, Anksiyete ve Depresyonlu RA'li olgularda demografik ve laboratuvar verileri

	Psikiyatrik bozukluğu olmayan RA'li olgular (24)	Depresif RA'li olgular (45)	Anksiyeteli RA'li olgular (13)	P
Hastalık yaşı (yıl)	6,3±8,3	7,9±7,4	4,07±4,5	0.028*
ESH (mm/h)	43,5±28,3	44,7±26,5	33,3±25,7	>0.05
CRP (mg/L)	38,7±46,8	37,7±35,7	20,9±20,7	0.039*
IgG (g/L)	14,6±4,7	13,5±4,7	10,2±3,6	0.03*, 0.011⁺
IgA (g/L)	3,04±1,6	2,8±1,2	2,03±0,6	0.011*, 0.021⁺
IgM (g/L)	1,58±1,22	1,1±0,7	1,14±0,5	>0.05
Alb (g/dL)	3,8±0,6	3,7±0,49	4,05±0,44	>0.05
Glob (g/dL)	3,6±0,72	3,5±0,65	3,2±0,36	0.017*, 0.026⁺

*; anksiyeteli RA'li olgular ile depresif RA'liler arasında

⁺; anksiyeteli RA'li olgular ile psikiyatrik bozukluğu olmayan RA'liler arasında



Şekil 1: Hastalık yaşı HAM-D skalası ile pozitif, HAM-A skalası ile negatif korelasyon göstermektedir

RA'li olguların % 84.1'inde (n:69) RF pozitif bulundu. RF'ü pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında, psikiyatrik bozukluk sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). RA'li olgularda ANA pozitifliği, IFA ile % 35.3 (n:29) sıklığında bulundu. Psikiyatrik bozukluk saptanan ve saptanmayan RA'li olgular arasında, ANA pozitiflik sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). ANA'ü pozitif olan ile olamayanlar arasında depresyon ve anksiyete sıklığı ve dereceleri açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Anksiyete saptanan RA'li olgularda, depresyon saptanan RA'li olgular ve psikiyatrik bozukluk saptanmayan RA'li olgulara göre IgG, IgA ve globulin düzeyleri anlamlı şekilde düşüktü (herbiri için $p<0.05$, Tablo 7). Anksiyeteli olgularda, depresyonlu olgulara göre CRP düzeyi anlamlı düşüktü ($p<0.05$).

RA'e ikincil fibromyalji %14.6 (n:12) sıklığında saptandı. Fibromiyaljisi olan ve olmayan olgular arasında yaş, cinsiyet, hastalık yaşı, RF pozitifliği ve psikiyatrik bozuklukların sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Bulgular 2; kardiyovasküler değerlendirme

RA' li 82 olgudan 45'inde (10 erkek ve 35 kadın, yaş ortalaması; $47,6 \pm 11,7$) öykü ve fizik bakı doğrultusunda, klinik olarak kardiyovasküler hastalık düşünülmüdü. Bu 45 olgu ve 41 sağlıklı kontrol grubu olgusunun (9 erkek ve 32 kadın, yaş ortalaması; $49,8 \pm 11,1$) demografik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 8'de sunuldu. RA' li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ESH,

CRP, lökosit sayısı ve globulin anlamlı şekilde yüksek (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$); hemoglobin, hemotokrit ve albumin düzeyleri düşük bulundu (herbiri için; $p<0.001$).

Klinik olarak KVH düşünülmeyen RA'li hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; E/A oranında anlamlı azalma ($p<0,05$), İVGZ'da anlamlı artış vardı ($p<0,05$). Hasta grubundaki DZ'ında artma ve FPV'deki azalma istatistiksel anlamlılıkta bulunmadı ($p>0.05$). İncelenen diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu. RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu Doppler-EKO verileri Tablo 9'de sunuldu.

Tablo 8; Klinik olarak kardiyovasküler hastalık düşünülmeyen RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

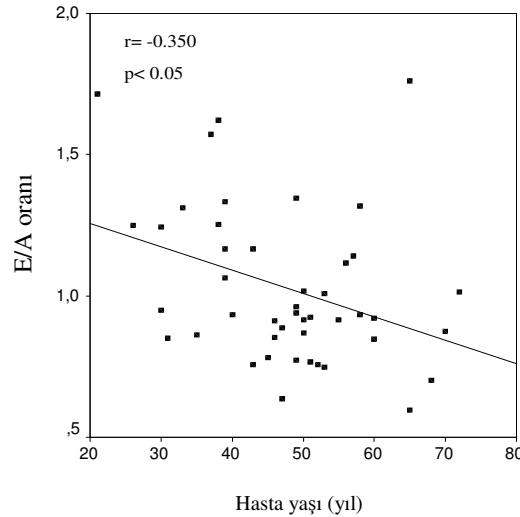
	RA (n:45)	Kontrol (n:41)	P
Yaş (yıl)	47,6±11,7	49,8±11,1	0,364
Cinsiyet (E/K)	10/35	9/32	0,976
Hastalık yaşı (yıl)	6±6,5	-	-
VKI (kg/m ²)	25,3±4,5	26,7±4,2	0,272
Hemoglobin (mg/dL)	12,3±1,7	13,8±1,9	0,000
Hemotokrit (%)	37,9±4,3	41,75,1	0,000
WBC (10 ³ /μL)	9,3±2,6	7,4±2,6	0,001
Trombosit (10 ³ /μL)	339±111	304,6±61,6	0,079
Açlık Kan Şekeri	93,6±18,3	96,1±16,1	0,509
Toplam kolesterol (mg/dL)	184±46,5	174,3±35,1	0,282
LDL (mg/dL)	115,6±32,1	114,7±27,9	0,892
HDL (mg/dL)	45,8±12,1	44±9,9	0,451
Trigliserid (mg/dL)	131,2±73,2	139,7±79,5	0,608
Albumin (mg/dL)	3,8±0,5	4,4±0,2	0,000
Globulin (mg/dL)	3,5±0,5	3,1±0,41	0,000
ESH (mm/h)	40,9±24,2	13,2±10,4	0,000
CRP (mg/L)	34,3±38,9	4,09±2,02	0,000

Tablo 9: Klinik olarak kardiyovasküler hastalık düşünülmeyen RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu Doppler-EKO verileri

	RA (n:45)	Kontrol (n:41)	P
Nabız (dk)	77,4±7,6	76,4±7,8	0,422
Diastolik Çap (mm)	46,1±4,1	46,9±3,6	0,387
Sistolik Çap (mm)	30,6±4,3	30,3±3,9	0,710
İVSK (mm)	10,1±1,1	9,5±1,2	0,078
ADK (mm)	9,5±1,3	9,2±0,9	0,338
SVK (gr)	191,3±46,2	197,6±45,7	0,522
SVKİ (g/m2)	112,9±19,9	110,4±17,8	0,632
EF (%)	64,9±5,8	65,7±5,1	0,639
FK (%)	36,1±7	36,9±5,6	0,439
Aort kökü (mm)	33,5±5,2	34±3,5	0,659
Sol atrium çapı (mm)	34,1±4,1	33,8±2,9	0,653
E (cm/sn)	70±19	67±14	0,504
A (cm/sn)	71±14	61±17	0,005
E/A oranı	0,97 ± 0,30	1,08 ± 0,30	0,035
DZ (msn)	223,1±54,6	207±48,5	0,157
İVGZ (msn)	110,2±21,9	100,7±15	0,023
FPV (cm/sn)	59,8±16,3	62±14,9	0,525

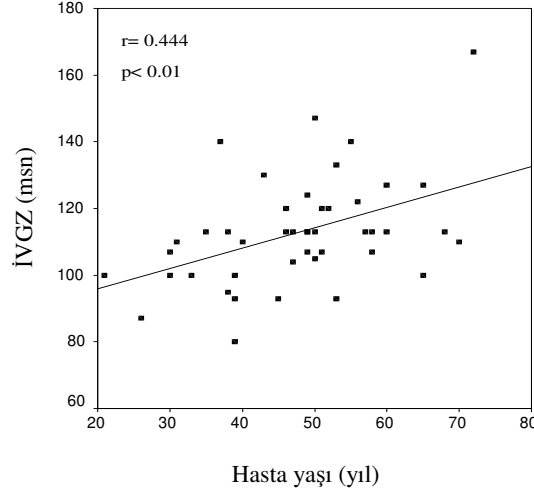
İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı; ADK: Arka Duvar kalınlığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; FK: Fibril Kısılma; E: Pik erken diastolik akım; A: Pik geç diastolik akım; DZ: Deselerasyon zamanı; İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı; SVK: Sol ventrikül kütlesi; SVKİ: Sol ventrikül kütle indeksi FPV: Flow propagation velocity,

Hasta yaşı ile E/A oranı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ($r=-0.350$, $p<0.05$, Şekil 2). Buna karşın hastalık yaşı ve incelenen laboratuvar verileri arasında herhangi bir ilişki yoktu.



Şekil 2: RA'li olgularda hasta yaşı ile E/A oranı arasında negatif korelasyon

Hasta yaşı ile İVGZ'ndaki uzama arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.444$, $p<0.01$, Şekil 3) vardı. Buna karşın hastalık yaşı ve incelenen laboratuvar verileri arasında herhangi bir ilişki yoktu.



Şekil 3: RA'li olgularda hasta yaşı ile İVGZ arasındaki korelasyon

Bulgular 3; tiroid fonksiyonlarını değerlendirme

RA'li olguların %9.8 (n:9)'inde TFB saptandı. Bu olguların 5'inde hipotiroidi, 4'ünde hipertiroidi vardı. Kontrol grubundaki olguların ise hiçbirinde TFB yoktu. TFB açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Hasta grubu ve kontrol grubundaki TFB dağılımı Tablo 10'da sunuldu.

Tablo 10: RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda TFB dağılımı

		RA (n:82)	Kontrol (n:41)
HİPOTİROİDİ %6.0 (5)	Klinik Hipotroidi	%3,6 (3)	-
	Subklinik Hipotiroidi	%2,4 (2)	-
HİPERTİROİDİ %4.8 (4)	Klinik Hipertiroidi	%2,4 (2)	-
	Subklinik Hipertiroidi	%2,4 (2)	-
ÖTİROİD %89.0 (73)		%89 (73)	%100 (41)
Toplam TFB:		%10.8 (9) ^a	-

a: $p<0.05$ (kontrol grubuna göre)

TFB belirlenen 9 olgudan 5'i hipotiroidi ile uyumlu bulundu ve 3 olguda klinik hipotiroidi, 2 olguda ise subklinik hipotiroidi vardı. Klinik hipotiroidili olguların yaş ortalaması 63.3 yıl, subklinik hipotiroidili olguların ise yaş

ortalaması 50.5 yıldır. Klinik hipotiroidili olgulardan 2'si ve subklinik hipotiroidili olgulardan 1'i, ATMA pozitifliği ve tiroid USG'sindeki heterojen parankim görünümü ile OTH olarak yorumlandı. Sonuçta, tüm hipotiroidili olguların 3'ünde OTH olduğu belirlendi.

TFB belirlenen 9 olgudan 4'ü hipertiroidi ile uyumlu bulundu ve 2 olguda klinik hipertiroidi, diğer 2 olguda subklinik hipertiroidi vardı. Klinik hipertiroidili ve ATMA'yu pozitif olan 1 olgu OTH olarak yorumlandı.

TFB (hipotiroidi veya hipertiroidi şeklinde) saptanan RA'li olguların demografik ve laboratuvar verileri tablo 11'de sunuldu.

Tablo 11: TFB saptanan olguların (n:9) demografik özellikleri ve laboratuvar verilerine göre değerlendirme sonuçları

HİPOTİROİDİ (n:5)												
No	Yaş	HY	Rf	ANA	ATA	ATMA	TSH	sT4	Tiroid USG	Klinik tanı	OTH	
1	67/K	2	31	-	-	-	↑	↓	-	Klinik hipotiroidi		
2	60/K	20		-	-	+	↑	↓	HTP	Klinik hipotiroidi	x	
3	63/K	20	35	-	+	+	↑	↓	HTP	Klinik hipotiroidi	x	
4	49/K	3	411	-	-	-	↑	N	Normal	Subklinik hipotiroidi		
5	52/K	1	9	-	-	+	↑	N	HTP	Subklinik hipotiroidi	x	
HİPERTİROİDİ (n:4)												
No	Yaş	HY	Rf	ANA	ATA	ATMA	TSH	sT4	Tiroid USG	Klinik tanı	OTH	
1	48/K	7	73	+	-	-	↓	↑	MNG	Klinik hipertiroidi		
2	69/K	1	9	-	-	+	↓	↑	HTP	Klinik hipertiroidi	x	
3	52/K	2	411	+	-	-	↓	N	-	Subklinik hipertiroidi		
4	71/K	25	76	-	-	-	↓	N	Normal	Subklinik hipertiroidi		
Toplam OTH: 4/9 (%44.4)												

HY: Hastalık yaşı, Rf: Romatoid faktör, MNG: Multinodüler guatr, OTH: Otoimmün tiroidit, x: OTH kabul edilen olgular, HTP: Heterojen tiroid parankimi

RA'li hasta grubunun %7.2 (n:6)'sinde ATA, %11 (n:9)'inde ATMA pozitifliği vardı. %4.8 (n:4) olguda ise ATA ve ATMA'un herikisi de pozitif. TFB saptanan 9 olgunun ise %11.1'inde (n:1) ATA, %44.4 (n:4)'ünde ATMA, %11.1 (n:1)'inde ise ATA ve ATMA'un herikisi de pozitif.

Tüm RA'li olgularda (n:82) OTH sıklığı %4.8 (n:4); TFB saptanan RA olgularda (n:9) ise OTH sıklığı %44.4 (n:4) olarak bulundu. Tüm RA olguları ile

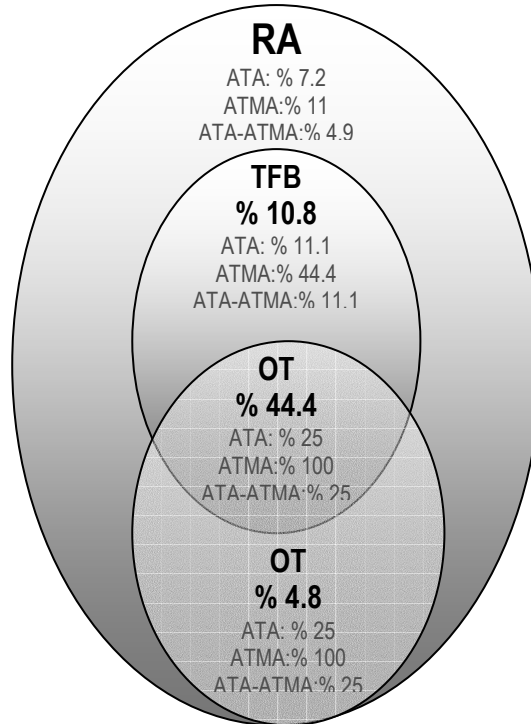
TFB saptananlardaki ATA, ATMA ve OTH sıklığına ilişkin sonuçlar tablo 12’de sunuldu.

Tablo 12: Tüm RA’li olgular, TFB saptananlar ve sağlıklı kontrol grubunda ATA, ATMA ve OTH sıklıkları

	RA (n:82)	TFB (n:9)	Kontrol (n:41)
ATA	%7.2 (6)	%11.1 (1)	%4.9 (2)
ATMA	%11 (9)	%44.4 (4)	%17.1 (7)
ATA-ATMA*	%4.9 (4)	%11.1 (1)	-
OTH	%4.8 (4)	%44.4 (4)	-

*: ATA-ATMA birlikteliği, ATA: Antitiroglobulin antikor,,
ATMA:Antitiroidmikrozomal antikor, OTH: Otoimmün tiroid hastalığı

TFB açısından tüm sonuçlar Şekil 4’de şematize edildi.



Şekil 4: RA ve TFB saptanan olgularda OTH ve antitiroid antikor sıklıkları

VII. TARTIŞMA

Kronik otoimmün bir hastalık olan ve toplumun yaklaşık % 1'ini etkileyen RA'te depresyon % 14-46 (15,29), anksiyete ise % 20-70 (16-18) sıklığında bildirilmektedir. Çalışmamızda da RA'li hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların anlamlı oranlarda fazla olduğu ortaya konuldu.

RA'in kronik bir hastalık olması ve klinik dalgalanmalar göstermesi, olguların ağrı ile her an karşılaşma olasılığı, psikiyatrik bozukluklara yol açan olası nedenlerdir (11,14,19,23). Hastalık seyrinde gelişen fiziksel engellilik, hastaların aile ve iş yaşamlarında mutsuzluğa yol açmakta, hastalar istediklerini gerçekleştiremeyerek kendilerini sosyal izolasyona sokmaktadırlar (30,31). Ek olarak, yetersiz fonksiyonel durumun günler içinde artarak hastaları hastaneye bağımlı kılması (15), hastaların zaman içinde kendilerine bile yetersiz kalmaları (31), hastalığın getirdiği ekonomik sıkıntılar ve sosyal destekten yoksunluk (17,32) depresyona yol açmaktadır. Olguların hareket yeteneğinin % 10 azalması, bir sonraki yıl için, depresyonun 7 kat artmasına neden olmaktadır (33). RA'li olgularda ağrının ve hastalığın kontrol altında olduğu dönemlerde bile, hastalığa yaşam boyu mahkum olma duygusu ve hastalıkla ilişkili ileriye yönelik kaygılar depresyon ile ilişkilendirilmiştir (32,34).

RA'li olgularda ağrı değişikliklerinin, depresyon değişiklikleri ile ilişkisiz olduğu ileri sürülmüş olmasına karşın (32,35), ağrı düzeyi ile depresyon derecesi arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiş, ilişki katsayısı yaklaşık olarak 0.4 bulunmuştur (36). Depresyonun, tedaviye yanıtı bozması, pozitif düşünce kaybı ve uğraşılara olan ilginin azalması sonucu ağrı algılanmasını artırması olasıdır (30).

Çalışmamızda RA'li hasta grubunda toplam psikiyatrik bozukluk %70.8, depresif bozukluk %41.5 sıklığında saptanmış olup bu oranlar literatürdeki oranlardan (29) göreceli olarak yüksektir. Evers et al. (37) RA'li olgularda düşük eğitim düzeyinin depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda RA'li hasta grubunda psikiyatrik bozuklukların daha sık saptanmasının olası nedeni, bölgemizin ve hastalarımızın eğitim düzeyindeki düşüklük olabilir. Düşük sosyo-ekonomik durum, normal bireylerde ve RA'li olgularda kötü sağlık durumu ile ilişkilidir (24). Daha önceki çalışmaların yapıldığı

ülkelere göre (15-18) ülkemiz genelindeki, ve özellikle bölgemizdeki kötü sosyo-ekonomik durum psikiyatrik bozuklukların sıklığındaki artışın olası diğer nedeni olarak düşünülebilir.

RA'li olgularda, anksiyete prevalansının normal popülasyona göre yüksek olduğu (16-18), anksiyete ile depresyonun önemli derecede birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (16,29). RA'e erken dönemlerde anksiyete, geç dönemlerde ise depresif bozukluğun eşlik ettiği, anksiyetenin sonradan gelişebilecek depresyonun bir öncül belirtisi olabileceği vurgulanmaktadır (16). RA'li olgularda anksiyetenin sık olduğu, fakat anksiyete düzeyinin osteoartrit, mekanik bel ağrısı ve fibromiyalji gibi noninflamatuar romatolojik hastalıklarla benzer olduğu belirtilmektedir (17).

Çalışmamızda, anksiyete bozukluğu saptanan RA'li olguların hastalık yaşı, depresyon saptananlardan düşük bulundu. Ek olarak, hastalık yaşı arttıkça anksiyete derecesinin azalması ve depresyon derecesinin artması, RA'li olgularda anksiyete bozukluğunun, gelişecek depresyonun öncül bulgusu olduğu görüşünü (16) desteklemektedir. Wittchen ve ark. (24) anksiyete bozukluğu saptanan olgularda, izlem sırasında, depresyon gelişme riskinin anlamlı şekilde fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Depresyonlu hastalarda IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yükseldiği ve depresyonun şiddeti ile korele olduğu (38); IL-6 gibi sitokinlerin santral sinir sisteminde monoaminlerin düzeylerini etkileyerek, nöropsikiyatrik sorunlara yol açabileceği (39) bildirilmektedir. IFN-alfa tedavisi sonucunda artan sitokinlerin, gelişen psikiyatrik bozukluklar ile ilişkili olduğu (40) belirtilmiştir. Depresif bozukluğu olan RA'li olgularda, IL-6 düzeylerinde yükseklik saptanmış; klinik seyir boyunca, hastalığın alevlendiği dönemlerde, strese yanıt olarak IL-6 düzeylerinde artış olduğu ileri sürülmüştür (41).

Psikiyatrik bozukluk saptanan olgularda, sağlıklı kontrol grubuna göre serum immunglobulin (Ig) düzeylerinde yükseklik (42,43) ve aksine düşüklük (44) bildirilmiştir. IgG ve IgM'deki artışın, psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde önemli olabileceği (43); IgM'deki artışın şizoaffektif bozukluğu gösterebilecek bir işaret olabileceği ileri sürülmüştür (45). Sane ve ark. (46) psikiyatrik bozukluk saptanan olgularda, sağlıklı kontrol grubu olgularına göre, IgG ve M düzeylerinde

anlamli artiş saptamalarına karşın, psikiyatrik bozukluk ve immunoglobulin düzeyleri arasında direk bir ilişki gösterememişlerdir. Stres ve psikiyatrik bozuklukların immün sistem üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği belirtilmektedir (47). Depresyonun, immün sistemdeki hücre sayısı ve fonksiyonları ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi, inflamasyonun çeşitli basamaklarını etkileyebileceği bildirilmiştir (48). Çalışmamızda, anksiyetenin eşlik ettiği RA'li olgularda IgG ve A düzeylerinde d şkl k saptanması psikiyatrik bozukluklar ile immün sistemin ilişkili olduğunu destekliyor olabilir.

Psikiyatrik bozukluk saptanan olgularda, sağlıklı kontrol grubuna göre, ANA pozitiflik sıklığında anlamli artiş gösterilmiş (42,49); ancak diğer bir çalışmada (41) bu anlamlılık bulunamamıştır. Çalışmamızda da psikiyatrik bozukluk saptanan ve saptanmayan RA'li olgular arasında ANA pozitiflik sıklığı açısından anlamli farklılık bulunmamıştır.

Primer fibromiyaljili olguların, RA'li olgulara göre, daha depresif olduğu vurgulanmaktadır (29). Başka bir çalışmada (50) primer fibromiyaljili olgularda, RA'e ikincil fibromiyalji olgularına benzer oranlarda psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir. Fibromiyaljinin tek başına bile psikiyatrik sorunlara yol açabileceği belli iken (29,50), çalışmamızda fibromiyalji komponenti olan RA'li olgularda, olmayanlara göre, eşlik eden psikiyatrik bozuklukların sıklığı açısından farklılık yoktu. RA'e ikincil fibromiyaljisi olan olgularda psikiyatrik bozukluk sıklığında artiş bulunmayışı; RA'e eşlik eden psikiyatrik bozuklukların, fibromiyaljiden bağımsız olarak, RA'in klinik bir komponenti olabileceğini düşündürmektedir.

Crotty et al. (51) RA'li olgularda saptanan ağrı ve depresyon şiddetinin ileride gelişebilecek fiziksel sakatlığın habercisi olduğunu, sonuç olarak psikiyatrik bulguların biyolojik (CRP, ESH, vb.) ve fiziksel parametreler kadar hastalığın prognozu hakkında fikir verebileceğini bildirmişlerdir. RA'li olgularda depresyonun hastalık aktivitesini artırdığı, eşlik eden psikiyatrik bozuklukların tedavisinin klinik olarak hastalık aktivitesini azalttığı bildirilmektedir (52). RA tanısı alan olguların psikiyatrik bozukluklar açısından irdelenmesi, hastalığın prognozu açısından hekimini bilgilendirdiği gibi, psikiyatrik bozukluk saptandığında bununla mücadele tedavi hedeflerinin yakalanması olasılığını da arttırabilir.

RA'li olgularda kardiyovasküler tutulum morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (53-56). RA'li olgularda ölümlerin yaklaşık %40-50'sinden kardiyovasküler nedenler sorumlu tutulmaktadır. RA'li olgularda kardiyovasküler olaylar, genel popülasyona göre, daha erken oluşur ve kalp tutulumu hastalık şiddeti ile ilişkilidir (70). Son zamanlarda, ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun önemi ortaya konulmuş, ve RA'teki kronik inflamasyonun RA'li olgularda İKH'nı arttırdığı ileri sürülmüştür (70-72).

RA'li olguların komorbid hastalıklarında yapılan çalışmalarda, sıklıkla hipertansiyonun eşlik ettiği belirtilmektedir (67,73,74). Kroot ve arkadaşları (73), RA'li olguların yaklaşık üçte birinde, eşlik eden kronik bir hastalık bulunduğunu, en sık ise kardiyovasküler kökenli hastalıkların eşlik ettiğini bildirmektedirler. Aynı çalışmada, RA'li olgularda hipertansiyonun hastalık başlangıcından sonra, TEİ ve steroid kullanımından bağımsız olarak, geliştiği vurgulanmaktadır. Mc Entegart ve arkadaşları (75), RA'li olgularda diyastolik kan basıncında daha belirgin olmak üzere, sistolo-diyastolik kan basıncında artış saptamışlardır. Hipertansiyon varlığının, ek bir hastalık bulunmadan kalpte meydana getirdiği yapısal değişiklik sonucu tek başına diastolik fonksiyonları bozduğu bilinmektedir (138).

Diyabet, kalp hastalığı riskini 2-4 kat artıran, bağımsız bir risk faktörüdür (139). RA'li olgularda, diyabet ve hipertansiyonun kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (84-87). Del Rincon ve ark. (84), DM ve hipertansiyonun birlikte varlığının kardiyovasküler olayları artırdığını belirtmektedirler. Kortikosteroid kullanımı hipertansiyon, lipid bozukluğu, ve diyabet gelişimine katkı yaparak RA'li olgularda kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır (76,77).

Bizim çalışmamızda hipertansiyon, diyabet vb. hastalıkları olan olgular kardiyovasküler değerlendirmede çalışma dışı bırakılmıştır. RA, kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır (1). Hastalığın bazen klinik alevlenmeler gösterdiği bilinmektedir. Bu alevlenmeler döneminde, inflamasyon belirleyicileri sıklıkla yükselmektedir (1). Kronik inflamasyon kalpte yapısal değişikliklere neden olur (70). Çalışmamızda, hasta grubundaki olguların sol ventrikül duvar kalınlıkları normal bulunmasına karşın, diyastolik fonksiyonlarda bozulma

saptanmamasının önemli bir nedeni inflamasyona bağlı gelişen miyokard hasarlanması olabilir. Histopatolojik çalışmalarda RA'li olgularda nonspesifik miyokardit, miyokartta granülatöz lezyonlar, ikincil amiloid, koroner vaskülit ve diffüz fibrotik lezyonların varlığı gösterilmiştir (69). Bu olaylar da sol ventrikül fonksiyonlarını bozan önemli nedenlerdir. Kardiyovasküler hastalıklarda CRP ve ESH gibi inflamasyon belirleyicilerinde artış her zaman kötü prognoz ile birlikte (55,84,140).

Çalışmamızda, klinik olarak kardiyovasküler hastalık düşünülmeyen ve kalp fonksiyonlarını bozabilecek eşlik eden sistemik hastalığı bulunmayan RA'li hasta grubu Doppler-EKO verileri yaş, cinsiyet ve fizik özellikleri uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. RA'li olgularda, transmitral akım hızları (59,68) ve FPV ile (62,64,69) sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında, sistolik fonksiyon bozukluğu bulunmaksızın, E/A oranı ve İVGZ gibi diyastolik fonksiyon göstergelerinde farklılık ortaya konulmuştur. İleri yaş, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve diğer kardiyak patolojilere de neden olmaktadır (141). RA'li olgularda kalp hastalığı riskinin %3.5 oranında arttığı, bu riskin yaşla doğru orantılı olduğu belirtilmektedir (58). Bununla birlikte, hastalığı erken ya da ileri yaşlarda başlamış olgular karşılaştırıldığında, artmış kardiyovasküler ölümler açısından benzer oranlar saptanmıştır (79). Yapılan çalışmalarda (63-65,80) diyastolik fonksiyon bozukluğu ile hastalık yaşı, hastalık aktivitesi, klinik bulgular ve eklem deformiteleri arasında ilişki gösterilmiş; diğer çalışmalarda ise hasta yaşı (65) ve hastalık yaşı (84,85) ile bu ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda, ileri hasta yaşı ile E/A oranını arasında negatif, İVGZ ile pozitif korelasyon belirlendi. Hastalık yaşından bağımsız olarak, hasta yaşı artışı ile diyastolik fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkışı, RA'li olgularda yaşı ilerlemesi ile, normal bireylere göre, KVH açısından daha fazla risk taşıdığını ve hastalığın zaman içinde oluşabilecek kalp fonksiyon bozukluğunu akselere ettiğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda RA'li olguların sol ventrikül kütlelerinde artış olduğu bildirilmesine karşın (68,81,83), bizim verilerimiz kütle artışını desteklememektedir. Bu farklılığın nedeni, çalışmamızda hipertansiyon, ek

kardiyak patolojili olguların dışlanması olabilir. Kardiyak semptomları bulunmayan RA'li hasta grubu ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu sağlıklı kontrol grubu arasında, sistolik fonksiyon bozukluğu ve sol ventrikül kütleleri farklı olmaksızın, hastalık yaşı ile ilişkili diyastolik fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (70). Bu sonucun olasılıkla intrensek miyokardiyal patoloji ve subklinik miyokardiyal tutulumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (70).

RA'li olgularda TFB olarak en sık subklinik hipotiroidi (88,89,92) ve klinik hipotiroidi (90) bildirilmiştir. Buna karşın, Andonopoulos ve ark. (93), RA'li olgularda TFB sıklığının normal kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, RA'li olgularda en sık klinik hipotiroidi bulundu.

RA'li kadın olgularda, osteoartrit veya fibromyalji gibi inflamatuvar olmayan diğer romatolojik hastalıklı kadın olgulara göre, TFB en az 3 kat fazla bulunmuştur (91). Cinsiyet dışında, TFB sıklığı ile yaş, hastalık yaşı, Rf ve ANA pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir (91). Bizim çalışmamızda da TFB saptanan tüm RA'li olgular kadındı ve TFB ile hastalık yaşı, Rf titresi ve diğer laboratuvar verileri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Chan ve ark. (92), RA'li olgularda en sık subklinik hipotiroidi olmak üzere, %10,9 sıklığında TFB saptamışlardır. Aynı çalışmada, klinik hipotiroidi saptanan RA'li ve SLE'li olguların yaşlarının, subklinik hipotiroidili olgulara göre ileri saptanmasının 'otoimmünite oluşumunda yavaş ve yaygın ilerleme hipotezi (104)'ni desteklediği belirtilmektedir. Bu hipoteze göre, otoimmün tiroiditte hastalık zaman içinde hafif tiroiditten, klinik hastalık oluşumuna kadar 'piramid hastalık' şeklinde ilerleyebilmektedir. SLE ve RA gibi otoimmün hastalıklar bu ilerlemeyi hızlandırmaktadır (88). Çalışmamızda da, klinik hipotiroidili olguların yaş ortalaması subklinik hipotiroidili olgulara göre yüksek bulunmuştur.

ATA ve ATMA otoantikörlerinin birlikte pozitifliğinde, TFB'nun daha sık olması beklentisine karşın, bu antikörlerin birlikte pozitif saptandığı 4 RA olgumuzun yalnızca birinde TFB görülmüştür. Ancak, TFB bulunmayan diğer 3 olgudaki ATA ve ATMA pozitifliği ileride gelişmesi beklenen TFB açısından izlem gerektirecektir. Subklinik hipotiroidili olguların zaman içinde klinik

hipotiroidiye dönüşebileceği bildirilmiştir (105). Bu dönüşümde ileri yaş, kadın cinsiyet, ATA ve ATMA pozitifliği risk faktörleri olarak bildirilmiştir (88,106). Bu olgularda klinik seyir içinde tedavi gerektirebilecek TFB gelişebilmektedir. Çalışmamızda, ATMA pozitifliği ve subklinik hipotiroidi belirlenen bir olgu, ATA veya ATMA'dan biri veya herikisinin pozitif olduğu klinik olarak ötroid 6 olgunun zaman içinde klinik değişime uğrayabileceği beklenir. Bu olguların izleminde, aralıklı olarak tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Sjögren Sendromu (142) ve Miks Bağ Dokusu Hastalığı (143) başta olmak üzere tüm bağ dokusu hastalıkları ile OTH arasında birliktelik gösterilmiştir. OTH ve Bağ Dokusu Hastalıkları arasındaki bu birliktelikte antitiroid antikörlerin varlığının önemli olabileceği bildirilmiştir. RA'li olgularda antitiroid antikörler yüksek sıklıkta bildirilmiştir (100-102). Tiroid dokusuna karşı otoimmünite gelişimi, sistemik otoimmün hastalıklardan önce veya hastalık seyri boyunca oluşabilmektedir (107). Kronik inflamatuvar olaylarda, "nontiroidal hastalık sendromu" olarak bilinen, sT4'ün sT3'e dönüşümünün azalması (144), RA'li olgularda TFB'nun diğer bir nedeni olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda, RA'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında tiroid otoantikörlerinin pozitifliği açısından anlamlı farklılık bulunmamasına karşın, RA'li olgularda OTH'nın sık görülmesi, RA'in bu olgularda otoimmün gidişi hızlandırdığı şeklinde yorumlanabilir. RA'li olgularda, OTH gibi etyolojisinde otoimmünite suçlanan diğer hastalıklara yatkınlık beklenen bir sonuçtur.

RA'li hastalarda normal popülasyona göre hipotiroidinin sık görülmesi ve hipotiroidisi olan tüm olgularda en az bir otoantikör pozitifliğinin varlığı, RA'li olgulardaki hipotiroidinin nedeninin otoimmün tiroidit gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (89).

Rf titresinin tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede önemli olabileceği, Rf titresini ile sT4 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunduğu vurgulanmıştır (108). Düşük TSH düzeyleri olan RA'li olgularda, normal sT4 düzeylerinin bulunması daha önceki steroid kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (97).

VIII. SONUÇLAR

RA'li olgularda, sağlıklı kontrol grubuna göre, psikiyatrik bozuklukların sıklığı artmaktadır. Eşlik eden psikiyatrik bozuklukların, yaşam boyu tedavi gerektiren RA'in klinik seyrini olumsuz yönde etkilemesi kaçınılmazdır. RA'li olgularda, psikiyatrik bozuklukların da araştırılması ve multidisipliner izlem ve tedavi yaklaşımı gerekmektedir.

Kardiyak semptomları olmayan ve klinik olarak kalp hastalığı düşünülmeyen RA'li olgularda, sağlıklı olgulara göre sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozukluk saptanması, RA'teki kalp tutulumunu göstermektedir. Hastalık yaşından bağımsız olarak, hasta yaşının artması ile diyastolik fonksiyon bozukluğunun varlığı, RA'li olgularda yaşın ilerlemesi ile normal bireylere göre KVH açısından daha fazla risk bulunduğunu göstermektedir. Bu olgularda asemptomatik klinik ile seyreden intrensek miyokardiyal patoloji, hasta yaşı ilerledikçe semptomatik şekle gelebilir.

TFB, RA'li kadın olgularda oldukça sık görülmektedir. Kadın RA'li olgular, OTH gelişme olasılığı açısından dikkatle izlenmelidir. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerin izlemi ileride gelişebilecek OTH'ın erken tanısına yardımcı olacaktır.

IX. KAYNAKLAR

1. GümüŖdiŖ G. Romatoid artrit. In: DođanavŖargil E, GümüŖdiŖ G, eds. Klinik Romatoloji: Deniz Matbaası, İstanbul: 1999: 269-78.
2. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, Tirpan K, Demir T, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22(4): 416-20.
3. Kacar C, Gilgil E, Tuncer T, Butun B, Urhan S, Arıkan V, Dundar U, Oksuz MC. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol. 2005; 24(3): 212-14.
4. Allaire SL, Prashker M, Meenan R. The costs of rheumatoid arthritis. Pharmoeconomics 1994; 6: 513-22.
5. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 28-33.
6. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. Epidemiol Rev. 1981; 3: 27-44.
7. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:481-94.
8. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to Methotrexate Treatment is Associated with Reduced Mortality in Patients with Severe Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 2000 ;43(1):14-21
9. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, Dawes PT. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. Rheumatology 2001; 40: 447-452
10. Berkanovic E, Hurwicz M. Rheumatoid Arthritis and comorbidity J Rheumatol 1990: 17: 888-892
11. Barlow JH, Cullen LA, Rowe IF. Comparison of knowledge and psychological well-being between patients with a short disease duration (< or = 1 year) and patients with more established rheumatoid arthritis (> or = 10 years duration). Patient Educ Couns. 1999;38(3):195-203.
12. Anderson KO, Bradley LA, Young LD, McDaniel LK, Wise CM. Rheumatoid arthritis: Review of psychological factors related to etiology, effects and treatment. Psychol Bull. 1985; 98:358-7.
13. Eberhardt K, Larsson BM, Nived K. Psychological reactions in patients with early rheumatoid arthritis. Patient Educ Counseling. 1993; 20:93-100.
14. Sharpe L, Sensky T, Allard S. The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: the predictive role of disability, illness perceptions, pain and coping. J Psychosom Res. 2001;51(6):713-9.
15. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1993; 20: 790-6.

16. VanDyke MM, Parker JC, Smarr KL, Hewett JE et al. Anxiety in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 ;51(3): 408-12.
17. Hawley DJ, Wolfe F. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study of 400 patients. *J Rheumatol* 1988;15:932-40.
18. El-Miedany YM, El-Rasheed AH. Is anxiety amore commen disorder than depression in Rheumatoid Arthritis? *Joint Bone Spine.* 2002;69: 300-6.
19. Parker JC, Smarr KL, Slaughter JR, Johnston SK, Priesmeyer ML, Hanson KD, Johnson GE, Hewett JE, Irvin WS, Komatireddy GR, Walker SE. Management of depression in rheumatoid arthritis: a combined pharmacologic and cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum.* 2003;49(6):766-77.
20. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA.* 1989;262(7):914-9.
21. Bradley LA, Young LD, Anderson KO, McDaniel LK, Turner RA, Agudelo CA. Psychological approaches to the management of arthritis pain. *Soc Sci Med* 1984;19:1353-60.
22. Chandarana PC, Eals M, Steingart AB, Bellamy N, Allen S. The detection of psychiatric morbidity and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Psychiatry* 1987; 32:356-61.
23. Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: the effects of disease duration and psychosocial factors. *J Health Psychol.* 2005;10(3):457-74.
24. Wittchen H-U, Kessler RC, Pfister H, Lieb M. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102 Suppl 406:14-23.
25. Alloy LB, Kelly KA, Mineka S, Clements CM. Comorbidity of anxiety and depressive disorders: a helplessness-hopelessness perspective. In: Maser JD, Cloniger CR, editors. *Comorbidity of mood and anxiety disorders.* Washington (DC): American Psychiatric Press; 1990. p. 499-543.
26. Young LD. Psychological factors in rheumatoid arthritis. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:619-27.
27. Sharpe L, Sensky T, Timberlake N, Ryan B, Brewin CR, Allard S. The efficacy of a cognitive-behaviour therapy programme as a treatment for recently diagnosed rheumatoid arthritis: Preventing psychological and physical morbidity. *Pain* 2001;89:275-83.
28. Parker JC, Smarr KL, Buckelew SP et al. Effects of stress management on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1807-18.
29. Dickens C, Mcgowan L, Clark-CarterD, Creed F. Depression in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Literature With Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 2002;64:52-60.
30. Zautra AJ, Smith BW. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Psychosom Med* 2001;63: 687-696.
31. Newman SP, Fitzpatrick R, Lamb R, Shipley M. The origins of depressed mood in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16: 740-4.

32. Murphy S, Creed FH, Jayson MIV. Psychiatric disorders and illness behaviour in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:357-63.
33. Katz PP, Yelin EH. The development of depressive symptoms among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:49-56.
34. Pilowsky I. Dimensions of illness behaviour as measured by the Illness Behaviour Questionnaire. *J Psychosom Res* 1993;37:53-62.
35. Brown GK, Nicassio PM, Wallston KA. Pain coping strategies and depression in rheumatoid arthritis. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:652-7.
36. Hurwicz ML, Berkanovic E. The stress process in rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 1993;20:1836-44.
37. Evers AW, Kraaimaat FW, Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Longterm predictors of anxiety and depressed mood in early rheumatoid arthritis: a 3 and 5 year followup. *J Rheumatol*. 2002; 29(11):2327-36
38. Maes M, Meltzer H, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Rajan R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J. Affect. Disord.* 1995;34, 301-9.
39. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (Eds.), *Cytokines, stress and depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp. 1999;117-127.
40. Bonaccorso, S., Puzella, A., Marino, V., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., et al.. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res.* 2001;105 (1-2), 45-55.
41. de Vries E, Schipperijn AJ, Breedveld FC. Antinuclear antibodies in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1994; 89(4):289-90.
42. Legros S, Mendlewicz J, Wybran J. Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fractions in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1985;235:9-11.
43. Ahokas A. Immunoglobulin and C3 abnormalities in acute psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;74:542-7.
44. DeLisi LE, King AC, Targum S. Serum immunoglobulin concentrations in patients admitted to an acute psychiatric in-patient service. *Br J Psychiatry.* 1984;145:661-5.
45. Balaita C, Iscrulescu C, Sarbulescu A. Serum immunoglobulin levels in schizoaffective disorders (manic and depressive).. *Rom J Neurol Psychiatry.* 1992;30:63-71.
46. Sane AS, Chawla MS, Chokshi SA, Mathur V, Barad DP, Shah VC, Patel MJ. Serum immunoglobulin status of psychiatric in-patients. *Panminerva Med.* 1990;32:88-91.
47. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull.* 1993;113(3):472-86.
48. Irwin M. Psychoneuroimmunology of depression: clinical Implications. *Brain Behav Immun* 2002;16: 1-16.

49. Spivak B, Radwan M, Bartur P, Mester R, Weizman A. Antinuclear autoantibodies in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;92:266-9
50. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM, Amos SP, Hoffman RG, Young DY, Hawley DJ. Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:500-6.
51. Crotty M, McFarlane AC, Brooks PM, Hopper JL, Bieri D, Taylor SJ. The psychosocial and clinical status of younger women with early rheumatoid arthritis: a longitudinal study with frequent measures. *Br J Rheumatol.* 1994;33(8):754-60.
52. Bradley LA, Young LD, Anderson KO, Turner RA, Agudelo CA, McDaniel LK et al. Effects of psychological therapy on pain behaviour of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1987;30:1105–15.
53. Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis.* 1976 ;29: 459–67.
54. Mutru O, Koota K, Isomaki HA. Causes of death in autopsied RA patients. *Scand J Rheumatol.* 1976; 5: 239–40.
55. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* 1999; 26: 2562-71.
56. Bacon PA. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: McCarty DJ, Kopman WJ (eds). *Arthritis and allied conditions.* Lea and Febiger, Philadelphia, 1993;811-840
57. Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease). A clinical and pathological study of sixty-two cases. *Ann Intern Med.* 1963;58:102-23.
58. Kitas G, Banks JM, Bacon AP. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med J* 2001; 1; 18- 21.
59. Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Pinto A, Licata G. Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:293-7.
60. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Rheumatol Int.* 1998;17:369-77
61. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1999;18:163-9.
62. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int.* 2004 ;24: 141-6.
63. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, Rossi S, Grandi AM, Caporali R, Finardi G. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 407-12.
64. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2003 ;22: 84-8

65. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, Taccari E, Musca A. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59: 227-9.
66. Apstein CS, Eberli FR. Diastolic function and dysfunction with exercise, hypertrophy, ischemia, and heart failure. *Cardiologia*. 1998 Dec;43(12):1269-79.
67. Berkanovic E, Hurwicz M. Rheumatoid Arthritis and comorbidity *J Rheumatol* 1990; 17: 888-92
68. Maione S, Valentini G, Guinta A, Tirri R, Giacummo A, Lippolis C, Arnese M, de Paulis A, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. *Cardiology*. 1993;83:234-9.
69. Nomeir AM, Turner R, Watts E. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1973;79:800-6.
70. Manzi S, Wasko MCM. Inflammation mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321–5
71. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124–6.
72. Kitas GD, Banks MJ, Bacon PA. Accelerated atherosclerosis as a cause of cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Pathogenesis* 1998;1:73–83
73. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1511-7.
74. Garnero A, Fasciolo D, Accardo S. Cardiac risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58: 69-70
75. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2001, 40: 640- 644.
76. Raynauld J. Cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: how harmful are corticosteroids? *J Rheumatol* 1997;24: 415–6.
77. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002;46: 2553–63.
78. Schwartz S. Rheumatoid carditis. *JAMA* 1977;201:556-8
79. Symmons DP, Jones MA, Scott OL, Prior P. Longterm mortality outcomes in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25 (6): 1072-1077.
80. Cindas A, GokceY, Kutsal Y, Tokgozoglu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:22-6.
81. Mustonen J, Laakso M, Hirvonen T, Mutru O, Pirnes M, Vainio P, Kuikka JT, Rautio P. et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 1993;23: 246-53

82. Rowe IF, Gibson DG, Keat AC, Brewerton DA. Echocardiographic diastolic abnormalities of the left ventricle in inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis.* 1991 Apr;50(4): 227-30.
83. Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Amato V, Cecala M, Licata A, Licata G. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J.* 1995 ; 16: 253-6.
84. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737–45.
85. Wallberg-Jonsson S, Öhman ML, Rantapaa-Dahlqvist S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24: 445- 51
86. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, Pillemer S, Sievers ML, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1170- 76.
87. Maradit-Kremers H, Paulo JN, Cynthia SC, Karla VB, Sherine EG. Cardiovascular Death in Rheumatoid Arthritis A Population-Based Study. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52;722–32
88. Caron PH, Lassoved S, Dromer C, Oksman F, Fournie A. Prevalance of thyroid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroidal Clin. Exp.* 1992; 4: 99-102
89. Al-awadhi AM, Olusi SO, Al-zaid NS, Prabha K, Al-Ali N. Prevalance of hypothyroidism among Arabs with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38: 472-82
90. Porkodi R, Ramesh S, Mahesh A, Kanakarani P, Rukmangathrajan S, Panchapakesa C.R. Thyroid Dysfunction In Systemic Lupus Erythematosus And Rheumatoid Arthritis j *Indian Rheumatol Assoc* 2004 :
91. Shiroky JB, Cohen M, Ballardney ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 454-6
92. Chan AT, Al-Saffer Z, Bucknall RC. Thyroid disease in SLE and RA. *Rheumatology* 2001; 40: 353-54
93. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol.* 1996;15:599-603.
94. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2005 Oct 25;
95. Silman AJ, Ollier WE, Bubel MA. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *Br J Rheumatol.* 1989;28:18-21.
96. Yamato E, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Hamada Y, Ueda H. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 1997;313:64–66

97. Ilias I, Mastorakos G, Mavrikakis M, Papazoglou S, Karamitsos D, Ntantis P. Thyroid disease associated with rheumatoid arthritis is not adequately screened with a sensitive chemiluminescence thyrotrophin assay. *Acta Med Austriaca* 1999;26:26–28
98. Wellby ML, Kennedy JA, Pile K, True BS, Barreau P. Serum interleukin-6 and thyroid hormones in rheumatoid arthritis. *Metabolism* 2001;50: 463–467
99. Becker KL, Titus JL, Woolner LB, Ferguson RH. Thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 1963; 38: 125-9
100. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. High prevalence of thyroid autoantibodies in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis but not in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol.* 2003;22:494.
101. Masuko-Hongo K, Kato T. The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: a review. *Nippon Rinsho* 1999;57:1873–1877
102. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falasconi MC, Iervese T, Vecchi F, Magalotti D, Ferri S. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clin Rheumatol.* 1993;12:479-84.
103. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994 ;15:788-830
104. Dayan CM. The natural history of autoimmune thyroiditis: how normal is autoimmunity. *Proc R Coll Physicians Edin* 1996; 26:419–33.
105. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993; 153:862–5.
106. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM et al. The incidence of thyroid disorders in the community. A twenty year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55–68.
107. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. *Rev Med Inter* 1998;19: 173–179
108. Norden AG, Jackson RA, Norden LE, Griffin AJ, Barnes MA, Little JA. Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin Chem* 1997;43: 957–962
109. Jones MA, Silman A, Whiting S, Barrett E, Symmons DP. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55: 89–93.
110. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE: Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *J Rheumatol* 1993, 32:903-907

111. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24
112. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: Prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999; 38: 668-674.
113. Dropinski J, Szczeklik W, Rubis P. Cardiac involvement in systemic autoimmune disease *Pol Arch Med Wewn.* 2003; 109: 375-81
114. Tektonidou M G, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos H M. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases *Ann. Rheum. Dis* 2004;63;1159- 61
115. Harris EN. Special report. The second international anti-cardiolipin standardization workshop/the Kingston anti-phospholipid antibody study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol.* 1990; 94: 476-84
116. Serio B, Cutolo M, Fasciolo D, De Cesari F, Accardo S. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 1100
117. Serio B, Accardo S, Fasciolo D, Sulli A, Bertolini D, Cutolo M. Lipoprotein (a) and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in rheumatoid arthritis. *J Med.* 1996; 101: 576–83.
118. Serio B, Fasciolo D, Sulli A, Cutolo M. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 561-4.
119. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981;60: 288–97.
120. Voskuyl A E, Hazes J M W, H Zwinderman A, Paleolog E M, van der Meer F J M, Daha M R Breedveld F C. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid Vasculitis *Ann Rheum Dis* 2003;62: 407–413
121. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritid AC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1987; 14: 1098–103.
122. Reisine S, Tanzer JM. Xerostomia and its effect on well being in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994; 21: 378–80.
123. Sjögren H, Bloch K. Keratoconjunctivitis sicca and the Sjögren's syndrome. *Surv Ophthalmol* 1971;16: 145–59.
124. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Extra-articular manifestations and estimates of Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of disease severity *Ann. Rheum. Dis* 2003;62;897-900
125. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, Lawley TJ, Hamburger MI. Sjogren's syndrome (sicca syndrome): Current issues. *Ann Intern Med* 1980;92:212-26
126. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis,* 119: 471–503, 1979.

127. Frank ST, Weg JG, Harkleroad LE, Fitch RF. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest*, 63: 27–34, 1973.
128. Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FJH, van de Putte LBA. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273– 81
129. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 870-4.
130. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA: Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981;24:1308-15.
131. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;20;350:2167-79.
132. American Psychiatric Association. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington , DC, 1994.
133. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–5.
134. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
135. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000;18:513-46.
136. Oh JK, Seward. BJ, Tajik. A.J. Assesment of diastolic Function *The Echo Manuel*. 2nd Edt.
137. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613.
138. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol*. 2001;28:1511-7.
139. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Health Association. *Circulation* 1999;100:1134
140. Situnayake RD, Kitas G: Dyslipidaemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997, 56: 341- 342.
141. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M, Larson MG, Evans JC, Fuller DL. Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6: 570–6
142. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, De Sandre P, Botsios C, Gambari PF. Thyroid gland disorders in primary Sjogren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:814–818
143. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2005 Oct 25;
144. De Groot JL. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:151-64.

X. ÖZGEÇMİŞ

1975 Ağın-ELAZIĞ doğumluyum. İlköğrenimimi Malatya Atatürk İlköğretim okulunda, ortaöğrenimimi Malatya Anadolu Lisesinde bitirdim. Tıp eğitimimi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım (1993-2000). 2000-2001 tarihleri arasında pratisyen hekim olarak çalıştım. Aralık 2001 tarihinde başladığım asistanlık görevime devam etmekteyim. Evliyim ve Ayşe Naz adında bir kızım var.