

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK
AKTİVASYONU İLE TROMBOZA EĞİLİM
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN TROMBOELASTOGRAFİ
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sümeyye Merve TÜRK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2018

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK
AKTİVASYONU İLE TROMBOZA EĞİLİM
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN TROMBOELASTOGRAFİ
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sümeyye Merve TÜRK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU

ESKİŞEHİR

2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Sümeyye Merve TÜRK'e ait "Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivasyonu ile tromboza eğilim arasındaki ilişkinin tromboelastografi yöntemi ile değerlendirilmesi " adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ayten YAZICI
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....

Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile destek veren ve tezimin hazırlanmasında her türlü yardımı benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, katkılarından dolayı Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ'a, Prof. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU'na ve Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE'ye, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Muzaffer BİLGİN'e teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.



ÖZET

Türk, SM. Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivasyonu ile tromboza eğilimin tromboelastografi yöntemi ile değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Romatoid artrit (RA), kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalık olup toplumun %1'ini etkilemektedir. RA'da venöz ve arteriyel tromboembolinin arttığını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, bunu rotasyonel tromboelastogram (ROTEM) yöntemini kullanarak göstermiş bir çalışma literatürde mevcut değildir. Amacımız, ROTEM yöntemi ile RA hastalarında tromboza eğilimi ve ilişkili risk faktörlerini saptayabilmektir. Bu amaçla 2010 Amerikan Romatoloji Derneği/Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (ACR/EULAR) kriterlerine göre RA tanısı alarak takip edilen ardışık 85 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların 66'sı (%77.6) kadındı, yaş ortalaması 54.12±13.08 yıl idi. Kontrol grubunun 25'i (%71.4) kadın, yaş ortalaması 54.00±7.28 yıl idi. Hastaların 48'i (%56.5) metotreksat (MTX)±hidroksiklorokin (HCQ)±kortikosteroid (Ks), 37'si (%43.5) anti-tümör nekrozis faktör (Anti-TNF)±MTX kullanıyordu. Hastalık aktivasyonu skoru olan DAS-28'e göre hastaların 48'i (%56.5) remisyonda, 17'si (%20) düşük hastalık aktivitesinde, 20'si (%23.5) orta hastalık aktivitesinde idi. Hastaların ve kontrol grubunun eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, d-dimer, trombosit sayısı (PLT) yüksekliği ile eş zamanlı ROTEM parametrelerini çalıştık. Hem intrinsek (İ), hem ekstrinsek (E) yol aktive edilerek pıhtılaşma zamanı (CT), pıhtı oluşma zamanı (CFT) ve maksimum pıhtı sertliği (MCF) ölçüldü. CT ve CFT'nin kısa olması ve/veya MCF'nin artması tromboza yatkınlık olarak kabul edildi. Hastalık aktivitesi fazla olanlarda (DAS-28'e göre), I-CFT daha kısa, I-MCF daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0.020, p=0.033). Bu sonuçlar da göz önüne alındığında, RA hastalarında tromboza yatkınlığı azaltabilmek için önemli olan tedavi ajanından bağımsız olarak, hastalığı düşük hastalık aktivitesinde veya remisyonda tutabilmektir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, tromboelastografi

ABSTRACT

Türk, SM. Evaluation of the relationship between disease activation and thrombosis tendency in patients with rheumatoid arthritis by thromboelastography. Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Thesis, Eskişehir, 2018. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory and a systemic disease affecting 1% of the population. Although there are many studies that show increased venous and arterial thromboembolism in RA, a study showing this (increased venous and arterial thromboembolism) using a rotational thromboelastogram (ROTEM) method is not available in the literature. Our aim is to detect thrombosis tendency and related risk factors in RA patients by using the ROTEM method. For this aim, 85 consequent patients who were diagnosed RA according to American Association for Rheumatology/ The European League Against Rheumatism (ACR/ EULAR) 2010 criteria and 35 healthy volunteers were included in this study. 66 of the patient group (77.6%) were female and the mean age was 54.12 ± 13.08 years. And 25 of the control group (71.4%) were female, the mean age was 54.00 ± 7.28 years. In patient group, 48 patients (56.5%) had methotrexate (MTX)±hydroxychloroquine (HCQ)±corticosteroids (Cs) treatment and 37 patients (43.5%) had anti-tumor necrosis factor (Anti-TNF)±MTX treatment when they included in the study. In the study period, 48 patients (56.5%) were in remission, 17 patients (20%) had low disease activity and 20 patients (23.5%) had moderate disease activity according to disease activity score DAS-28. We measured concurrently ROTEM parameters and erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, d-dimer, platelet count (PLT) of patient and control groups. Coagulation time (CT), clot formation time (CFT) and maximum clot firmness (MCF) were measured by intrinsic (I) and extrinsic (E) pathway activation. The shortness of CT and CFT and/or an increase in MCF was considered to be a predisposition to thrombosis. I-CFT was shorter and I-MCF was higher ($p=0.020$, $p=0.033$ respectively) in patients who have higher disease activity (according to DAS-28). Given these results, keeping the disease in low disease activity or remission is important for reducing thrombosis susceptibility in RA patients independently of treatment agent.

Key Words: Rheumatoid arthritis, thromboelastography

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. EtyopatogeneZ	3
2.1.5. Patofizyoloji	6
2.1.6. Klinik Bulgular	8
2.1.7. Laboratuvar	12
2.1.8. Radyolojik Bulgular	13

	Sayfa
2.1.9. Tanı Kriterleri	13
2.1.10. Hastalık Aktivasyon Değerlendirmesi	14
2.1.11. Tedavi	15
2.2 Romatoid Artrit ve Tromboz	17
2.3. Hemostaz	18
2.3.1. Damar Duvarı	19
2.3.2. Trombositler	20
2.3.3. Pıhtılaşma Sistemi	21
2.3.4. ROTEM	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastaların Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri	25
3.2. Laboratuvar Değerlendirmeleri	26
3.3. ROTEM Analizi	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
ALS	Absolü lenfosit sayısı
ALT	Alanin aminotransferaz
ANS	Absolü nötrofil sayısı
Anti-CCP	Anti-siklik sitrülline peptid
Anti-TNF	Anti-tümör nekrozis faktör
APTEM	Aprotinin tromboelastometri
ARA	American Rheumatism Association
AS	Ankilozan spondilit
ASA	Asetil salisilik asit
AST	Aspartat aminotransferaz
BH	Behçet hastalığı
BK	Lökosit
CDAI	Clinical Activity Disease Index
CFT	Pıhtı oluşma zamanı (Clotting formation time)
Cr	Kreatinin
CRP	C reaktif protein
CT	Pıhtılaşma zamanı (Clotting time)
DAS-28	Disease Activity Score-28
DIF	Distal interfalangeal
DM	Diyabetes Mellitus
DMARD	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
DVT	Derin ven trombozu

E	Ekstresek
EBV	Ebstein Barr Virüs
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESOGÜTF	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
ET	Endotelin
ETN	Etanercept
EULAR	The European League Against Rheumatism
EXTEM	Ekstresek tromboelastometri
F I	Fibrinojen
F II	Protrombin
F IIa	Trombin
F	Faktör
FIBTEM	Fibrinojen tromboelastometri
Glu	Glukoz
GO	Golimumab
GP	Glikoprotein
Hb	Hemoglobin
HCQ	Hidroksiklorokin
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HEPTEM	Heparin tromboelastometri
HLA	Human Lökosit Antijen
HT	Hipertansiyon
HTLV-1	T-Lenfotrofik Virüs 1
ICAM-1	İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL	İnterlökin
INF- γ	İnterferon gama

INR	International normalized ratio
INTEM	İntrensek tromboelastometri
İ	İntrensek
ks	Kimerik sentetik
Ks	Kortikosteroid
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LPa	Lipoprotein a
MCF	Maksimum pıhtı sertliği (Maximum clot firmness)
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle eden faktör
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MKF	Metakarpofalangial
ML	Maksimum lizis
MPV	Ortalama trombosit volumü
MR	Manyetik Rezonans
MTF	Metatarsofalangial
MTX	Metotreksat
NATEM	Aktive edilmemiş tromboelastometri
NO	Nitrik oksit
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PG	Prostoglandin
PGI ₂	Prostasiklin
PIF	Proksimal interfalangial
PLT	Trombosit
PLT	Trombosit sayısı
PT	Protrombin zamanı

PTPN22	Protein tirozin fosfataz 22
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
QKRAA	Glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
ROTEM	Rotasyonel Tromboelastogram
SDAI	Simple Disease Activity Index
TG	Trigliserit
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
VAS	Visual analog skala
VCAM-1	Vasküler adezyon molekülü-1
VTE	Venöz tromboemboli
vWF	von Willebrand Faktör
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Koagülasyon kaskadı	22
2.2. Normal tromboelastogram grafiği	24
4.2. RA hastalarının kullandıkları DMARD'lara göre dağılımı	35
4.3. ksDMARD ve anti-TNFkullanan hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması	36
4.4. Anti-TNF tipine göre hastaların cinsiyet dağılımı	42



TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri	14
4.1. Hasta ve sağlıklıların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması	29
4.2. RA hastalarının klinik özellikleri	30
4.3. RA hastalarının ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	31
4.4. RA hastalarının inflamasyon parametreleri, hastalık aktivasyon ölçümlerinin değişkenleri ile control grubunun akut faz reaktanı ve hemostaz testleri sonuçları	32
4.5. RA ve sağlıklı kontrol grubunun tromboelastografi sonuçlarının karşılaştırılması	33
4.6. RA hastalarında ksDMARD ve steroid kullanım özellikleri	34
4.7. ksDMARD ve anti-TNF kullanan hastaların hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	39
4.8. ksDMARD ve anti-TNF kullanan hastaların inflamasyon parametreleri, hastalık aktivasyon ölçümlerinin değişkenleri ve DAS-28 skor karşılaştırılması	40
4.9. ksDMARD ve anti-TNF kullanan RA hastalarının tromboelastografi parametrelerinin karşılaştırılması	41
4.10. ETN, ADA ve GO kullanan RA hastalarının tromboelastografi sonuçlarının değerlendirilmesi	44
4.11. DAS-28'e göre sınıflandırılan RA hastalarının demografik özellikleri ve tedavilerinin karşılaştırılması	46

- 4.12. DAS-28'e göre sınıflandırılan RA hastalarının inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması 47
- 4.13. DAS-28'e göre sınıflandırılan RA hastalarının tromboelastografi sonuçlarının değerlendirilmesi 48
- 4.14. Tromboelastografi sonuçları ile hastaların klinik özellikleri, seroloji sonuçları, kullanılan ilaçların süreleri, hastaların yaşları, lipid değerleri, hastalık süreleri, inflamasyon parametreleri ve DAS-28 arasındaki korelasyon analizi 50
- 4.15. Tromboelastografi sonuçları ile komorbid hastalık süreleri, biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon analizleri 52
- 4.16. Tromboelastografi parametreleri üzerinde etkiye sahip değişkenler 53

1.GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) simetrik eklem tutulumu yapan, kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. Sinoviyal eklemlerde sürekli inflamasyon sonucu, eklemlerde ve kemik dokuda ilerleyici hasara neden olur. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (1).

Hastalık kontrol altına alınmadığında kronik seyir devam etmekte, eklem hasarı ilerlemekte ve hatta sistemik tutulumlar görülebilmektedir. Kas iskelet sistemi dışında deri, göz, kalp, böbrek, ekzokrin bezler, merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumları da hastalık seyrinde görülebilir. Veriler RA'da kardiovasküler olayların arttığını göstermektedir (2). Özellikle ekstraartiküler tutulumu olan RA hastalarının kardiovasküler olaylar nedeniyle ölüm riskleri artmıştır (3,4). RA hastaları, normal popülasyona göre ani ölüm, miyokardiyal olay ve serebrovasküler olaylara daha eğilimlidir. Hem arteriyel hem de venöz tromboz için artmış riskin mekanizması tam anlaşılamamıştır. RA'da, arteriyel tromboemboli için geleneksel risk faktörlerinden sigara (5), hiperlipidemi (6), homosistein yüksekliği (5), hipertansiyon (HT) (7), immobilizasyon (8) ve diyabet (DM) (9) sayılabilir. Kronik inflamasyon ve Ks kullanıma bağlı ateroskleroz artışı gibi tedaviye ilişkin faktörler de bu artışta etkili olabilir (1,10-13). Çeşitli yazarlar tarafından RA'da venöz tromboembolinin (VTE) de arttığı rapor edilmiştir (14-16).

Hem arteriyel, hem venöz trombozun neden arttığı net anlaşılamamıştır. Aynı zamanda RA hastalarında tromboza yatkınlık derecesini belirleyen, klinik kullanılabilirliği olan bir tetkik de mevcut değildir. Bu çalışma ile RA hastalarında tromboz gelişmeden önce tromboza eğilim olup olmadığını ROTEM yöntemini kullanarak laboratuvar yöntemi ile gösterebilmeyi ve başta hastalık aktivasyonu olmak üzere, tromboza eğilimin hastalıkla ilgili veya hastalık dışı olası risk faktörlerini saptayabilmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

RA; simetrik ve eroziv sinovyal eklem tutulumu yapan, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. En sık rastlanan inflamatuvar artrit (17). Sinovyal inflamasyonun kıkırdak harabiyeti, kemik erozyonu ve eklem bütünlüğünde değişikliklere yol açma potansiyeli, hastalığın en belirgin özelliğidir. RA'nın seyri yıkıcı potansiyeline rağmen oldukça değişken olabilmektedir (18). Tedaviye rağmen kronikleşerek progresif eklem destrüksiyonuna, eklemde fonksiyon kaybına ve hatta ölüme neden olabilmektedir (19).

2.1.2. Tarihçe

3000 yıl önceki Amerikan yerlilerinin iskeletlerinde RA ile ilgili değişiklikler olması hastalığın eski çağlarda da olduğunu göstermiştir (20). Ancak RA tanımı ilk kez 1859 yılında Sir Alfred Baring Garrod tarafından kullanılmıştır (21). RA teriminin Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) tarafından kabulü ise 1941 yılında olmuştur (22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Erişkin popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık %1'dir (23, 24). Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekatlarda başlar. Kadınlarda, erkeklere oranla 2,5 kat daha sık görülmektedir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır (25). İzmir'de yapılan bir çalışmada RA prevalansı %0.49 saptanmıştır (26).

2.1.4. Etyopatogenez

Hastalığın etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir (1). Genetik olarak yatkın kişilerde tam olarak bilinmeyen çevresel etkenlerin antijenik uyarısıyla başlayıp immün sistemdeki kompleks etkileşimlerle kronik hale gelmektedir. Etyolojide enfeksiyöz ajanlar, genetik, immün sistem bozuklukları, travma, stres, endokrin ve metabolik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (27).

Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalar genetik bir yatkınlık olduğuna işaret etmektedir. Şiddetli RA, romatoid faktör ve otoantikör ile ilişkili hastalığı olan bireylerin akrabalarında beklenen oranın yaklaşık dört katı daha fazla görülmektedir. Monozigotik ikizlerde RA olma olasılığı, ikiz olmayan kardeşlere benzer hastalık oluşturma riski olan dizigotik ikizlere göre en az dört kat daha fazladır. Ancak monozigotik ikizlerin yalnızca %15-20'sinde RA birlikteliği mevcuttur. Bu durum genetik dışında bazı faktörlerin de hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir (18).

Hastalıkla ilişkili genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan Human Lökosit Antijen (HLA) genleri veya diğer adıyla Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) ile ilişkili olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birçok genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir. HLA sınıf 1 allelleri ile RA arasında zayıf bir ilişki olmasına rağmen, HLA sınıf 2 allelleri ile kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. MHC sınıf 2 molekülleri fagositik hücrelerin yüzeylerinde bulunur ve fagosite edilen yabancı moleküllerin, CD4+ T hücrelere sunulmasında görev alırlar. Özellikle MHC sınıf 2 grubundan HLA DR4 (DRB1*0401) ile RA arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (28). RA için en yüksek konkordans riski, HLA DRB1 alleli olan ikizlerde bildirilmiştir. Ayrıca HLA DR4 bulunan hastalarda erken agresif hastalık ve eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir. Geçmişteki çalışmalar, kontrol bireylerinin %28'inin, kesin RA'sı olan hastaların ise %70'inin HLA DR4 eksprese ettiğini göstermiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa'lı beyazlar, Japonlar, Hindistan, Güney Amerika ve Güney Çin'deki yerli topluluklarda HLA DR4 ile ilişki saptanmıştır (18).

HLA molekülü; polimorfik olmayan alfa (α) ve çok yüksek derecede polimorfik olan beta (β) zincirinden oluşur. RA'ya yatkınlık DR- β zincirlerinin üçüncü çok değişken bölgesindeki 70'ten 74'üncüye kadar olan aminoasitler ile ilişkilidir (29,30). Yatkınlık epitopu glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin (QKRAA)'dir. Bazı DR1- β zincirlerine ilave olarak DR4 ve DR14'te de bir sıra bulunur. RA ile büyük bir ilişkisi olan DR4- β zincirleri DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 ve DRB*1402'dir (19).

Son birkaç yılda HLA dışı genleri tanımlamak için genetik bağlantı yoluyla hem genom çaplı yaklaşımları, hem de aday gen yaklaşımlarını kullanan çalışmalar yapıldı. Bunlar geniş aile çalışmalarında olduğu kadar akrabalık ilişkileri olmayan olguları ve kontrol gruplarını da içermekteydi. RA'nın PTPN22' deki (protein tirozin fosfataz 22) eş olmayan tek nükleotid polimorfizmi ile R620W ilişkisi çeşitli bağımsız kohortlarda gösterilmiştir (27). İnterlökin 1(IL-1) gen kümesi, tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörleri 1 ve 2 de RA ile ilişkili genlerdir (32).

Benzer genetik zemini olan kişilerde, hastalık şiddeti ve insidansı üzerinde çevresel faktörlerin etkili olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur. HLA B1 allelini eksprese eden kişilerde sigara içmenin, RA için bir risk oluşturduğu açıkça ortaya konmuştur (33).

Enfeksiyöz Ajanlar

RA'nın genetik olarak yatkın bireylerde enfeksiyöz ajana yanıt olarak oluşabileceği düşünülebilir. Çeşitli spesifik enfeksiyon ajanlarının RA 'yı indüklemesindeki yolları için mantıklı biyolojik mekanizmalar, hayvan modellerinin sonuçlarından, insan sinoviyumundan spesifik ajanların izolasyonundan ve enfektif ajanların antijenik komponentleri ile sinoviyum ve kıkırdak arasındaki benzerliğin varlığından yola çıkılarak öne sürülmüştür (34). Mikoplazma, Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs, parvovirüs ve rubella virüs gibi ajanlar suçlanmış fakat hiçbirisi kesin olarak kanıtlanamamıştır (18). Bir retrovirüs olan insan T-lenfotrofik virüs 1 (HTLV-1) transgenik farelerde sinovite sebep olmuştur (35).

Cinsiyet ve Hormonlar

RA'nın kadınlar arasındaki insidansının yüksekliği ve özellikle de menopoz öncesi dönemde en belirgin olması, üreme ve hormonal faktörlerin etkilerini düşündürmektedir (36). Bir çalışma, yeni başlangıçlı RA riskinin gebelik sırasında azaldığını fakat doğumdan sonraki 12 ay içinde arttığını göstermiştir (37). RA'lı gebe kadınların %75'inde gebelik sürecinde spontan remisyona ulaşılırken doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde alevlenmeler tipiktir. Bu korunmanın mekanizması belli değildir, ancak gebelik boyunca IL-10 gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımına veya hücrel immünitedeki değişikliklere bağlı olabilir (38).

Seks hormonları, immün mekanizmalar üzerinde önemli roller oynamaktadır. Genelde östrojenin immün sistem üzerine aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Östrojenler T lenfositlerin antijen stimülasyonu etkilerini ve T hücrelerinin supresör aktivitelerini baskılar. Progesteron ise T hücre supresör aktiviteyi artırır ancak lenfosit proliferatif etki gösteren mitojeni inhibe eder (39).

RA'lı kadınlarda, düşük testosteron ve dehidroepiandrosteron düzeylerinin olduğu rölatif bir androjen eksikliği vardır. RA'lı erkeklerde de düşük testosteron konsantrasyonları bulunmuştur. Kadınlarda hastalığın başlangıcından önce androjen düzeylerinin beklenenden daha düşük olması, olası bir nedensel ilişkiyi desteklemektedir (40).

Otoimmünite

Romatoid faktör (RF), ilk tanımlandığı tarihten günümüze kadar RA ile ilişkisi ortaya konan en önemli otoantikordur (41). RF, Ig G'nin Fc parçasına karşı oluşmuş otoantikordur. RA'lı hastaların %80'inde pozitifdir (36).

Anti-siklik sitrülline peptid (Anti-CCP), RA'nın erken tanısında önemli bir gelişmedir. Sitrülinazasyon (peptidil-arjininin peptidil-sitrülinemiye dönüşmesi), RA gelişimine neden olan otoimmün yanıtın başlangıcında önemli bir göstergedir. Anti-CCP, RA için oldukça spesifiktir ve hastalığın çok erken devresinde saptanabilirler

(42). Pozitif bir Anti-CCP'nin pozitif RF ile birleşmesi RA için spesifiteyi artırır (43).

RA 'lı hastalarda fillagrin, kalpastatin, spllicesome komponentlerine karşı otoantikolar da mevcuttur (18).

Yaşam Tarzı Faktörleri

Bir dizi yaşam tarzı değişkenleri RA için potansiyel risk faktörleri olarak incelenmiştir. Diyet etkilerine ait olgu kontrol çalışmalarında zeytin yağı ve balık yağı tüketiminin RA gelişme riskine karşı koruyuculuğu bildirilmiştir (44). Norfolk çalışması vitamin C'den zengin meyve diyetlerinin hastalık riskinde azalma oluşturduğunu saptamıştır (45).

Sigara kullanımı ile RA riskinde artış yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İlişki en belirgin olarak ağır sigara içicilerde ve seropozitif hastalarda gözükmektedir (46).

2.1.5. Patofizyoloji

RA'da immün aktivasyonun primer hedefi sinoviyumdur (47). Sinoviyumun en önemli fonksiyonu, eklem kıkırdağının beslenmesini sağlayan ve eklem sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı görevi gören sinoviyal sıvıyı salgılamaktır. Erken dönemde, mikrovasküler hasar ve sinoviyumu çevreleyen hücrelerin sayısında artış ile birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu görülür. Süreç devam ettikçe sinoviyum ödematöz hale gelir ve sinoviyal membran eklem boşluğuna villöz uzantılar şeklinde genişler (18). Bu görünüme pannus denir. Periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir ve pannus, komşu eklem kıkırdağını erozyona uğratar. Eklemde kalıcı kalsifikasyonlara, fibrozise ve ankiloza neden olabilir (48).

Romatoid sinoviyum; aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlarca salgılanan çok sayıda ürünlerin varlığı ile karakterizedir (49). Bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimleri, RA 'nın pek çok patolojik ve klinik bulgularına neden

olmaktadır. Romatoid sinovyum ve pannusun önemli bir diğer özelliği de yeni damar oluşumudur. Burada bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfositler anjiogenezde rol oynarlar (50).

Romatoid sinoviyum gelişiminde hem hücre sel hem de hü mor al imm un me kaniz malar ın rol ü var dır. Hü cre sel imm un me kaniz ma da tetik leyici an ti je nin, an ti je n sun an hü cre ar a cılı ğı ile T len fo sit le ri ak ti ve et me si yle imm un yanıt baş lar. CD4+ T hü cre le ri, CD8+ T hü cre le ri ne gö re da ha ha ki mdir ve sı kılı k la HLA DR4+ mak ro faj la ra ve den dritik hü cre le re çok ya kın bu lunu rlar (18,51). Ak ti ve ol an CD4+ T len fo sit le r in ter fe ron ga ma (INF- γ) ve in ter lö kin 2 (IL-2) gi bi si to kin le ri sal gı la ya rak di ğer T len fo sit le ri, mak ro faj la rı ve fi bro blast la rı u ya rır. Ek lem ar a lı ğı na yön len en mak ro faj lar IL-1 ve TNF- α da hil ol mak ü ze re çe şit li me di ya tör le r sa lar lar. Art mış TNF ü re ti mi, IL-1 ve IL-6 gi bi di ğer pro in fla ma tu ar si to kin le rin aş ır ı sa lı nı mı na yol aç ar (52,53). IL-1, T hü cre le ri nin IL-2 sa lı nı mı nı ve IL-2'ye yanıt lar ını, IL-6 sa lı nı mı ile ak ut faz pro te in le ri nin ya pı mı nı, pro sta sik lin sa lı nı mı nı, en do tel hü cre le ri nin ço ğal ma sı nı, nö tro fil-en do tel ya pı ş ma sı nı, fi bro blast lar ın ço ğal ma sı nı, kol la je n ya pı mı ve ke mik re zo rbsi yo nu nu art tır ır. TNF- α , Treg hü cre le ri ni bas kı lar ve ağ rı olu ş u mu nu tetik ler. Ay rı ca mak ro faj lar, kık ır da ğa doğ ru dan za rar ve ren; ok si je n ra di ka le ri, ni tri k ok si t (NO), me tal lo pro te in az ve pro sto gland in (PG) ol mak ü ze re çe şit li ma dd e le r de ü re ti rler. Mak ro faj ko lo ni sti mü le eden fak tör (M-CSF) ö ne mi li bir si to kin ol up os te ok last ge li ş i mi ne kat ki da bu lunu r (54).

T hü cre le ri nin yan ı sı ra ro ma to id si no vi yu m da B hü cre le r de me vc ut tu r. İ mm un ko m ple ks le ri nin lo kal ol ar ak olu ş ma sı na yol aç an hem po li kl on al im mu no glo bu lin hem de RF oto an ti ko ru, si no vi yal do ku iç in de ü re ti lir.

Fi bro blast lar da ö ze llik le dö şey i ci ta ba ka da ve ke mik ile kık ır da k ar a sı nda ki yüzey de be li r gi ndir. Kol la je naz ve ka te psin le r gi bi ek lem ma tri ks ö ge le ri ni de gra de ede bi len bir di zi en zim ü re te rek ak ti va sy on gö ş te ri rler (18).

2.1.6. Klinik Bulgular

Kronik bir poli artrit olan RA'nın klinik olarak birbirinden farklı başlangıç özellikleri gösterdiği bilinmektedir (55). Hastalık sadece eklemleri değil kaslar,

hematolojik sistem, akciğer, kalp, göz, böbrekler ve damarlar gibi birçok organ ve sistemi tutabilir (56).

Eklem semptomlarının gelişimi akut, subakut veya kronik olabilir. Hastaların yaklaşık %70'inde birkaç hafta ve ay arasında değişen sinsi bir başlangıç söz konusudur. RF ve anti-CCP antikorlarına klinik hastalığın ortaya çıkmasından 5 yıl kadar önce RA hastalarının hemen hemen yarısında rastlanmıştır; bu, hastalığın sinsi gelişiminin ipuçlarını ortaya koymaktadır (57). Hastaların önemli bir kısmında ateş, halsizlik, kilo kaybı, yorgunluk gibi sistemik semptomlar eklem bulgularına eşlik edebilir (58). Haftalar bazen aylar süren süreçte artralji, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlik gelişebilir.

Eklem Bulguları

RA tüm diartrodial eklemleri tutabilir. Başlangıçta eklemlerde hafif ağrı, şişlik ve hassasiyet olabilir. Eklemlerde ısı artışı olabilir ancak kızarıklık nadirdir. Hastaların önemli bir yakınması, uyku ve uzun süren istirahat sonrası eklemler ve çevresinde gelişen tutukluk hissidir. Sabah tutukluğu olarak tanımlanan bu belirti eklem ağrısının inflamatuvar karakterde olduğunu belirtir. Sabah tutukluğu, bir saatten daha uzun, hatta günün geç saatlerine kadar sürer (59).

RA, sıklıkla proksimal interfalangial (PIF) ve metakarpofalangial (MKF) eklemler gibi spesifik eklemleri tipik olarak tutar. Distal interfalangial (DIF) eklemler nadiren tutulurlar. El bileği eklemının sinoviti RA'nın neredeyse değişmez özelliğidir ve hareket kısıtlılığına, deformiteye ve median sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte klasik geç dönem deformiteleri gelişir. Bunlar; el sırtının kas atrofisi sonucu iç bükey bir görünüm kazanması, metakarpofalangial eklemlerde subluksasyon, parmakların metakarpofalangial eklemlerden itibaren ulnar tarafa doğru sapmaları (ulnar deviasyon), proksimal interfalangial eklemlerde hiperekstansiyon ve distal interfalangial eklemlerde fleksiyon ile kendini belli eden kuğu boynu deformitesi veya bunun tam tersi olan düğme iliği defortmitesi ve baş parmakta Z deformitesi olarak tanımlanan şekil bozukluklarıdır (59).

Dirsek eklemının sinoviti erken dönemde fleksiyon kontraktürüne neden olabilir (18). Diz eklemi, hastaların %15'inde ilk olarak tutulur. İnflamasyonlu sinoviyum bazen popliteal fossaya doğru uzanarak burada şişlik geliştirir (Baker kisti) (59). Omuz, kalça, ayak bileği, subtalar eklem, metatarsofalangial (MTF) eklemler de daha az oranda tutulabilir. Aksiyel tutulum sıklıkla üst servikal omurga ile sınırlıdır. Lomber omurga tutulumu görülmez (18).

Eklem Dışı Bulgular

Eklem dışı hastalık belirtileri RA'lıların %40'ında görülür. RA populasyonunda şiddetli eklem dışı hastalık insidansı tahmini olarak 1/100 hasta/yıldır. Özellikle vaskülit, perikardit, plörit, amiloidoz ve Felty sendromu gibi eklem dışı hastalık bulguları olan hastalar, eklem dışı bulguları olmayan hastalarla kıyaslanacak olursa daha düşük hayat beklentisine sahiptirler (60). Sigara içimi ve HLA DR4 geni varlığı eklem dışı bulguların habercisidir (61, 62).

a) Subkutan Nodüller

Dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi bası noktalarında daha sık bulunan ağrısız, sert, birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar değişen boyutta olabilen ve sıklıkla alttaki periosta yapışık az hareketli şişliklerdir (59). RA'lı hastaların %20-30'unda bulunur, hemen her zaman serumda RF(+) olan hastalarda bulunur (18). Nodüller romatoid hastalığın düzeyini ve şiddetini yansıtır (59).

b) Pulmoner Tutulum

Plevral hastalık yaygındır fakat asemptomatiktir. Erkekler kadınlardan daha çok etkilenir. Otopsi çalışmalarında RA'lı hastaların %50'den fazlasında plevral

tutulmuş ise de klinikte belirlenen sadece %10 civarındadır (61). Romatoid plevral effüzyon eksuda yapısında olup yüksek laktat dehidrogenaz konsantrasyonu, yüksek protein konsantrasyonu (>4 gr/l) ve mikst hücre içeriğine sahiptir (63). Glukoz konsantrasyonu çoğu kez 25 mg/dl'den azdır.

Parankimal nodüller genelde asemptomatiktir, periferal yerleşmeye eğilidir ve seropozitif RA'lı hastalarda bulunurlar. Altta yatan romatoid hastalığın tedavisi ile pulmoner nodüllerde sıklıkla düzelme sağlanır (36).

RA'da diffüz interstisyel pulmoner fibrozis; başlangıçta yama tarzında alveolar infiltrasyon olarak görülürken, hastalık ilerledikçe daha fazla retikülonodüler şekle dönmeye başlar. RA'daki akciğer komplikasyonları arasında çok nadir olarak pulmoner arterit, büzüşmüş akciğer sendromu ve primer pulmoner hipertansiyon görülebilir (64).

c) Kardiyak Tutulum

RA'da perikardit en yaygın bulgudur. Semptomatik perikardit yaygın olmamakla birlikte, RA'daki elektrokardiyografik değerlendirmeler ve otopsi çalışmaları hastaların %50'sinde perikardiyal inflamasyonun olduğunu açığa çıkarmıştır (65).

Nonspesifik miyokardit genellikle asemptomatiktir. RA'da normal sistolik fonksiyona rağmen, diyastolik fonksiyon bozukluğu vardır (66). Ayrıca ileti sistemini etkileyen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir. Kapak tutulumu genellikle hemodinamik bozukluğa yol açmaz. Koroner arterler de romatoid vaskülitte bağlı olarak tutulabilirler (59).

d) Göz Tutulumu

RA'da en yaygın göz tutulumu keratokonjunktivitis sikkadır ve hastaların en az %10'unu tutar. Hastalık şiddeti ile bir ilişki göstermez. Semptomları gözlerde

yanma, yabancı cisim hissi ve mukoid akıntıya kadar değişir. Tedavisi semptomatiktir (36).

Daha seyrek görülen sklerit, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. RA'nın hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Patolojisi RA nodülüne benzer ama aselülerdir. Tedaviye dirençlidir (59).

e) Nörolojik Tutulum

Diffüz sensorimotor nöropati veya mononöritis multipleks şeklinde oluşan periferik nöropati, RA'lı hastaların küçük bir alt grubunda ortaya çıkar. Periferik tuzak nöropatileri, lokal sinovitin şiddeti ve derecesi ile uyumludur; ancak süresine, eklem-dışı bulguların şiddetine bağlı değildir. Median, ulnar, tibialis posterior ve radial sinirin posterior interossöz dalı en çok tutulan sinirlerdir (36). C1-C2 vertebralardaki sinovit zamanla subluksasyona ve bunun sonucu olarak nörolojik belirtilere yol açar.

f) Hematolojik Tutulum

RA'daki aneminin nedeni multifaktöriyeldir. Demir kullanımı bozulmuştur, bu da serum demirinde ve transferrin saturasyonunda düşüğe neden olur. Kan kaybı, kötü beslenme, hemodilüsyon, araya giren enfeksiyonlar, ilacın tetiklediği hemolitik anemi veya kemik iliği supresyonu gibi eşlik eden durumlar olmadıkça, genellikle anemi normokrom, normositerdir. Trombositoz aktif RA'nın sık görülen bir bulgusudur. Aktif RA'da lenfadenopati de siktir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, RA'da non-Hodgkin lenfoma riski artmıştır (67).

Felty sendromu, RA'nın splenomegali ve lökopeni ile kombinasyonudur. Bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni eşlik edebilir. Bu hastalarda enfeksiyona eğilim mevcuttur. HLA DR4 pozitif kişilerde daha sık görülür (59).

g) Renal Tutulum

RA'da renal tutulum seyrekdir. Renal biyopsi yapılan bir RA çalışmasında; nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen en sık bulgu amiloidoz olmasına rağmen, RA'lı hastalarda en sık rastlanan histopatolojik bulgu mezangial glomerülonefrit olarak bulunmuştur (68).

h) Romatoid Vaskülit

Şiddetli RA'sı ve RF pozitifliği olanlarda görülür, hemen hemen tüm organları etkileyebilir (18). Romatoid vaskülitli olan hastalarda genellikle yüksek titrede RF, kriyoglobulin, dolaşımdaki immün kompleksler ve düşük kompleman düzeyi tespit edilmiştir (69). Klasik olarak bir küçük damar vaskülitidir ve en sık olarak tırnak dibi kapillerlerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacak ülserleri görülebilir (36).

2.1.7. Laboratuvar

Laboratuvar, esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılır (59).

RF varlığı RA için spesifik değildir. Sağlıklı insanların %5'inde de pozitif bulunur. Yerleşmiş hastalığın tanımlandığı RA'lı hastaların %60-80 'inde RF tespit edilmektedir. Yüksek titrede RF tespit edilen hastalarda RA daha ağır seyretmekte ve eklem dışı belirtiler daha sık olmaktadır (59).

Birçok bağımsız çalışmada RA için anti-CCP'nin en spesifik serolojik belirteç olduğu kesin olarak kabul edilmiştir. Hastalığın erken aşamasında mevcuttur ve klinik başlangıçtan önce de tespit edilebilir (70). Anti-CCP'nin varlığı ve titresi ile RA'nın aktivite ve şiddeti ile ilişkili klinik, biyolojik, radyolojik veriler arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Birçok uzun süreli çalışma anti-CCP'nin prognostik değerini doğrulamıştır ve özellikle birkaç yıl sonra radyolojik skorlarla belirlemede kemik hasarı ile ilişkili bulunmuştur (71).

Aktif hastalıkta ESH'da yükselme, akut faz proteinlerinden özellikle C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A düzeyinde artma, düşük albümin görülebilir. Yüksek seyreden CRP kötü prognoz belirtisidir (59).

Sinoviyal sıvının vizkositesi sıklıkla azalır, protein içeriği artar, glukoz konsantrasyonu normal veya hafifçe azalmıştır. Lökosit sayısı 5000/ μ l ile 50000/ μ l arasında değişir, polimorfonükleer lökositler baskındır (18).

2.1.8. Radyolojik Bulgular

Hastalığın erken dönemlerinde, tutulan eklem grafileri tanı koymada genellikle yardımcı değildir. Grafiler fizik muayenede saptadığımız simetrik yumuşak doku şişliğini gösterir. Ön-arka pozisyondaki düz grafilerde ellerde özellikle PIF ve MKF, ayaklarda ise MTF eklem çevrelerinde periartiküler osteopeni saptanabilir. Kıkırdak harabiyeti sonucu eklem aralığında daralma saptanabilir. Hastadan hastaya değişmekle birlikte en erken triquetrum ve psiform kemikler ile ulnar stiloidde ve daha sonra MKF ve PIF eklem köşelerinde erozyonlar saptanabilir ve erozyonlar giderek büyüyerek ve bazen birleşerek kistler oluşturabilirler.

Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) erozyonların erken tespitinde direkt grafiden daha duyarlıdır. Kemik sintigrafisi; hastalığın tanısı ve dağılımını göstermede yararlıdır ancak rutin olarak kullanılmaz (18, 59).

2.1.9. Tanı Kriterleri

RA'da kesin tanı konulmasını tek başına sağlayacak klinik, radyolojik ya da serolojik bir test yoktur. Hastalığı düşündüren klinik bulgularla birlikte laboratuvar ve radyolojik verilerin de olması ile tanı konulabilir. RA tanısı için uzun süre 1987 ACR kriterleri kullanılmakta iken bu kriterlerin erken tanıdaki yetersizliği nedeniyle 2010 yılında ACR/EULAR yaptığı ortak çalışma ile yeni sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir. (Tablo 2.1) (72).

Tablo 2.1. 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri

1-EKLEM TUTULUMU	PUAN
1 orta veya büyük eklem	0
2-10 orta veya büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (\pm büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem (\pm büyük eklem)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
2-SEROLOJİ	
RF(-), Anti-CCP (-)	0
Düşük titrede RF(+) veya düşük titrede Anti-CCP (+)	2
Yüksek titrede RF(+) veya yüksek titrede Anti-CCP(+)	3
3-AKUT FAZ REAKTANLARI	
Normal CRP veya normal ESH	0
Yüksek CRP veya yüksek ESH	1
4-SEMPTOMLARIN SÜRESİ	
<6 hafta	0
6 hafta/ >6 hafta	1
RA tanısı koyabilmek için en az 6 puan ve üzeri olmalıdır.	

2.1.10. Hastalık Aktivasyon Değerlendirilmesi

RA tedavisine karar vermede ve tedavinin takibinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI), Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru (SDAI) ve Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) hastalık aktivitesini belirlemekte kullanılmaktadır (73). CDAI, hastalık aktivitesini belirlerken akut faz cevabını kullanmaz. Yapılan bir çalışmada CDAI, SDAI ve DAS-28 düzeyleri birbirleriyle korele saptanmıştır (74). DAS-28 değerini

hesaplamak için 28 eklemden şiş ve ağrılı eklem sayısı, görsel analog skalada hastanın belirlediği değer (VAS değeri) ve ESH/CRP değeri kullanılır. DAS-28 skoru < 2.6 olanlar remisyonda, $2.6 \leq \text{DAS-28} < 3.2$ olanlar hafif hastalık aktivitesi, $3.2 \leq \text{DAS-28} \leq 5.1$ olanlar orta hastalık aktivitesi, $\text{DAS-28} > 5.1$ olanlar yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

2.1.11. Tedavi

RA tedavisinin amaçları ağrının giderilmesi, inflamasyonun baskılanması, eklem yapılarının korunması, eklem fonksiyonlarının korunması ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir (18).

RA erken dönemde tedaviye daha iyi yanıt verir. Bir yıldan daha az süre hastalığı olanların %53'ü tedaviye daha iyi yanıt verirken, daha uzun süre hastalığı olanlarda yanıt azalmış olarak saptanmıştır (75).

Tedavide farklı etki mekanizmasına sahip birçok ilaç hastanın kliniği, prognostik faktörleri göz önüne alınarak tek başlarına veya kombine olarak kullanılır. Ancak henüz hastalığı tamamen ortadan kaldıran bir tedavi şekli yoktur. Hastalığın süregelen seyirli olması tedavinin de süregelen olmasını gerektirmektedir (36).

Tedavide kullanılan ilaçları 3 ana gruba toplamak mümkündür. Bunlar non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), Ks'ler ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD)'dır.

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu gidermede hızlı etki gösteren bu ilaçlar, hastalığın seyrine ve eklem hasarının gelişmesine etki etmezler (36). Çok sayıda NSAİİ'ler vardır ve devamlı yeni bileşikler geliştirilmektedir. Bireysel yanıt çok değişken olabilir. Genelde primer olarak sabah sertliğini azaltmak amacıyla, etki için uygulamanın kolaylığı nedeniyle uzun etkili preparatlar tercih edilir, kısa etkili ilaçlar güvenlik için avantajlı olabilir.

Hastalık-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Bu ilaçlar inflamasyonu kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini durdurma amacı ile kullanılmaktadırlar. Erozyon gelişimini yavaşlatmaktadırlar (36).

DMARD 'ları biyolojik ve konvansiyonel DMARD'lar (sentetik ve hedefe yönelik) olarak 2 gruba ayırmak mümkündür (76).

RA'nın patogenezinin daha iyi anlaşılır olması ile sitokinlere, T ve B hücrelerine yönelik biyolojik ilaçlar geliştirilmiştir. TNF alfa blokörleri infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certolizumab pegol, IL-1 reseptör antagonisti anakinra, T hücre ko-stimülatör baskılayıcı abatacept, IL-6 reseptör monoklonal antikoruna tocilizumab ve B hücre baskılayıcı (CD 20 monoklonal antikoruna) rituximab halen kullanılmaktadır.

Biyolojik etkili ilaçlar RA'da tedavi hedeflerini yükselterek yeni bir dönem başlatmışlardır. Radyolojik olarak eklem hasarının gelişmesini baskılamakta ve fiziksel fonksiyonu düzeltmektedirler. MTX ile kombinasyonları tek kullanılmalarından daha etkilidir (36).

Yeni geliştirilen janus kinaz inhibitörü tofacitinib de RA'da kullanılmaya başlanan hedefe yönelik konvansiyonel bir DMARD'dır.

Hızlı etki başlangıcı, tedavinin devamı, sürekli bir düzelme sağlayıcı kapasitesinin olması ve hastaların tedaviye uyumunun yüksek düzeyde olması nedeniyle MTX en çok tercih edilen ajandır (18). Kombine veya monoterapi olarak kullanılabilirler. Leflunomid, sülfasalazin, HCQ de kimerik sentetik DMARD (ksDMARD)'lardandır.

Bu ilaçların kullanımında karaciğer toksisitesi, kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma gibi yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler (Ks)

Akut alevlenme olan hastalarda kurtarıcı ve idame tedavisi olarak düşük dozlarda kullanılırlar. Minimum dozda kullanımlarındaki amaç, hastada gereksiz uzun dönem yan etkileri olmaksızın hastalığın etkili baskılanmasını sağlamaktır. Klasik DMARD'lara ek olarak düşük doz prednizolon (7.5 mg) kullanımının radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığına dair kanıtlar vardır (77). İntraartiküler Ks'ler etkili bir şekilde sinoviti baskılayabilir ve genellikle klinikte adjuvan tedavi olarak kullanılırlar. Tedavinin asıl amacı remisyonda kalmaktır. Ancak osteoporoz, glukoz intoleransı, adrenal aksdaki değişiklikler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yan etkileri nedeni ile uzun dönemde kullanımları sınırlıdır (59).

2.2. Romatoid Artrit ve Tromboz

İnflamasyon, çeşitli mekanizmalarla venöz ve arteriyel tromboemboli riskini artırır (78).

Akut inflamasyon, hiperkoagülasyonu artırarak derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli için bir risk faktörü oluşturur (79). Sistemik inflamasyonda IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler, koagülasyon yollarını aktifleyerek VTE'ye yol açabilir (80). İnflamasyonda prokoagülan faktörler artmış, antikoagülanlar ve fibrinolizis azalmıştır (81).

Koagülasyonun en önemli uyarıcı doku faktörüdür. CRP, TNF α , IL-6 ve kompleman aktivasyonu monosit ve endotelial hücrelerin doku faktörü sentezini uyarır (82). Plazmada yüksek doku faktörü düzeyi özellikle aktif hastalığı olanlarda tespit edilmiştir (83). Ayrıca RA hastalarında plazma koagülasyon faktörlerinden fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), Faktör VIII, Aktive FXIIa, trombin-antitrombin kompleksleri düzeyleri yüksek saptanmıştır (84).

RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık insidansı, sağlıklı popülasyona göre artmıştır (85). Kardiyovasküler risk artışı yaş, DM, HT, dislipidemi, sigara kullanımı ve obezite gibi geleneksel risk faktörleri ile tam açıklanamamıştır (86). RA hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin artışına bağlı erken ölüm riski de

artmıştır (87). Birçok çalışma aterosklerozun hızlı ve erken gelişiminde, RA'nın etkili olduğunu göstermiştir (19). Karotis arter ultrasonu ve koroner anjiyografide saptanan ateroskleroz RA hastalarında kontrol grubuna göre daha siktir (88).

Kardiyovasküler hastalıklar gibi, kardiyak olmayan vasküler hastalıklar (VTE, transient iskemik atak, inme, aort anevrizması, arteriyel tromboemboli, periferik arter hastalıkları) da RA hastalarında sistemik tutulumun bir belirtisi olabilir ve RA'lı hastaların sağlığı üzerinde önemli etkiye sahiptir. Araştırmalar gittikçe artan bir şekilde birçok otoimmün hastalığın artmış VTE riski ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (89).

RA'da; geleneksel risk faktörlerinden sigara (5), hiperlipidemi (6), homosistein yüksekliği (5), HT (7), immobilizasyon (8) ve DM (9) önemli olabilir. Bununla birlikte hastalığa bağlı sistemik inflamasyon, bağışıklık sistemi bozukluğuna bağlı vasküler endotel aktivasyonu ve tedaviye ilişkin faktörler de VTE gelişiminde etkili olabilirler (90). Bir çalışmada hastaneye yatırılan RA hastalarında, normal popülasyona göre 6 kat fazla, zamanla azalan risk artışı saptanmıştır. Riskin verilen anti-inflamatuar tedavi ile azalmış olabileceği ve hastaneye yatırılan RA hastalarında tromboz için profilaktik tedavinin başlanması gerektiği düşünülmüştür (91).

2.3. Hemostaz

Hemostatik mekanizmalar doku bütünlüğü bozulduğunda aşırı kanamanın engellenmesinin, kaliteli bir yara iyileşmesinin ve kanın akışkan halde kalmasının sağlanmasında rol oynarlar. Hemostazın dengede çalışmasını sağlayan üç ana unsur vardır. Bunlar damar duvarı (özellikle endotel hücre sistemi), kan hücreleri (ağırlıklı olarak trombosit ve lökositler) ve plazma proteinleri (pıhtılaşma faktörleri ve pıhtı inhibitörleri) dir. Hemostatik mekanizmaların normalden sapmalarındaki görülen klinik bulgular kanama ve trombozdur (92).

2.3.1. Damar Duvarı

Damar duvarının içini kaplayan sağlam endotel tabakası pıhtı oluşumunun önlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Glikokaliks olarak da adlandırılan endotel iç yüzü trombojenik değildir ve pıhtı oluşumuna direnç gösterir. Endotel öncelikle dolaşımdaki trombositlerle, yüksek trombojenik özellikli subendotelial bağ doku arasında bariyer görevi yapar. Ayrıca endotel hücreleri, metabolik etkinlikleri ile kan akımının, trombosit agregasyonunun ve pıhtılaşma yolunun düzenlenmesinde rol oynar. Düz kas gevşemesinde etkili NO ve prostasiklin (PGI₂) de endotel hücrelerinde üretilir. Vazokonstriksiyon içinse platelet aktive edici faktörü (PAF) ve endotelin (ET) gibi faktörleri salgılar (93, 94).

Endotel hücre yüzeyinin zedelenmesi aşırı bir kas kontraksiyonuna ve damar spazmına yol açar. Bu durum kan kaybını durdurmaya yönelik bir reflekstir ve trombus oluşumuna zemin hazırlar. Yine zedelenmiş endotel yapı trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonunu uyarabilme özelliğine sahiptir. Endotel hücreleri trombosit adezyonunun önemli bir kofaktörü olarak görev yapan vWF'nin de başlıca kaynağıdır (94).

Endotel hücreleri değişik koşullarda aktive olabilir. Bunlar arasında aşırı sitokin salınımı da vardır. Endotel hücre bozukluğu birçok hastalık sürecinde olduğu gibi inflamatuvar bir hastalık olan RA sürecinde de mevcuttur (93).

Bir yaralanma bölgesine komşu olan endotel yüzeyi aynı zamanda pıhtı oluşumunun sonlandırılmasında da etkilidir. Mikroçevredeki trombin, trombomoduline bağlanır, trombomodulin protein C'yi aktive ederek trombin oluşumunu azaltır. Başlıca fizyolojik fibrinolitik enzim olan doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) en önemli kaynağı endoteldir (94).

2.3.2. Trombositler

Trombositler hemostazın sürdürülmesinde ana elementlerdir (95). Dolaşımda bulunan normal trombositler uzun eksenini 2-4 µm, hacmi 5-12 fL olan uzunca bir diske benzerler. Kandaki normal sayıları 150.000-450.000 /mm³'tür. Trombosit

hacminin %20'si granüllerden oluşurken, içindeki proteinlerin %25'ini trombosit kontraksiyonu için gereken aktin ve miyozin oluşturur (94).

Damar duvar yaralanmasından kısa bir süre sonra kanamayı durdurmak amacıyla o bölgede vazokonstriksiyon oluşur. Bu süreç içerisinde trombositler, von Willebrand faktörü (vWF) ve trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein (GP) Ib/IX/V kompleksi aracılığı ile damar duvarındaki bulunan subendotel tabakasındaki tip-IV kollajene yapışarak trombosit adhezyonunu oluştururlar (92, 96). Trombositler vWF'ye bağlandıktan sonra, hasar görmüş yüzey üzerinde yuvarlanmaya ve kaymaya başlarlar, psödopod uzantıları geliştirerek biçim değiştirirler. Bu durum onların birbirlerine tutunmalarını ve aktivasyonlarını artırır. Fibrinojen ve trombosit yüzeyindeki GP IIb/IIIa reseptörleri ile trombosit agregasyonu gerçekleşir (92, 94). Tüm bu öncül olaylar sonucunda hasarlanan damar duvarında trombosit tıkaçı oluşmasına primer hemostaz denir. Ancak bu tıkaç zayıf bir tıkaçtır.

Olay süresince gerek damar yüzeyine çekilen monositlerden, gerekse yaralanan endotel hücrelerinden doku faktörü, trombokinaz, CD142 salınır. Dolaşımdaki faktör VII kolaylıkla bu bölgeye gelir ve daha sonra doku faktörü tarafından bağlanarak aktive edilir (FVIIa). FVIIa, koagülasyon kaskadındaki birçok enzimatik reaksiyonların gerçekleşmesine ve sonuçta fibrin oluşumuna neden olur (97). Koagülasyon kaskadının her basamağında benzer reaksiyonlar oluşur. Bir enzim bazı katalizörler tarafından aktive edilerek, inaktif bir enzimi aktive eder ve yeni bir enzim oluşturur. Son oluşan enzim trombin olarak bilinir, bu da fibrinojen molekülünden fibrin oluşumu sağlar. FXIII, fibrini daha dayanıklı hale getirir. Bu süreçteki pıhtı oluşumuna da sekonder hemostaz denir.

Oluşan fibrin, daha sonra bir grup enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalanır ki buna da fibrinoliz denir.

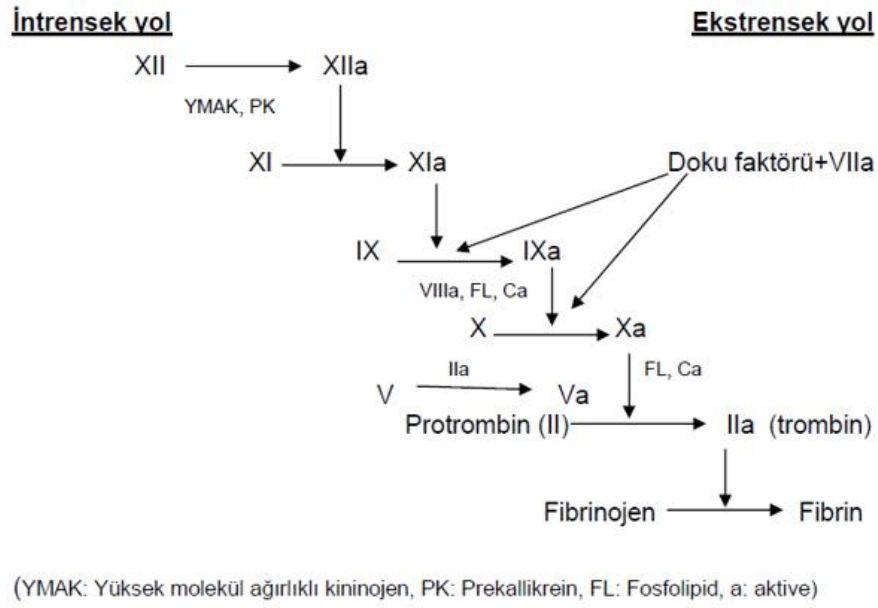
2.3.3. Pıhtılaşma Sistemi

Pıhtılaşma sisteminin esas amacı primer hemostaz aşamasında oluşmuş trombosit tıkaçının sağlam hale getirilmesidir. Bunun için de plazmada eriyik haldeki

fibrinojenin (FI) önce monomer sonra polimer haldeki fibrine dönüşmesi gerekmektedir. Oluşmuş fibrin ağı, aktive edilmiş F XIII'ün (FXIII'ün aktivasyonunu trombin sağlar) etkisi ile kovalent çapraz bağlarla sağlamlaşır. Fibrinojeni fibrin haline dönüştüren ise trombindir. Trombin (FIIa) ise protrombinin (FII) parçalanması sonucu oluşur. Aktive olmuş FX, aktive olmuş FV'in kofaktör etkisi ile protrombini trombine dönüştürür. FX'dan başlayıp fibrine kadar olan aşamalar ortak yol olarak adlandırılır. İntrensek ve ekstrinsek olarak bilinen pıhtılaşma yollarının ortak amacı FX'un aktive edilmesidir (92).

İntrensek yol: Pıhtılaşma damar içinde, doku faktörü işe karışmadan, temas faktörlerinin aktivasyonu ile başlar. Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen ve prekallikrein, kontakt aktivasyon sisteminin iki proteini, FXII'nin FXIIa'ya dönüşümünü sağlar. Aktive FXII, Faktör XI'i aktive eder. Takiben aktive FXI, FIX'u aktive eder. Aktive FIX, FVIII'in kofaktörlüğünde FX'u aktifleştirir (98) (Şekil 2.2.).

Ekstrinsek yol: Damar dışından, doku lezyonu sonucu açığa çıkan doku faktörünün pıhtılaşmayı harekete geçirdiği yoldur. Doku faktörü, FVII ile birleşerek FVII'yı aktive eder. Doku faktörü + FVIIa kompleksi hem FIX'u hem de FX'u aktive ederek intrinsek ve ekstrinsek yollar arasında bir bağlantı sağlar (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Koagülasyon kaskadı

2.3.4. ROTEM

Pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Tromboelastografi ilk kez 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır (99). Bu sistem hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücrel ve hücrel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Kan pıhtılaşırken viskozitesini kaydederek trombosit ve pıhtılaşma aktivitesinin zamana bağlı olarak gelişmesini, pıhtının gerilme gücünü, durağanlığını, retraksiyonunu ve erimesini ortaya koyar (100). ROTEM, tromboelastografinin yeni geliştirilmiş, güvenilirliği, uygulama kolaylığı ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle tercih edilen bir biçimdir.

Tromboelastografi düzeneği temel olarak elektromanyetik transduser, silindirik küvet ve iğne bölümlerinden oluşur. Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur, iğne (pin) öne ve arkaya 4,75° açıyla rotasyon hareketi yaparak gerilim gücünü elektromanyetik bir transduser ile elektriksel sinyallere dönüştürür. Küvet ve iğne arasındaki viskoelastik güç, aktive trombositte

GPIIb-IIIa reseptörünün polimerize fibrin oluşturmamasından ve sonrasında fibrinolizisde fibrinin yıkılmasından doğan güçtür. Bir kere pıhtı oluşumu başladığında iğne ve küvet arasındaki dönme momenti artar. Fibrinolizise gelindiğinde ise dönme momenti azalır. ROTEM’de hareketli olan iğne olduğundan sistem dış etkenlerden en az düzeyde etkilenir (101).

Genel olarak 6 farklı ROTEM analizi yapılmaktadır.

1-NATEM (Aktive edilmemiş tromboelastometri)

2-INTEM (İntrensek tromboelastometri): Parsiyel tromboplastin kullanılarak intrinsek yol aktive edilir.

3-EXTEM (Ekstrensek tromboelastometri): Doku tromboplastini kullanılarak ekstrensek yol aktive edilir.

4-FIBTEM (Fibrinojen tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak trombosit blokajı yapılır ve kan örneğinde bulunan fonksiyonel fibrinojen hakkında bilgi verir.

5-APTEM (Aprotinin tromboelastometri): EXTEM aktivasyonuna ek olarak Aprotinin ile fibrinolitik sistem bloke edilir.

6-HEPTEM (Heparin tromboelastometri): INTEM aktivasyonuna ek olarak ortamdaki heparin molekülünü parçalayan heparinaz enzimi kullanılır.

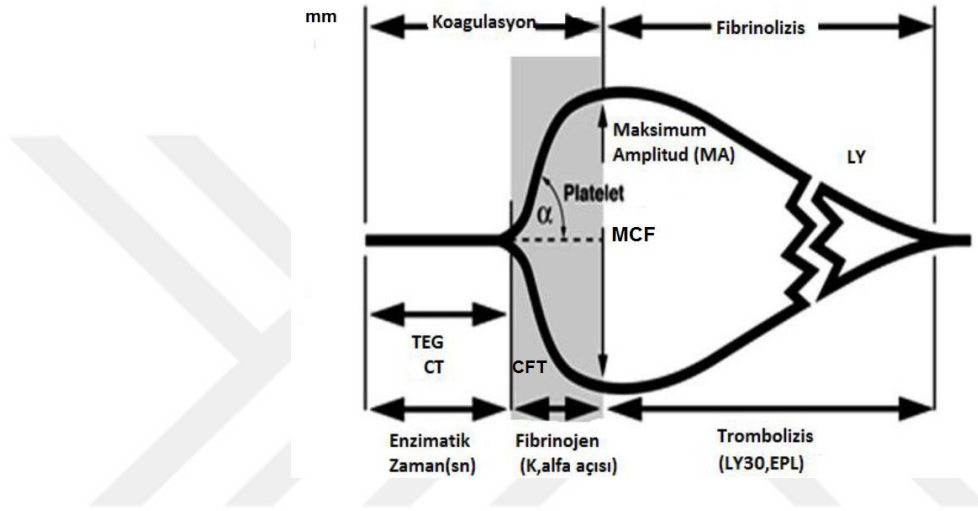
ROTEM Parametreleri

CT (pıhtılaşma zamanı, sn): Ölçüm zamanının başlangıcından, pıhtılaşma zamanının başlangıcına kadar geçen süredir. Pıhtılaşmanın başlaması, trombin yapısı ve pıhtı polimerizasyonunun başlangıcı hakkında bilgi verir.

CFT (pıhtı oluşma zamanı, sn): Pıhtılaşmanın başlangıcından 20 mm yoğunluğa ulaşana dek geçen süredir. Fibrin polimerizasyonu, faktör XIII ve trombositlerle pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir.

MCF (maksimum pıhtı sertliği, mm): Pıhtının sertliği ifade edilir. Polimerize fibrin, trombosit ve faktör XIII vasıtasıyla artan pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir.

ML (maksimum lizis, %): Maksimum pıhtı sertliği (MCF) sonrası, pıhtı sertliğinin azalmasının MCF ile ilişkisidir. Pıhtı stabilitesi ($ML < \%15$) veya fibrinolizis ($ML > \%15$) hakkında bilgi verir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Normal tromboelastogram grafiği

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2016 ve Ekim 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü'nde yapıldı.

Çalışma ESOĞÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından değerlendirilmeye alınarak 27 Nisan 2016 tarihinde 80558721/105 numarası ile yazılı olarak onaylandı, 201511016 proje numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulundu. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

3.1. Hastaların Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri

Çalışmaya, ESOĞÜTF Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı alarak takip edilen; non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ve/veya asetil salisilik asit (ASA) kullanmayan, geçirilmiş arteriyel ve/veya VTE olayı olmayan, 18 yaş üzeri ardışık 85 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildikten ve çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışmadan dışlanma kriterleri; 18 yaş altı olmak, anti-TNF (influximab veya sertolizumab pegol hariç) dışında biyolojik ajan kullanımı, MTX ve/veya HCQ dışında ksDMARD kullanımı, tofacitinib kullanımı, geçirilmiş arteriyel ve/veya VTE öyküsü, hastanın çalışmayı kabul etmemesi, ASA, NSAII veya antiagregan-antikoagülan kullanımıydı. Kontrol grubunu ise yaş ve cinsiyet olarak benzer, bilinen kronik hastalığı olmayan, anti-agregan veya NSAII ajan kullanımı olmayan, daha önce arteriyel ve/veya VTE öyküsü olmayan 35 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur.

Ayrıntılı anamnezi alınan hastaların; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ekstra-artiküler bulgu varlığı, ailede romatolojik hastalık varlığı, RA'ya yönelik kullandığı ilaçlar (ksDMARD, Ks, anti-TNF), sigara kullanımı, eklem erozyonu varlığı kaydedildi. Eşlik eden kronik hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Genel fizik muayeneleri yapılarak ağırlı eklem sayısı, şiş eklem sayısı belirlendi. Hastalardan görsel analog skala (VAS)

üzerinden ağrısını puanlaması istendi. Seroloji değerleri (RF, anti-CCP) dosyadan kaydedildi.

Hastalık aktivasyonunu belirlemek amacıyla Disease Activity Score (DAS-28 skoru) hesaplandı. Skoru hesaplamak için şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, VAS değeri ve ESH değeri kullanıldı. DAS-28; $(0.56 \times \text{hassas eklem sayısı} / 2) + (0.28 \times \text{şiş eklem sayısı} / 2) + (0.7 \times \text{ESH}) + (0.014 \times \text{VAS})$ formülü ile hazır hesaplama makinaları aracılığı ile hesaplandı. DAS-28 skoru < 2.6 olanlar remisyonda, $2.6 \leq \text{DAS-28} < 3.2$ olanlar hafif hastalık aktivitesi, $3.2 \leq \text{DAS-28} \leq 5.1$ olanlar orta hastalık aktivitesi, $\text{DAS-28} > 5.1$ olanlar yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

3.2. Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hasta ve kontrol grubunda çalışma materyali olarak periferik kan örnekleri kullanıldı. Periferik kan örnekleri; hemogram, ESH, CRP düzeylerini araştırmak üzere ESOGÜTF Hematoloji Laboratuvarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışıldı. Hemogram için EDTA K3 içeren 2 ml tüplere alınarak Coulter LH750 Analyzer cihazında çalışıldı. ESH için kan örneği %3.8 4NC 1.6 ml sodyum sitrat içeren sistat tüplerine alındıktan sonra Sistat ESR-120 cihazı ile ölçüldü. CRP; nefelometrik yöntemle Siemens BN2 cihazı ile çalışıldı.

PT, PTT otomatik koagülasyon analizöründe (BCS/XP, Siemens Healthcare Diagnostics, GmbH, Marburg, Germany) çalışıldı. PT için Thromborel S ve aPTT için pathromtin SL kiti kullanıldı.

D-dimer ve fibrinojen, BCS/XP Multifibren U Siemens Healthcare Diagnostics cihazlarında analiz edildi. Siemens Multifibrin U kiti kullanılarak fibrinojen ölçümleri yapıldı. D-dimer ise, INNOVANCE D-dimer kiti ile çalışıldı

Biyokimyasal parametreler için kanlar pıhtılaşma aktivatörlü serum separatör içeren steril tüplere alındı. Kan örneklerinin pıhtılaşması için 30 dk bekletildi. Pıhtılaşma sonrasında bütün örnekler 2000 g devirde 10 dk santrifüj edildi. ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında; kreatinin (Cr), glukoz (Glu), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), düşük dansiteli lipoprotein

(LDL), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri çalışıldı. LDL, HDL, TG düzeyleri kalorimetrik enzimatik yöntemle Roche modüler yöntemiyle ölçüldü.

3.3. ROTEM Analizi

Kan pıhtı oluşumu ve stabilitesi ROTEM ile değerlendirildi. Çalışmaya alınanlardan kan örneği alınarak en fazla 30 dk içinde ESOGÜTF Hematoloji laboratuvarında bulunan ROTEG® tam kan Hemostaz Analizöründe (model ROTEG® 05Pentapharm, Munich, Germany) çalışıldı. Bu sistem dört farklı kanaldan eş zamanlı olarak ölçüm yapmaktadır. Her test için, 300 µl sitratlı tam kan kullanıldı. Kanı rekalsifiye etmek için 20 µl 0.2 mol/L CaCl₂ (star-TEM®;Pentapharm, Munich, Germany) kullanıldı.

İNTEM: İntrensek sistem aktivasyonu için 20 µl kontakt aktivatör olarak tavşan beyni ekstresi parsiyel tromboplastin-fosfolipid ve ellagic asit kullanıldı (in-TEM®; Pentapharm, Munich, Germany).

EXTEM: Ekstrinsik yolak aktivasyonu için tavşan beyni ekstresi 20 µl doku faktörü kullanıldı (ex-TEM®; Pentapharm, Munich, Germany).

Böylece tromboelastografi ile pıhtı oluşumunun başlamasına kadar geçen süre, oluşan pıhtının gücü ve pıhtının çözünme süreci görüntülenmiş oldu.

CT (pıhtılaşma zamanı, sn): Ölçüm zamanının başlangıcından, pıhtılaşma zamanının başlangıcına kadar geçen süredir. Pıhtılaşmanın başlaması, trombin yapısı ve pıhtı polimerizasyonunun başlangıcı hakkında bilgi verir. Normal aralığı INTEM için 100-240 s, EXTEM için 38-79 s'dir.

CFT (pıhtı oluşma zamanı, sn): Pıhtılaşmanın başlangıcından 20 mm yoğunluğa ulaşana dek geçen süredir. Fibrin polimerizasyonu, faktör XIII ve trombositlerle pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir. Normal aralığı INTEM için 30-100 s, EXTEM için 34-159 s'dir.

MCF (maksimum pıhtı sertliği, mm): Pıhtının sertliği ifade edilir. Polimerize fibrin, trombosit ve faktör XIII vasıtasıyla artan pıhtı stabilizasyonu hakkında bilgi verir. Normal aralığı INTEM ve EXTEM için de 50-72 mm'dir.

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda, hem intrensek hem de ekstrensek yolu aktive ederek her yolak için de CT, CFT ve MCF ölçüldü. Normal aralıkları dışında sağlıklı kontrol grubuna göre CT ve/veya CFT'nin daha kısa olması veya MCF 'nin daha uzun olması tromboza eğilim olarak kabul edildi (102, 103).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren grupların çoklu karşılaştırılmasında, iki ve üzeri gruplar için Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki ve üzeri gruplar Holm-Sidak çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson Korelasyon katsayıları, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Tromboelastografi üzerine etkili bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesi doğrusal regresyon analizi ile yapıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare, Yate's Ki-Kare, Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin değerlendirilmesi

85 kişilik hasta grubunda çalışmaya alınan olguların 66'sı (%77.6) kadın, 19'u (%22.4) erkekti. Kontrol grubunu ise yaş ve cinsiyet olarak benzer 25'i (%71.4) kadın, 10'u (%28.6) erkek 35 kişi oluşturdu. Hasta grubunda yaş ortalaması 54.12±13.08 yıl iken kontrol grubunda yaş ortalaması 54.00±7.28 yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.625, p=0.458) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklıların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

	RA	Sağlıklı Kontrol	P
N	85	35	
Kadın, n, %	66 , %77.6	25 , %71.4	0.625
Erkek, n, %	19 , %22.4	10 , %28.6	
Yaş ortalaması, ortalama±SD, yıl	54.12±13.08	54.00±7.28	0.458

RA grubunda, hastalık süresi ortalama 10.02±8.01 yıl idi. Hastaların 6'sının (%7.1) ailesinde de romatolojik hastalık öyküsü mevcuttu. RA hastalarında eşlik eden kronik hastalıklar açısından bakıldığında 7'sinde (%8.2) DM, 26'sında (%30.6) HT vardı. DM hastalığının süresi ortalama 6±7.05 yıl, HT ortalama süresi 9.48±7.59 yıl idi. DM hastalarının 6'sı (%7.1) oral antidiyabetik, hipertansiyon hastalarının 25'i (%29.4) antihipertansif kullanmaktaydı. RA grubundan 28'i (%32.9), kontrol grubundakilerin ise 9'u (%25.7) sigara kullanmaktaydı. RA grubu ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p=0.574). RA grubundaki sigara kullanan 28 kişinin 19'u (%67.9) düzenli içici, 9'u (%32.1) ise daha önce sigara içmiş bırakmıştı. Kontrol grubundaki sigara kullanan 9 kişinin 8'i (%88.9) düzenli içici, 1'i (%11.1) ise daha önce sigara içmiş bırakmıştı. RA grubundakiler ortalama 18.70±10.48 yıl sigara kullanmışken, kontrol grubundakiler ortalama 28.55±12.64 yıl sigara kullanmıştı (p=0.036). RA grubundakiler günde

ortalama 0.94 ± 0.30 paket sigara kullanmışken, kontrol grubundakiler ortalama 0.65 ± 0.43 paket sigara kullanmıştı ($p=0.048$).

RA grubunda 60 (%70.6) hastada eklem erozyonu mevcuttu. Hastaların 64'ünde (%75.3) RF pozitifiti. Ortalama RF titresi 170.80 ± 223.62 IU/ml (8-712) saptandı. Hastaların 69'unda (%81.2) anti-CCP pozitif olup ortalama anti-CCP titresi 670.72 ± 501.74 IU/ml (33-3000) saptandı. RA grubundaki 23 (%27.1) hastada ekstraartiküler bulgu mevcuttu. Hastaların 4'ünde (%4.7) akciğer tutulumu, 8'inde (%9.4) subkutan nodül, 1'inde (%1.2) Felty sendromu, 11'inde (%12.9) sekonder Sjögren sendromu vardı. Hastaların hiçbirinde romatoid vaskülit veya böbrek tutulumu saptanmadı (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. RA hastalarının klinik özellikleri

	RA hasta grubu
Erozyon varlığı, n, %	60, %70.6
RF pozitifliği, n, %	64, %75.3
Anti-CCP pozitifliği, n, %	69, %81.2
Ekstraartiküler bulgu, n, %	23, %27.1
Akciğer tutulumu, n, %	4, %4.7
Subkutan nodül, n, %	8, %9.4
Felty sendromu, n, %	1, %1.2
Sekonder Sjögren sendromu, n, %	11, %12.9

4.2. RA grubu ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

RA hastalarının hemoglobin (Hb) değeri ortalama 13.26 ± 1.52 g/dl iken kontrol grubunun ortalama 13.52 ± 1.26 g/dl idi ($p=0.376$). Hastaların lökosit (BK) değeri ortalama 7689.41 ± 2351.85 / μ l iken kontrol grubunda ortalama 7154.29 ± 2037.20 / μ l idi ($p=0.304$). RA grubunda nötrofil sayısı (ANS) ortalama

4780.00±2143.25 / μ l olup kontrol grubunda ortalama 4391.43±1755.05 / μ l idi (p=0.335). RA grubunda lenfosit sayısı (ALS) ortalama 2149.41±698.74 / μ l, kontrol grubunda ortalama 2045.71±440.81 / μ l idi (p=0.806). RA hastalarında kreatinin (Cr) değeri ortalama 0.71±0.17 mg/dl, kontrol grubunda ortalama 0.73±0.11 mg/dl idi (p=0.393). RA grubu ile kontrol grubuna ait hemogram ve biyokimyasal testlerin sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. RA hastalarının ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	RA	Sağlıklı Kontrol	P
n	85	35	-
Hb, ortalama±SD, g/dl (min-max)	13.26±1.52 (9.7-16.8)	13.52±1.26 (10.6-16.8)	0.376
BK, ort±SD, /ul (min-max)	7689.41±2351.85 (3900-15700)	7154.29±2037.20 (3400-13900)	0.304
ANS, ortalama±SD, /ul (min-max)	4780.00±2143.25 (700-13600)	4391.43±1755.05 (2000-10300)	0.335
ALS, ortalama±SD, /ul (min-max)	2149.41±698.74 (1000-4000)	2045.71±440.81 (1200-3000)	0.806
Cr, ortalama±SD, mg/dl (min-max)	0.71±0.17 (0.34-1.50)	0.73±0.11 (0.57-1.10)	0.393
Glu, ortalama±SD, mg/dl (min-max)	97.32±39.43 (67-377)	84.97±10.31 (71-114)	0.005
AST, ortalama±SD, U/L (min-max)	19.04±6.78 (8-48)	18.08±4.40 (11-27)	0.783
ALT, ortalama±SD, U/L (min-max)	19.08±11.55 (7-69)	16.20±4.86 (9-27)	0.690
LDL, ortalama±SD, mg/dl (min-max)	118.19±36.70 (46-203)	124.91±28.60 (48-214)	0.156
HDL, ortalama±SD, mg/dl (min-max)	58.52±19.09 (6-130)	52.71±12.21 (30-85)	0.068
TG, ortalama±SD, mg/dl (min-max)	109.00±55.52 (27-310)	141.02±67.44 (69-317)	0.005

RA hasta grubunda ESH, CRP, trombosit (PLT) sayısı ve d-dimer kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.015$, $p=0.002$). RA hastalarında ESH ve CRP değerleri ortalama 23.48 ± 19.13 mm/saat ve 0.91 ± 1.18 mg/dl iken kontrol grubunda ortalama 13.82 ± 9.38 mm/saat ve 0.42 ± 0.26 mg/dl saptandı (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.001$). RA hasta grubunda PT ve PTT değeri ortalama 11.62 ± 0.74 s ve 28.44 ± 3.05 s iken kontrol grubunda 11.77 ± 0.77 s ve 29.08 ± 2.62 s saptandı (sırasıyla $p=0.397$, $p=0.309$). RA hastalarında fibrinojen değeri ortalama 330.91 ± 78.31 mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama 308.21 ± 55.23 mg/dl idi ($p=0.32$). RA hastalarının hastalık aktivasyonu değerlendirildiğinde şiş eklem sayısı ortalama 0.29 ± 0.70 , ağrılı eklem sayısı ortalama 0.64 ± 1.34 idi. Hastaların DAS-28 skoru ortalama 2.51 ± 0.93 idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. RA hastalarının inflamasyon parametreleri, hastalık aktivasyon

ölçümlerinin değişkenleri ile kontrol grubunun akut faz reaktanı ve hemostaz testleri sonuçları

	RA hastaları	Kontrol grubu	P
n	85	35	-
ESH, ortalama\pmSD,mm/saat (min-max)	23.48 ± 19.13 (2-111)	13.82 ± 9.38 (3-40)	0.006
CRP, ortalama\pmSD,mg/dl (min-max)	0.91 ± 1.18 (0.319-6.33)	0.42 ± 0.26 (0.300-1.43)	0.001
PLT sayısı, ortalama\pmSD, /ul (min-max)	268623.53 ± 85358.48 (139000-779000)	230000.00 ± 49892.23 (129000-331000)	0.015
MPV, ortalama\pmSD, fl (min-max)	8.79 ± 1.07 (5-11.30)	8.71 ± 0.98 (7.10-11.60)	0.501
PT, ortalama\pmSD, s (min-max)	11.62 ± 0.74 (10-13.8)	11.77 ± 0.77 (10-13.9)	0.397
PTT, ortalama\pmSD, s (min-max)	28.44 ± 3.05 (20.9-36.9)	29.08 ± 2.62 (24.7-35.7)	0.309
INR, ortalama\pmSD (min-max)	1.02 ± 0.07 (0.89-1.20)	1.05 ± 0.07 (0.87-1.21)	0.040
Fibrinojen, ortalama\pmSD, mg/dl (min-max)	330.91 ± 78.31 (200-577)	308.21 ± 55.23 (153-434)	0.321
D-dimer, ortalama\pmSD, mg/L (min-max)	0.68 ± 0.71 (0.169-3.972)	0.32 ± 0.22 (0.17-1.08)	0.002

Tromboelastografi sonuçları açısından değerlendirildiğinde ise tüm RA hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. RA grubunda I-CT ve I-CFT değeri ortalama 183.70 ± 44.80 s ve 92.73 ± 39.58 s iken kontrol grubunda ortalama 184.60 ± 29.39 s ve 89.66 ± 23.02 s idi (sırasıyla $p=0.661$, $p=0.562$). RA grubunda E-CT ve E-CFT değeri ortalama 70.22 ± 15.74 s ve 102.08 ± 30.17 s iken kontrol grubunda ortalama 76.03 ± 16.44 s ve 100.97 ± 24.64 s idi (sırasıyla $p=0.077$, $p=0.998$). Yine RA grubunda I-MCF ve E-MCF değeri ortalama 61.99 ± 5.74 mm ve 63.52 ± 5.22 mm iken kontrol grubunda ortalama 60.20 ± 4.62 mm ve 62.51 ± 4.38 mm saptandı (sırasıyla $p=0.105$, $p=0.319$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. RA ve sağlıklı kontrol grubunun tromboelastografi sonuçlarının karşılaştırılması

	RA	Sağlıklı Kontrol	P
n	85	35	-
I-CT, ortalama\pmSD, s (min-max)	183.70 ± 44.80 (16-318)	184.60 ± 29.39 (143-270)	0.661
I-CFT, ortalama\pmSD, s (min-max)	92.73 ± 39.58 (50-307)	89.66 ± 23.02 (55-160)	0.562
I-MCF, ortalama\pmSD, mm (min-max)	61.99 ± 5.74 (49-77)	60.20 ± 4.62 (51-69)	0.105
E-CT, ortalama\pmSD, s (min-max)	70.22 ± 15.74 (17-107)	76.03 ± 16.44 (39-116)	0.077
E-CFT, ortalama\pmSD, s (min-max)	102.08 ± 30.17 (44-172)	100.97 ± 24.64 (57-155)	0.998
E-MCF, ortalama\pmSD, mm (min-max)	63.52 ± 5.22 (49-80)	62.51 ± 4.38 (52-71)	0.319

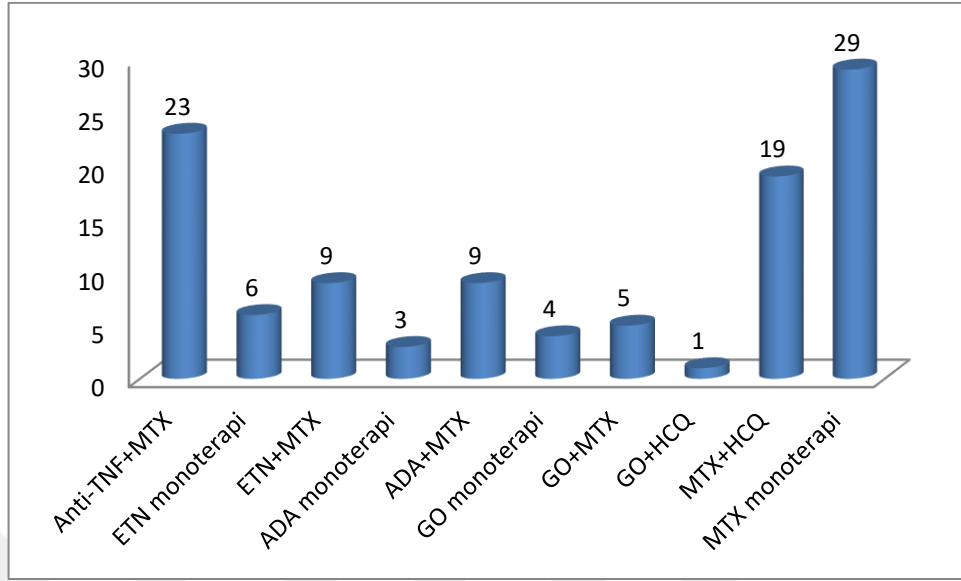
DAS-28'e göre RA hastaları remisyon, düşük ve orta hastalık aktivitesinde olarak gruplandırıldı. Yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta yoktu. Hastaların 48'i (%56.5) remisyonda iken, 17'si (%20) düşük hastalık aktivitesine, 20'si (%23.5) orta hastalık aktivitesine sahipti. RA hastalarının 72'si (%84.7) DMARD kullanmaktaydı. RA hastalarından 71'i (%83.5) MTX, 20'si (%23.5) ise HCQ kullanmaktaydı. MTX

ortalama kullanım süresi 6.50 ± 5.39 yıl, dozu ise ortalama 12.0 ± 2.52 mg/hf saptandı. HCQ ortalama kullanım süresi ise 4.11 ± 3.34 yıl idi. Hastalardan 37'si (%43.5) Anti-TNF kullanmaktaydı. 15 (%40.5) hasta ETN, 12 (%32.4) hasta ADA, 10 (%27) hasta GO kullanmaktaydı. Anti-TNF ortalama kullanım süresi 30.29 ± 23.31 ay idi. RA hastalarının 55'i (%64.7) aktif Ks kullanıyordu. Ks kullanım süresi ortalama 5.83 ± 4.57 yıl, dozu ise ortalama 4.80 ± 1.42 mg/gün saptandı. Hastaların 55'i (%64.7) düzenli Ks kullanıyor, 3'ü (%3.5) hiç kullanmamışken, 27'si (%3.8) daha önce kullanmış ancak bırakmıştı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. RA hastalarında ksDMARD ve steroid kullanım özellikleri

	RA
MTX kullanımı, n, %	71, %83.5
Kullanılan MTX dozu, ortalama\pmSD, mg/hf	12.0 \pm 2.52
MTX kullanma süresi, ortalama\pmSD, yıl	6.50 \pm 5.39
HCQ kullanımı, n, %	20, %23,5
HCQ kullanma süresi, ortalama\pmSD, yıl	4.11 \pm 3.34
Ks kullanan hastalar, n, %	55, %64.7
Ks kullanma süresi, ortalama\pmSD, yıl	5.83 \pm 4.57
Ks dozu, ortalama\pmSD, mg/gün	4.80 \pm 1.42

MTX kullanan 71 hastanın 48'i (%67.6) sadece sentetik DMARD kullanmaktayken, 23 (%27.0) hasta ise biyolojik ajanla kombine MTX kullanmaktaydı. 29 (%34.1) hasta sadece MTX kullanırken, 19 (%22.3) hasta MTX+HCQ kullanmaktaydı. RA hastalarının 9'u (%10.5) ETN ile, 9'u (%10.5) ADA ile, 5'i (%5.8) GO ile kombine MTX kullanmaktayken, 1 (%1.1) hasta da GO ile kombine HCQ kullanıyordu (Şekil 4.2).



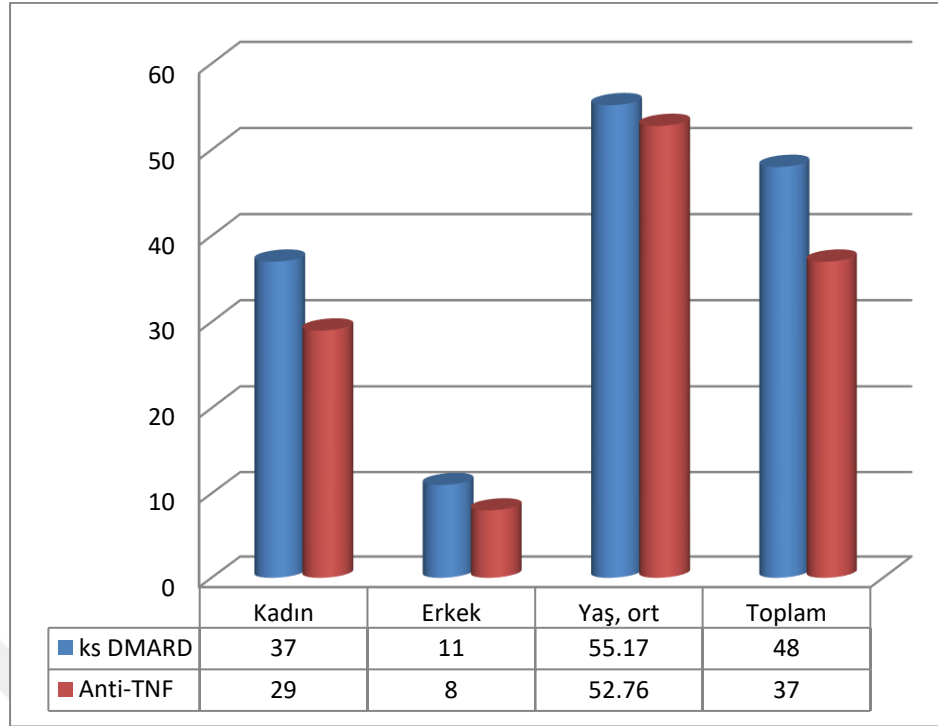
Şekil 4.2. RA hastalarının kullandıkları DMARD'lara göre dağılımı

4.3. ks DMARD ve Anti-TNF Kullanan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Alt grup analizinde RA'lı hastalar aldıkları tedaviye göre 2'ye ayrıldı. Birinci grup ks DMARD kullanıyorken, ikinci grup anti-TNF kullanıyordu.

ksDMARD kullanan RA hasta sayısı 48 (%56.5), anti-TNF kullanan hasta sayısı ise 37 (%43.5) idi. KsDMARD grubunun 37'si (%77.1) kadın, 11'i (%22.9) erkekti. Anti-TNF kullananların ise 29'u (%78.4) kadın, 8'i (%21.6) erkekti (p=0.887).

ksDMARD kullananların yaş ortalaması 55.17 ± 13.26 yıl, anti-TNF kullananların yaş ortalaması 52.76 ± 12.90 yıl idi (p=0.403) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. ksDMARD ve anti-TNF kullanan hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

ksDMARD grubunda hastalık süresi ortalama 8.60 ± 7.54 yıl, anti-TNF grubunda ise ortalama 11.86 ± 8.32 yıl idi ($p=0.040$).

ksDMARD kullananların 4'ünde (%8.3), anti-TNF kullananların 3'ünde (%8.1) DM mevcuttu ($p=0.970$). DM süresi ksDMARD kullananlarda ortalama 6.33 ± 6.12 yıl iken, anti-TNF kullananlarda ortalama 5.60 ± 8.79 yıl idi ($p=0.662$). ksDMARD grubundaki DM hastalarının 4'ü (%100) oral antidiyabetik kullanıyordu. Anti-TNF grubundaki 3 DM hastasının 2'si (%66.6) oral antidiyabetik kullanıyordu.

ksDMARD kullananların 11'inde (%22.9), anti-TNF kullananların 15'inde (%40.5) HT mevcuttu ($p=0.080$). ksDMARD kullanan HT hastası 11 kişinin hepsi, anti-TNF kullanan HT hastası 15 kişinin 13'ü (%86.6) oral anti-hipertansif kullanıyordu. HT süresi ksDMARD kullananlarda ortalama 7.46 ± 6.66 yıl, anti-TNF kullananlarda ortalama 11.12 ± 8.10 yıl idi ($p=0.202$).

ksDMARD grubunun 18'i (%37.5), anti-TNF grubunun 10'u (%27) sigara kullanıyordu ($p=0.308$). ksDMARD grubundaki 18 kişinin 11'i (%61.1) düzenli içici

iken, 7'si (%38.9) daha önce içmiş bırakmıştı. Anti-TNF grubundaki sigara kullanan 10 kişinin 8'i (%80) düzenli içiciyken, 2'si (%20) ise daha önce içmiş bırakmıştı (p=0.305). ksDMARD kullananlarda sigara kullanım süresi ve dozu ortalama 17.77 ± 11.09 yıl ve günde 0.93 ± 0.16 paket iken, anti-TNF kullananlarda ortalama 20.55 ± 9.46 yıl ve günde 0.96 ± 0.47 paket idi (sırasıyla p=0.348, p=0.906).

ksDMARD kullanan 32 (%66.7) hastada, anti-TNF kullanan 28 (%75.7) hastada erozyon mevcuttu (p=0.507).

ksDMARD grubundaki 14 (%29.2) hastada, anti-TNF kullananlarda ise 7 (%18.9) hastada RF pozitifliği (p=0.405). ksDMARD grubunda RF titresi ortalama 191.07 ± 243.22 IU/ml, anti-TNF grubunda ise ortalama 144.49 ± 195.42 IU/ml idi (p=1.00). ksDMARD grubundaki 11 (%22.9) hastada, anti-TNF kullananlarda ise 5 (%13.5) hastada anti-CCP pozitifliği (p=0.412). ksDMARD kullananlarda anti-CCP titresi ortalama 693.65 ± 564.87 IU/ml, anti-TNF grubunda ise ortalama 644.22 ± 424.64 IU/ml idi (p= 0.901).

ksDMARD grubundaki 11 (%22.9) hastada ekstraartiküler bulgu mevcuttu. Bunların 4'ünde akciğer tutulumu, 4'ünde subkutan nodül, 4'ünde sekonder Sjögren vardı. (1 kişide hem subkutan nodül hem de sekonder Sjögren sendromu mevcuttu). Hastaların hiçbirinde böbrek tutulumu, romatoid vaskülit veya Felty sendromu yoktu.

Anti-TNF grubundaki 12 (%32.4) hastada ekstraartiküler bulgu mevcuttu. Bunların 4'ünde (%33.3) subkutan nodül, 1'inde (%8.3) Felty sendromu, 7'sinde (%58.3) sekonder Sjögren sendromu mevcuttu. Hiçbirinde romatoid vaskülit, böbrek tutulumu veya akciğer tutulumu yoktu.

ksDMARD grubundaki 3 (%6.3) hastanın, anti-TNF grubundaki 3 (%8.1) hastanın ailesinde romatolojik hastalık öyküsü mevcuttu (p>0.05).

4.4. ksDMARD ve Anti-TNF Kullanan Hastaların Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

ksDMARD grubundakilerin BK değeri ortalama 8185.42 ± 2439.91 / μ l iken anti-TNF grubunda ortalama 7045.95 ± 2092.92 / μ l idi ($p=0.026$). ksDMARD kullananlarda cr değeri ortalama 0.73 ± 0.15 mg/dl, anti-TNF grubunda ortalama 0.70 ± 0.19 mg/dl idi ($p=0.172$). ksDMARD kullananlarda glukoz değeri ortalama 92.59 ± 13.77 mg/dl, anti-TNF grubunda 103.45 ± 57.55 mg/dl idi ($p=0.601$). ksDMARD ve anti-TNF kullanan RA hastalarının hemogram ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. ksDMARD ve anti-TNF kullanan hastaların hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	ksDMARD grubu	Anti-TNF grubu	P
n	48	37	-
Hb, ortalama±SD, g/dl (min-max)	13.10±1.53 (9.70-16.30)	13.48±1.51 (10.50-16.80)	0.256
BK, ortalama±SD, /ul, (min-max)	8185.42±2439.91 (4300-15700)	7045.95±2092.92 (3900-11400)	0.026
ANS, ortalama±SD, /ul, (min-max)	5345.83±2180.37 (2200-13600)	4045.95±1879.06 (700-8000)	0.005
ALS, ortalama±SD, /ul (min-max)	2068.75±734.60 (1000-4000)	2254.05±644.03 (1200-3900)	0.111
Cr, ortalama±SD, mg/dl (min-max)	0.73±0.15 (0.34-1.19)	0.70±0.19 (0.46-1.50)	0.172
Glu,ortalama±SD, mg/dl (min-max)	92.59±13.77 (67-122)	103.45±57.55 (72-377)	0.601
AST, ortalama±SD, U/L (min-max)	18.11±5.70 (11-45)	20.23±7.88 (8-48)	0.223
ALT, ortalama±SD, U/L (min-max)	17.73±9.59 (8-48)	20.83±13.63 (7-69)	0.314
LDL-C, ortalama±SD, mg/dl, (min-max)	114.55±29.79 (77-181)	122.92±44.09 (46-203)	0.308
HDL-C, ortalama±SD, mg/dl, (min-max)	60.47±19.81 (6-130)	55.99±18.08 (25-90)	0.286
TG, ortalama±SD, mg/dl, (min-max)	101.06±46.45 (42-265)	119.31±64.67 (27-310)	0.171

ksDMARD grubu ile anti-TNF grubu laboratuvar verileri karşılaştırıldığında ESH, CRP, PLT sayısı, d-dimer, PT ve fibrinojen değerlerinin ortalamalarında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.464$, $p=0.876$, $p=0.638$, $p=0.801$, $p=0.191$, $p=0.359$).

ksDMARD grubunda DAS-28 skoru ortalaması 2.59 ± 1.02 iken anti-TNF grubunda ortalama 2.41 ± 0.81 idi ($p=0.400$). ksDMARD ve anti-TNF grubunun inflamasyon parametreleri ve DAS-28 skor karşılaştırılması tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. ksDMARD ve anti-TNF kullanan hastaların inflamasyon parametreleri, hastalık aktivasyon ölçümlerinin değişkenleri ve DAS-28 skor karşılaştırılması

	ksDMARD grubu	Anti-TNF grubu	P
n	48	37	-
ESH, ortalama\pmSD, mm/saat (min-max)	24.85 \pm 20.43 (2-111)	21.70 \pm 17.42 (3-79)	0.464
CRP, ortalama\pmSD, mg/dl (min-max)	1.05 \pm 1.45 (0.319-6.33)	0.72 \pm 0.66 (0.319-2.80)	0.876
PLT sayısı, ortalama\pmSD, /ul (min-max)	269729.17 \pm 100097.34 (139000-779000)	267189.19 \pm 625.78 (146000-434000)	0.638
MPV, ortalama\pmSD, fl (min-max)	8.69 \pm 1.06 (5.60-11.30)	8.91 \pm 1.09 (5-11)	0.160
PT, ortalama\pmSD, s (min-max)	11.52 \pm 0.70 (10.20-13.40)	11.74 \pm 0.78 (10.20-13.80)	0.191
PTT, ortalama\pmSD, s (min-max)	27.69 \pm 2.76 (20.90-33.80)	29.41 \pm 3.18 (24.20-36.90)	0.009
INR, ortalama\pmSD (min-max)	1.02 \pm 0.06 (0.90-1.20)	1.02 \pm 0.07 (0.89-1.18)	0.995
Fibrinojen, ortalama\pmSD, mg/dl (min-max)	339.27 \pm 81.82 (215.84-577.00)	320.06 \pm 73.17 (200.56-512.00)	0.359
D-dimer, ortalama\pmSD, mg/L (min-max)	0.71 \pm 0.77 (0.16-3.97)	0.64 \pm 0.63 (0.17-2.97)	0.801
VAS, ortalama\pmSD (min-max)	18.75 \pm 22.37 (0-70)	11.08 \pm 12.19 (0-50)	0.537
Şiş eklem, ortalama\pmSD, Adet (min-max)	0.31 \pm 0.65 (0-2)	0.27 \pm 0.76 (0-4)	0.571
Ağrılı eklem ortalama\pmSD, adet (min-max)	0.62 \pm 1.39 (0-7)	0.67 \pm 1.29 (0-5)	0.926
DAS-28, ortalama\pmSD (min-max)	2.59 \pm 1.02 (0.97-5.40)	2.41 \pm 0.81 (1.11-4.03)	0.400

ROTEM parametreleri karşılaştırıldığında ksDMARD grubunda I-CT ve E-CT değerleri ortalama 176.06 ± 49.61 s ve 66.81 ± 16.14 s olup anti-TNF grubunda ortalama 193.65 ± 35.93 s ve 74.65 ± 14.21 s saptandı (sırasıyla $p=0.033$, $p=0.010$). ksDMARD grubunda I-CFT ve E-CFT değeri ortalama 95.96 ± 47.73 s ve 99.48 ± 31.47 s iken anti-TNF grubunda 87.24 ± 25.02 s ve 105.46 ± 28.47 s saptandı (sırasıyla $p=0.620$, $p=0.334$). ksDMARD grubunda I-MCF ve E-MCF değerleri ortalama 62.46 ± 6.02 mm ve 63.79 ± 5.67 mm iken anti-TNF grubunda ortalama 61.38 ± 5.37 mm ve 63.16 ± 4.61 mm saptandı (sırasıyla $p=0.393$, $p=0.535$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. ksDMARD ve anti-TNF kullanan RA hastalarının tromboelastografi parametrelerinin karşılaştırılması

	ksDMARD grubu	ANTI-TNF grubu	p
n	48	37	-
I-CT, ortalama\pmSD, s (min-max)	176.06 ± 49.61 (16-280)	193.65 ± 35.93 (105-318)	0.033
I-CFT, ortalama\pmSD, s (min-max)	95.96 ± 47.73 (52-307)	87.24 ± 25.02 (50-161)	0.620
I-MCF, ortalama\pmSD, mm (min-max)	62.46 ± 6.02 (50-77)	61.38 ± 5.37 (49-72)	0.393
E-CT, ortalama\pmSD, s (min-max)	66.81 ± 16.14 (17-106)	105.46 ± 28.47 (21-107)	0.010
E-CFT, ortalama\pmSD, s (min-max)	99.48 ± 31.47 (44-168)	105.46 ± 28.47 (64-172)	0.334
E-MCF, ortalama\pmSD, mm (min-max)	63.79 ± 5.67 (53-80)	63.16 ± 4.61 (49-73)	0.535

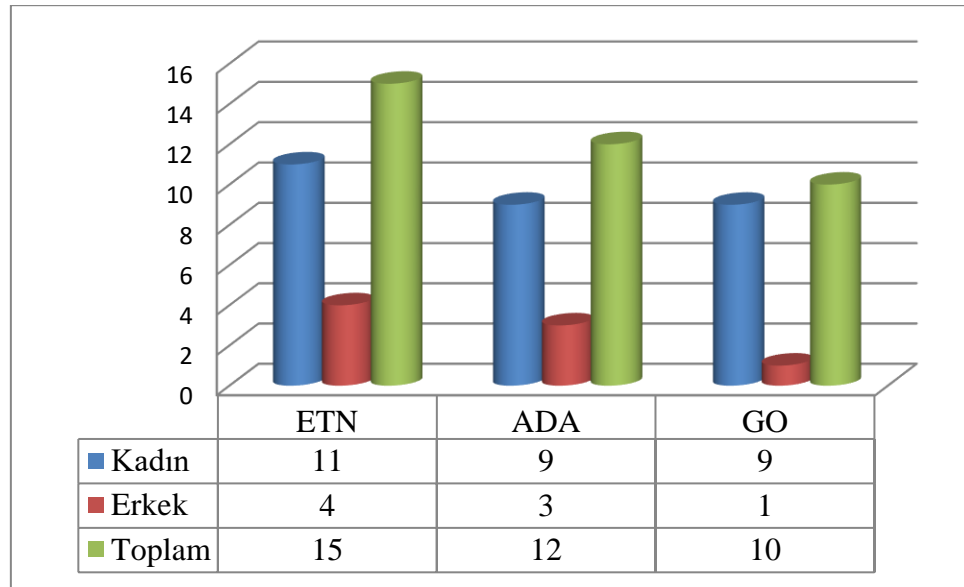
Her iki grup tedavileri açısından karşılaştırıldığında ksDMARD grubundakilerin MTX kullanma süresi ortalama 6.16 ± 4.78 yıl, dozu ortalama 11.97 ± 2.30 mg/hf iken anti-TNF grubundakilerin MTX kullanma süresi ortalama 7.20 ± 6.55 yıl, dozu ortalama 12.06 ± 2.98 mg/hf idi (sırasıyla $p=0.592$, $p=0.761$).

ksDMARD grubundakilerin steroid kullanım süresi ortalama 5.16 ± 4.47 yıl, dozu ortalama 4.60 ± 1.41 mg/gün iken anti-TNF kullananlarda ortalama 4.60 ± 1.41 yıl, dozu ortalama 5.07 ± 1.42 mg/gün saptandı (sırasıyla $p=0.062$, $p=0.144$). HCQ kullanım süresi ksDMARD kullanan hastalarda ortalama 4.11 ± 3.43 yıl, anti-TNF kullanan hastalarda ortalama 4.00 yıl idi. Anti-TNF grubunda sadece 1 hastanın HCQ kullanması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

MTX ve HCQ kullanan ve kullanmayan hastalar da ROTEM parametreleri açısından karşılaştırıldı. Ancak 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamadı.

4.5. Anti-TNF tipine göre subgrup analizi

Anti-TNF kullanan 37 hastanın 15'i (%40.5) ETN, 12'si (%32.5) ADA, 10'u (%27) ise GO kullanmaktaydı. ETN kullanan 15 hastanın 11'i (%73.3) kadın, 4'ü (%26.7) erkekti. ADA kullanan 12 hastanın 9'u (%75) kadın, 3'ü (%25) erkekti. GO kullanan 10 hastanın 9'u (%90) kadın, 1'i (%10) erkekti ($p=0.681$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Anti-TNF tipine göre hastaların cinsiyet dağılımı

ETN kullananların yaş ortalaması 57.40 ± 10.48 yıl, ADA kullananların yaş ortalaması 49.67 ± 14.07 yıl, GO kullananların yaş ortalaması 49.50 ± 13.87 yıl idi ($p=0.339$). ETN kullananlarda hastalık süresi ortalama 14.66 ± 7.26 yıl, ADA kullananlarda ortalama 8.66 ± 7.19 yıl, GO kullananlarda ortalama 11.50 ± 10.23 yıl idi ($p=0.090$).

ETN kullananların 3'ü (%20), ADA kullananların 5'i (%41.7), GO kullananların 2'si (%20) sigara kullanıyordu. ETN kullananlarda sigara kullanma süresi ortalama 20.33 ± 4.50 yıl ve miktarı ortalama 1 paket yılı idi. ADA kullananlarda sigara kullanma süresi ortalama 20.80 ± 12.98 yıl ve miktarı ortalama 1.10 ± 0.54 paket yılı idi. GO kullananlarda sigara kullanma süresi ortalama 20 yıl, miktarı ortalama 0.55 ± 0.63 paket yılı idi.

ETN kullanan 6 (%40) hastada, ADA kullanan 3 (%25) hastada, GO kullanan 3 (%30) hastada ekstraartiküler bulgu mevcuttu ($p=0.749$). Subkutan nodül ETN kullanan 2 (%13.3) hastada, ADA kullanan 2 (%16.7) hastada mevcuttu. GO kullanan hastalarda subkutan nodül yoktu ($p=0.531$). ETN kullanan 1 (%6.7) hastada felty sendromu vardı ($p=1$). ETN kullanan 3 (%20) hastada, ADA kullanan 1 (%8.3) hastada, GO kullanan 3 (%30) hastada sekonder Sjögren sendromu vardı ($p=0.428$). Hastaların hiçbirinde akciğer tutulumu, böbrek tutulumu ve romatoid vaskülit yoktu.

4.6. Anti-TNF Kullanan Hastaların Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

ETN, ADA veya GO kullanan hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Hb, BK, ANS, Cre, Glu, ALT, HDL ve TG sonuçları değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.841$, $p=0.636$, $p=0.502$, $p=0.059$, $p=0.430$, $p=0.600$, $p=0.660$, $p=0.486$). Ancak ALS, AST ve LDL değerleri ADA kullananlarda daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.043$, $p=0.038$).

Yine ETN, ADA veya GO kullanan hastalarda ESH, CRP, PLT sayısı, MPV, PT, PTT, fibrinojen ve INR sonuçları açısından aralarında anlamlı istatistiksel fark

saptanmadı (sırasıyla $p=0.310$, $p=0.302$, $p=0.075$, $p=0.589$, $p=0.217$, $p=0.535$, $p=0.556$, $p=0.146$). Ancak d-dimer sonucu, GO kullananlarda yüksekti ($p=0.026$).

Bu 3 ilaç grubu arasında tromboelastografi değerleri karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. ETN, ADA ve GO kullanan RA hastalarının tromboelastografi sonuçlarının değerlendirilmesi

	Anti-TNF tipi			P
	ETN	ADA	GO	
n, %	15, %40.5	12, %32.5	10, %27	-
I-CT, ortalama±SD, s (min-max)	190.20±30.73 (135-250)	187.83±19.52 (156-228)	205.80±54.77 (105-318)	0.446
I-CFT, ortalama±SD, s (min-max)	92.47±25.87 (66-161)	78.67±20.34 (50-126)	89.70±28.43 (64-144)	0.236
I-MCF, ortalama±SD, mm (min-max)	59.53±4.54 (49-66)	63.92±6.06 (51-72)	61.10±4.90 (51-66)	0.077
E-CT, ortalama±SD, s (min-max)	77.47±18.39 (21-107)	73.33±10.04 (61-90)	72.00±11.62 (56-88)	0.259
E-CFT, ortalama±SD, s (min-max)	111.27±23.19 (73-165)	94.92±31.70 (64-150)	109.40±30.91 (75-172)	0.186
E-MCF, ortalama±SD, mm (min-max)	61.53±4.34 (49-66)	65.00±4.74 (57-73)	63.40±4.40 (54-69)	0.163

4.7. RA hastalarının DAS-28 Hastalık Aktivasyon Skoruna Göre Analizleri

DAS-28'e göre hastalar remisyon, düşük ve orta hastalık aktivitesi olarak gruplandırıldı. Yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta yoktu. Hastaların 48'i (%56.5) remisyonunda iken, 17'si (%20) düşük hastalık aktivitesine, 20'si (%23.5) orta hastalık aktivitesine sahipti.

DAS-28'e göre gruplandırıldığında 3 grup arasında yaş, hastalık süresi, RF titresi, anti-CCP titresi, sigara kullanan hasta sayısı, MTX kullanımı, Ks kullanımı ve diğer demografik özellikler açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.385$, $p=0.748$, $p=0.159$, $p=0.139$, $p=0.621$, $p=0.134$, $p=0.616$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. DAS-28'e göre sınıflandırılan RA hastalarının demografik özellikleri ve tedavilerinin karşılaştırılması

	RA hastaları			Sağlıklı kontrol	P
	Remisyonda DAS-28 ≤ 2.6	Düşük hastalık aktivitesi 2.6 < DAS ≤ 3.2	Orta hastalık aktivitesi 3.2 < DAS ≤ 5.1		
n, (%)	48, (%56.5)	17, (%20)	20, (%23.5)	35	-
Yaş, ortalama ±SD, yıl	52.38±13.14	55.76±14.08	56.90±12.00	54.00±7.28	0.385
Cinsiyet, kadın/erkek	32/16	15/2	19/1	25/10	0.020
Hastalık süresi, ortalama±SD, Yıl	9.76±8.23	9.66±7.79	10.94±7.97	-	0.748
RF titresi, ortalama±SD, IU/mL	143.32±202.94	211.70±236.50	201.98±260.13	-	0.159
Anti-CCP titresi ortalama±SD, IU/mL	678.84±412.80	484.12±417.66	862.20±709.56	-	0.139
Erozyon Varlığı n, %	31, %64.5	12, %70.5	17, %85	-	0.242
Tedavi					
ksDMARD Grubu n,%	25, %52	10, %58.8	13, %65	-	0.045
Anti-TNF Grubu n, %	23, %47.9	7, %41.1	7, %35	-	0.417
ETN, n, %	8, %34.7	3, %42.8	4, %57.1	-	0.417
ADA, n, %	8, %34.7	1, %14.2	3, %42.8	-	0.417
GO, n, %	7, %30.4	3, %42.8	0	-	0.417
MTX kullanma süresi, ortalama±SD, yıl	6.41±6.33	5.42±3.30	7.35±4.23	-	0.385
Steroid kulanma süresi, ortalama±SD, yıl	5.26±4.76	6.07±3.60	6.94±4.84	-	0.294
Anti-TNF kullanma süresi, ortalama±SD, ay	31.00±24.62	26.42±22.48	31.85±22.59	-	0.862

DAS-28'e göre sınıflandırıldığında 3 grup arasında PLT sayısı, MPV, PT, PTT, INR değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.115$, $p=0.688$, $p=0.783$, $p=0.591$, $p=0.710$).

Orta hastalık aktivitesine sahip grupta ESH, CRP ve fibrinojen düzeyleri daha yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. DAS-28'e göre sınıflandırılan RA hastalarının inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	DAS-28 Remisyon (1)	DAS-28 Hafif Hastalık Aktivitesi (2)	DAS-28 Orta Hastalık Aktivitesi (3)	Sağlıklı (4)	P
n, %	48, %56,5	17, %20	20, %23,5	35	-
ESH, ort \pm SD mm/saat (min-max)	13.75 \pm 8.64 (2-34)	33.11 \pm 21.34 (11-39)	38.65 \pm 22.05 (6-111)	13.82 \pm 9.38 (3-40)	**<0.001
CRP, ort \pm SD mg/dl (min-max)	0.55 \pm 0.48 (0.31-2.98)	1.62 \pm 2.01 (0.31-6.33)	1.16 \pm 1.15 (0.31-5.05)	0.428 \pm 0.266 (0.30-1.43)	***<0.001
PLT sayısı, ort \pm SD, /ul (min-max)	263854.17 \pm 62788.73 (139000-387000)	267117.65 \pm 82586.98 (146000-434000)	281350.00 \pm 128398.34 (166000-779000)	230000.00 \pm 49892.23 (129000-331000)	0.115
MPV, ort \pm SD, fl (min-max)	8.81 \pm 1.10 (5.00-10.60)	8.60 \pm 0.73 (7.50-10.30)	8.91 \pm 1.25 (5.60-11.30)	8.71 \pm 0.98 (7.10-11.60)	0.688
PT, ort \pm SD, s (min-max)	11.67 \pm 0.79 (10.20-13.80)	11.53 \pm 0.59 (10.60-12.60)	11.57 \pm 0.77 (10.20-13.30)	11.77 \pm 0.77 (10.20-13.90)	0.783
PTT, ort \pm SD, s (min-max)	28.29 \pm 3.00 (22.10-34.80)	29.11 \pm 3.40 (23.50-36.90)	28.22 \pm 2.95 (20.90-35.30)	29.04 \pm 2.62 (24.70-35.70)	0.591
INR, ort \pm SD (min-max)	1.02 \pm 0.07 (0.89-1.18)	1.01 \pm 0.05 (0.94-1.12)	1.01 \pm 0.07 (0.90-1.20)	1.05 \pm 0.07 (0.87-1.21)	0.710
Fibrinojen, ort \pm SD, mg/dl (min-max)	303.42 \pm 60.93 (200.56-528.62)	373.26 \pm 102.07 (236.00-577.00)	360.88 \pm 68.52 (217.82-529.11)	308.21 \pm 55.23 (153.08-434.38)	***=0.001
D-dimer, ort \pm SD, mg/L (min-max)	0.53 \pm 0.69 (0.16-3.97)	0.85 \pm 0.79 (0.17-3.01)	0.89 \pm 0.61 (0.22-2.23)	0.32 \pm 0.22 (0.17-1.08)	****<0.001

İstatistiksel olarak farkı doğuran gruplar: *2-4, 3-4, 1-2, 1-3 **3-4, 1-3 ***1-2, 1-3 ****1-4, 3-4, 1-3

Tromboelastografi sonuçları DAS-28'e göre değerlendirildiğinde orta hastalık aktivitesi olanlarda I-CFT 77.3 \pm 26.3 sn iken remisyonunda olanlarda 98.6 \pm 49.7 sn, düşük hastalık aktivitesi olan grupta 94.1 \pm 33.4 sn idi ($p=0.020$). I-MCF ise orta hastalık aktivitesi olan grupta 60 \pm 4.6 mm iken remisyon grubunda 61.4 \pm 5.4 mm, düşük hastalık aktivitesi olan grupta ise 61 \pm 6.5 mm ($p=0.033$) idi (Hastalık aktivitesi

fazla olanlarda I-CFT daha kısa ve I-MCF daha uzun saptandı). E-CFT orta hastalık aktivasyonu olan grupta remisyon ve düşük hastalık aktivitesi olan gruba göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.079$). Benzer şekilde E-MCF orta hastalık aktivasyonu olan grupta daha yüksek olmakla birlikte bu fark da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.061$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. DAS-28'e göre sınıflandırılan RA hastalarının tromboelastografi

sonuçlarının değerlendirilmesi

	DAS-28 <2.6 Remisyon (1)	DAS-28 =2.6-3.2 Hafif Hastalık (2)	DAS-28 >3.2-5.1 Orta Hastalık (3)	Sağlıklı (4)	p
n, %	48, %56,5	17, %20	20, %23,5	35	
I-CT, ortalama±SD,s (min-max)	183.42±48.87 (16-318)	181.18±45.44 (45-252)	186.60±34.82 (135-262)	184.60±29.39 (143-270)	0.943
I-CFT, ortalama±SD,s (min-max)	98.65±49.76 (50-307)	94.12±33.40 (63-175)	77.35±26.30 (52-161)	89.66±23.02 (55-160)	*0.030
I-MCF, ortalama±SD, mm (min-max)	61.48±5.47 (50-74)	61.00±6.51 (49-73)	64.05±5.47 (51-77)	60.20±4.62 (51-69)	**0.048
E-CT, ortalama±SD,s (min-max)	69.52±17.54 (17-106)	72.12±13.31 (43-107)	70.30±13.43 (39-92)	76.03±16.44 (39-116)	0.372
E-CFT, ortalama±SD,s (min-max)	108.29±28.47 (66-172)	101.18±34.23 (51-165)	87.95±26.91 (44-141)	100.97±24.64 (57-155)	0.079
E-MCF, ortalama±SD, mm (min-max)	62.54±4.66 (53-75)	63.35±6.38 (49-73)	66.00±4.83 (60-80)	62.51±4.38 (52-71)	0.061

İstatistiksel olarak farkı doğuran gruplar: *1-3 **3-4

4.8. Korelasyon Analizleri

Korelasyon analizinde DAS-28, ESH, CRP, anti-CCP titresi, RF titresi, hastalık süresi, DM süresi, HT süresi, sigara kullanma süresi, MTX kullanma süresi, HCQ kullanma süresi, Ks kullanma süresi, anti-TNF kullanma süresi, yaş, LDL,

HDL, PT, PTT, fibrinojen, D-dimer, INR, Hb, Glu ve tromboelastografi sonuçları değerlendirildi.

Hastalık aktivasyonu ile I-CFT ve E-CFT arasında negatif, I-MCF ve E-MCF arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.312$, $p=0.004$, $r=-0.342$, $p=0.001$, $r=0.293$, $p=0.006$, $r=0.364$, $p=0.001$). Yani hastalık aktivasyonu arttıkça I-CFT ve E-CFT kısalırken, I-MCF ve E-MCF artıyordu. Bu durum da tromboza eğilimi desteklemekteydi.

Benzer şekilde ESH ve CRP değerleri arttıkça I-CFT ve E-CFT değerleri kısalırken (sırasıyla $r=-0.541$, $p<0.001$, $r=-0.572$, $p<0.001$, $r=-0.221$, $p=0.042$, $r=-0.347$, $p=0.001$), I-MCF ve E-MCF değerleri artmaktaydı (sırasıyla $r=0.592$, $p<0.001$, $r=0.582$, $p<0.001$, $r=0.348$, $p=0.001$, $r=0.273$, $p=0.012$).

DAS-28 hastalık aktivasyon skoru, ESH, CRP ile I-CT arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0.007$, $p=0.946$, $r=-0.086$, $p=0.433$, $r=-0.205$, $p=0.060$).

DAS-28 hastalık aktivasyon skoru, ESH, CRP ile E-CT arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0.068$, $p=0.537$, $r=-0.115$, $p=0.296$, $r=0.175$, $p=0.109$).

DAS-28 hastalık aktivasyon skoru arttıkça I-CFT ve E-CFT kısalıyor (sırasıyla $r=-0.312$, $p=0.004$, $r=-0.342$, $p=0.001$), I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=0.293$, $p=0.006$, $r=0.364$, $p=0.001$).

LDL değeri arttıkça, I-MCF ve E-MCF artmaktaydı (sırasıyla $r=0.215$, $p=0.048$, $r=0.225$, $p=0.039$). LDL ile diğer tromboelastografi sonuçları arasında korelasyon saptanmadı. HDL değeri arttıkça, I-MCF artıyordu ($r=0.288$, $p=0.008$) ve E-CFT kısalıyordu ($r=-0.228$, $p=0.036$). TG ile tromboelastografi sonuçları arasında korelasyon saptanmadı.

Yaş arttıkça E-CFT kısalıyordu ($r=-0.219$, $p=0.044$). Hastalık süresi arttıkça da I-CFT kısalıyordu ($r=-0.249$, $p=0.022$).

Sigara kullanma süresi, MTX kullanma süresi, Ks kullanma süresi, HCQ kullanma süresi ve anti-TNF kullanma süresi ile hastalık aktivasyonu ve tromboza eğilim arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tromboelastografi sonuçları ile hastaların klinik özellikleri, seroloji sonuçları, kullanılan ilaçların süreleri, hastaların yaşları, lipid değerleri, hastalık süreleri, inflamasyon parametreleri ve DAS-28 arasındaki korelasyon analizi

	Plaqueni kullanma süresi, yıl	MTX kullanma süresi, yıl	Anti-CCP Titresi, U/ml	Anti-RF Titresi, U/ml	Anti-TNF Süresi, yıl	Steroid Süresi, yıl	Sigara Süresi, yıl	Hastalık Süresi, yıl	Yaş, yıl	TG, mg/dl	HDL-C, mg/dl	LDL-C, mg/dl	CRP, mg/dl	ESH, mm/saat	DAS-28
I-CT	r 0.141	0.113	0.093	0.065	-0.163	0.091	0.089	0.071	0.026	-0.065	0.052	-0.030	-0.205	-0.086	-0.007
p	0.553	0.348	0.449	0.556	0.334	0.411	0.659	0.517	0.810	0.554	0.637	0.786	0.060	0.433	0.946
I-CFT	r 0.091	-0.125	0.125	-0.108	0.028	-0.161	0.146	-0.249	-0.192	-0.045	-0.187	-0.163	-0.221	-0.541	-0.312
p	0.701	0.301	0.305	0.324	0.868	0.146	0.468	0.022	0.079	0.682	0.087	0.136	0.042	< 0.001	0.004
I-MCF	r 0.177	0.066	-0.157	-0.031	0.175	0.164	-0.313	0.136	0.156	-0.053	0.288	0.215	0.348	0.552	0.293
p	0.456	0.585	0.197	0.778	0.299	0.137	0.112	0.214	0.155	0.631	0.008	0.048	=0.001	< 0.001	0.006
E-CT	r 0.060	0.044	-0.057	0.230	-0.027	0.147	-0.051	0.193	0.076	0.047	-0.165	-0.071	0.175	-0.115	-0.068
p	0.800	0.719	0.197	0.034	0.876	0.183	0.802	0.077	0.491	0.672	0.131	0.518	0.109	0.296	0.537
E-CFT	r -0.196	-0.102	0.164	-0.057	-0.074	-0.159	0.295	-0.152	-0.219	0.027	-0.228	-0.203	-0.347	-0.572	-0.342
p	0.408	0.397	0.177	0.166	0.665	0.152	0.136	0.166	0.044	0.806	0.036	0.062	=0.001	< 0.001	0.001
E-MCF	r 0.159	0.064	-0.199	0.079	0.110	0.149	-0.070	0.103	0.154	-0.14	0.208	0.225	0.273	0.582	0.364
p	0.503	0.597	0.101	0.471	0.517	0.179	0.730	0.347	0.161	0.895	0.056	0.039	0.012	< 0.001	0.001

DM süresi ile tromboza eğilim arasında korelasyon saptanmadı. Hastalarda HT süresi uzadıkça, I-CFT değeri kısalıyordu ($r=-0.419$, $p=0.024$). Fibrinojen değeri arttıkça; I-CFT ve E-CFT azalırken, I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=-0.487$, $p < 0.001$, $r=-0.598$, $p < 0.001$, $r=0.555$, $p < 0.001$, $r=0.580$, $p < 0.001$). D-dimer arttıkça; I-CFT ve E-CFT azalırken, I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=-0.270$, $p=0.013$, $r=-0.268$, $p=0.013$, $r=0.297$, $p=0.006$, $r=0.335$, $p=0.002$). PLT düzeyi arttıkça; I-CFT ve E-CFT azalıyor, I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=-0.461$, $p < 0.001$, $r=-0.464$, $p < 0.001$, $r=0.506$, $p < 0.001$, $r=0.508$, $p < 0.001$). ANS, ALS, MPV, glukoz ve ALT ile tromboz arasında korelasyon saptanmadı. Hemostaz parametreleri ile tromboelastografi parametreleri arasındaki korelasyonlar tabloda verilmiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tromboelastografi sonuçları ile komorbid hastalık süreleri, biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon analizleri

	ALT U/L	Glukoz mg/dl	MPV fl	PLT $10^3/\mu\text{l}$	ALS $10^3/\mu\text{l}$	ANS $10^3/\mu\text{l}$	BK $10^3/\mu\text{l}$	Hb gr/dl	INR	D- dimer mg/L	Fibri- nojen mg/dl	PTT s	PT s	HT süresi yıl	DM süresi yıl
I-CT	R	-0.200	-0.121	-0.039	-0.056	-0.064	-0.074	0.111	0.271	-0.023	-0.191	0.308	0.244	0.347	0.089
	p	0.980	0.272	0.725	0.613	0.562	0.501	0.312	0.012	0.833	0.080	0.004	0.024	0.066	0.796
I-CFT	r	-0.138	0.074	-0.461	-0.101	0.070	0.029	0.333	-0.028	-0.270	-0.487	0.052	0.002	-0.419	-0.597
	p	0.209	0.502	<0.001	0.358	0.527	0.791	0.002	0.798	0.013	<0.001	0.635	0.986	0.024	0.053
I-MCF	r	0.043	-0.084	0.506	0.077	0.131	0.157	-0.425	-0.094	0.297	0.555	-0.112	-0.072	0.176	0.344
	p	0.695	0.446	<0.001	0.484	0.232	0.151	<0.001	0.319	0.006	<0.001	0.307	0.514	0.361	0.300
E-CT	r	0.016	-0.104	-0.038	0.052	0.047	0.082	0.229	0.196	0.006	0.017	0.266	0.299	-0.144	-0.105
	p	0.881	0.341	0.317	0.638	0.671	0.455	0.035	0.073	0.959	0.879	0.014	0.005	0.456	0.758
E-CFT	r	-0.063	0.211	-0.464	-0.148	-0.143	-0.199	0.313	0.049	-0.268	-0.598	-0.017	0.065	-0.249	-0.215
	p	0.569	0.052	<0.001	0.176	0.192	0.069	0.004	0.653	0.013	<0.001	0.876	0.552	0.193	0.525
E-MCF	r	0.084	-0.209	0.508	0.065	0.076	0.094	-0.358	-0.084	0.335	0.580	0.041	-0.073	0.200	0.127
	p	0.446	0.055	<0.001	0.555	0.488	0.394	=0.001	0.445	0.002	<0.001	0.709	0.505	0.297	0.710

4.9. Linear Regresyon Modeli ile Tromboelastografi Üzerine Major Etkiye Sahip Değişkenlerin Belirlenmesi

Tromboelastografi parametreleri üzerinde major etkiye sahip değişkenlerin saptanabilmesi için lineer regresyon modeli kuruldu. I-CT, I-CFT, I-MCF, E-CT, E-CFT, E-MCF üzerine etkili olabileceği düşünülen yaş, DAS-28 (ESH; DAS-28 içinde yer aldığından modele konulmadı), CRP, TG, LDL, HDL, hastalık süresi, PLT, Hb ve Ks kullanma süresi değişkenleri modele konulduğunda kurulan lineer regresyon modeli önemli bulundu. Bu değişkenler içinde I-CT için major etkiye sahip olanlar DAS-28 ve CRP idi ($F=3.537$, $p=0.006$). I-CFT ve E-CFT için major etkiye sahip olanlar CRP, hastalık süresi, PLT, Hb idi ($F=5.910$, $p<0.001$, $F=8.453$, $p<0.001$). I-MCF için major etkiye sahip olanlar CRP, PLT, Hb idi ($F=21.702$, $p<0.001$). E-MCF için major etkiye sahip olanlar DAS-28, CRP, PLT, Hb idi ($F=16.458$, $p<0.001$). E-CT için ilişki saptanamadığından model kurulamadı.

DAS-28, CRP ve PLT yüksekliği tromboelastografi parametreleri üzerinde major etkiye sahip değişkenler olarak saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Tromboelastografi parametreleri üzerinde etkiye sahip değişkenler

	Major etkiye sahip değişkenler	F*	P
I-CT, s	DAS-28 CRP	3.537	0.006
I-CFT, s	CRP Hastalık süresi PLT Hb	5.910	<0.001
I-MCF, mm	CRP PLT Hb	21.702	<0.001
E-CFT, s	CRP Hastalık süresi PLT Hb	8.453	<0.001
E-MCF, mm	DAS-28 CRP PLT Hb	16.458	<0.001

*Lineer regresyon modeli kullanıldı.

5.TARTIŞMA

RA, simetrik ve eroziv sinoviyal eklem tutulumu yapan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (17). En yaygın sistemik otoimmün hastalıktır (104). Birçok popülasyonda hastalık prevalansı %0,5-1'dir (105). Hastalığın kas-iskelet sistemi dışında deri, göz, akciğer, kalp, böbrek, ekzokrin bezler, sinir sistemi gibi ekstraartiküler tutulumu da olabilir. RA'da eklem dışı tutulum sonucunda morbidite ve mortalite artar (60). Hastaların yaklaşık %40'ında başlangıçta ya da hastalığın seyrinde eklem dışı bulgular görülür (106). Bunların yanında RA'da genel popülasyona kıyasla tromboembolik olay riski de artmıştır (4). RA seyrinde geleneksel risk faktörleri yanında inflamasyon, artmış adezyon molekülleri ve endotel disfonksiyonu nedeniyle kardiyovasküler olay ve DVT riski de artmıştır (107, 6).

Klinik RA çalışmaları yanında literatürde RA seyrinde laboratuvar yöntemi ile tromboza yatkınlığı araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle verilerimizi diğer klinik çalışmalar doğrultusunda ve eşliğinde tartıştık. Çalışmamıza, 2010 yılında ACR ve EULAR'ın yaptığı ortak çalışma ile belirlenen RA sınıflandırma kriterlerini karşılayan ardışık 85 RA hastası dahil edildi. Hasta ve sağlıklı grup arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı. RA grubundaki 23 (%27.1) hastada ekstraartiküler bulgu mevcuttu. Hastaların 4'ünde (%4.7) akciğer tutulumu, 8'inde (%9.4) subkutan nodül, 1'inde (%1.2) felty sendromu, 11'inde (%12.9) sekonder Sjögren sendromu vardı. Hastaların hiçbirinde romatoid vaskülit veya böbrek tutulumu saptanmadı. Hastalığın tanı ölçütlerinden olan RF hastaların 64'ünde (%75.3), anti-CCP 69'unda (%81.2) pozitif. Akut faz reaktanlarının RA'da arttığı bilinmektedir (108). Çalışmamızda 34 (%40) hastada ESH yüksekliği, 25 (%29.4) hastada ise CRP yüksekliği mevcuttu.

RA tedavisine karar vermede ve tedavinin takibinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Hastalarının hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla sıklıkla DAS-28 hastalık aktivite skoru kullanılmaktadır. DAS-28 değerini hesaplamak için 28 eklemden şiş ve ağrılı eklem sayısı, VAS değeri ve ESH veya CRP değeri kullanılır. DAS-28 skoru < 2.6 olanlar remisyonda, $2.6 \leq \text{DAS-28} < 3.2$ olanlar hafif hastalık aktivitesi, $3.2 \leq \text{DAS-28} \leq 5.1$ olanlar orta hastalık aktivitesi,

DAS-28>5.1 olanlar yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi (109). 90 RA hastası ile yapılan bir çalışmada 8 (%8.9) hasta remisyonda, 3 (%3.4) hasta düşük hastalık aktivitesi, 36 (%40) hasta orta hastalık aktivitesi, 43 (%47.7) hasta ise yüksek hastalık aktivitesine sahip olarak saptanmıştır (110). 50 RA hastası ile yapılan diğer bir çalışmada ise hastaların 8'i hafif, 27'si orta, 15'i yüksek hastalık aktivitesinde saptanmıştır (111). Çalışmamızda 85 RA hastasını DAS-28 hastalık aktivite skoruna göre grupladığımızda 48 hasta remisyonda, 17 hasta düşük hastalık aktivitesinde, 20 hasta ise orta hastalık aktivitesinde idi. Yüksek hastalık aktivitesinde hasta yoktu. Bizim çalışma grubumuzda hastalarımızın çoğu remisyonda veya düşük hastalık aktivitesinde idi.

Çalışmalar pıhtılaşma sistemi ve immun sistemin ortak bir evrim kökenli olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle bağışıklık sistemi ile pıhtılaşma sisteminin birbirine bağlı olması şaşırtıcı değildir, birçok moleküler bileşen her iki sistem için de önemlidir. Sistemik inflamasyon, fibrinolizin baskı altına alınması, prokoagülan faktörlerin artırılması ve antikoagülan faktörlerin azaltılması yoluyla trombotik yanıtları modüle eder (89). IL-6, IL-8 ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinler pıhtılaşma yollarını aktive ederek trombotik yanıtları modüle edebildiği için VTE gelişiminde rol oynayabilir (112). Koagülasyon yanıtının en önemli tetikleyicisi doku faktörüdür. CRP, TNF α , IL-6 gibi inflamatuvar mediatörler, doku faktörü sentezini arttırmalar. Çalışmalarda RA'sı aktif olanların yüksek doku faktörü düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (83).

Sağlıklı popülasyonda tromboemboli sıklığı %0.1'dir. RA'da arteriyel ve venöz tromboembolinin, sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında arttığı bilinmektedir. RA'nın erken ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). RA patogenezinde rolü olan T hücre anormalliklerinin akut koroner sendrom ve aterosklerotik plak stabilitesinin bozulmasında rolü olduğu bildirilmiştir (114). Birkaç farklı araştırmacı, RA 'da artan sitokin ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin, iskemik olaylar sırasında da arttığını belirlemişlerdir (108). 22143 RA hastası ile yapılan bir çalışmada, RA hastalarında, sağlıklı gruba kıyaslandığında VTE gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (VTE insidansı %0.61, OR:2.4) (115). 37256 RA hastası ile yapılan diğer bir çalışmada ise, RA'lı hastaların artmış VTE riski altında olduğu, VTE

riskinin RA'nın teşhisinden kısa süre sonra arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada RA'lılarda VTE oranı 5.9/1000, sağlıklı grupta ise 2.8/1000 oranında saptanmıştır (116). Bacani ve arkadaşlarının 813 RA hastası ile yaptıkları çalışmada ise, RA hastalarında, normal popülasyona kıyasla VTE insidansının 3 kat artmış olduğu saptanmıştır (117).

VTE olayları yanında, arteriyel tromboembolik olaylar da RA'lı hastalarda araştırılmıştır. Solomon ve arkadaşları 114342 RA'lı kadın hasta ile yaptıkları çalışmada, RA'lı kadınların, sağlıklı kadınlardan 2 kat daha fazla miyokardiyal enfarktüs riski olduğunu saptamışlardır (2). Rincon ve arkadaşları da 234 RA hastaları ile yaptıkları ORALE çalışmasında kardiyovasküler olay insidansını %5.9 olarak bulmuşlardır (118).

RA'da venöz veya arteriyel tromboemboli gelişimi için risk faktörleri araştırıldığında, kronik inflamasyon ve tedavi ile ilişkili faktörlerin yanında, geleneksel risk faktörlerinin de etkili olduğu gösterilmiştir (90). Arteriyel tromboemboli için geleneksel risk faktörleri olarak sigara, DM, HT, hiperlipidemi, hiperhomositeinemi, immobilizasyon sayılabilir. Sigara, ateroskleroz için ciddi uyarandır. Çalışmamızda RA hastalarının sigara kullanım yılı ve paketi, sağlıklı gruptan anlamlı yüksekti. Sigara kullanımının, hastalık aktivasyonunu etkilediğine dair bilgiye ulaşamadık. Yine sigara kullanımını tromboza yatkınlık açısından (ROTEM parametreleri üzerine) anlamlı bir faktör olarak bulmadık.

DM hastalarında vasküler endotel yapısının bozulması, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin artmış aktivasyonu tromboza yatkınlığı arttırmaktadır (119). Bizim çalışmamızda da RA'lıların glukoz değerlerinin sağlıklılarından yüksek olduğunu saptadık. Bu durum hastaların kullandığı glukokortikoid ilaçlara bağlı olabilir. Son zamanlarda RA hastalarında DM riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur. Emamifar ve arkadaşlarının 439 hasta üzerinde yaptığı çalışmada RA hastalarında yaşla ve RA süresi ile anlamlı derecede ilişkili DM varlığı saptanmıştır (120). Çalışma grubumuzdaki RA hastalarından 7'sinde DM öyküsü olmasına rağmen (kontrol grubunda DM'li birey yoktu), DM varlığını tromboelastografik sonuçlar üzerine (tromboza eğilim açısından) etkili bir faktör olarak bulmadık.

HT'nin, RA'lı hastalarda subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (88, 121). Singh ve arkadaşları, RA hastalarında sistolik kan basıncında 20 mmHg artışın, yıllık 1572 ek iskemik kalp hastalığı ve 602 stroke olayı ile ilişkili olabileceği görüşünde bulunmuşlardır (122). Hatta yüksek CRP düzeylerinin, HT gelişimini destekleyebileceği çeşitli mekanizmalar vardır. Endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini azaltarak vazokonstriksiyon yaptığı, ET-1 üretiminde artış, lökosit adhezyonu ve trombosit aktivasyonu arttırarak trombozu tetiklediği bilinmektedir (123, 124). Çalışmamızda da RA hastalarının 26'sında HT öyküsü mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubunda HT hastası yoktu. HT süresi uzadıkça, I-CFT'nin kısalacağını belirledik. Uzun süreli vasküler hasarın, tromboza eğilimi arttırabileceğini düşündük.

Lipoprotein a (Lp(a)), LDL'nin kolesterol açısından zengin bir formudur. Lp(a) düzeylerinin genetik olarak belirlendiği düşünülürken, Lp(a) plazminojen ile yapısal benzerlik gösterir ve bir akut faz reaktan olabilir (125). Aktif ve tedavi edilen RA hastalarında Lp(a)'nın yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (126). Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri bazı çalışmalarda yükselmiş (127), bazı çalışmalarda azalmıştır (128). Ancak RA'da HDL düzeyinin azalması daha tutarlı bir bulgudur (127, 128). Bizim çalışmamızda HDL ve LDL kolesterol düzeyleri hasta ve sağlıklı grup arasında farklılık göstermiyordu. LDL değeri arttıkça, I-MCF'nin ve E-MCF'nin arttığını gördük. LDL artışının, tromboza eğilimi arttırdığı sonucunu laboratuvar yöntemi olan ROTEM ile de doğrulamış olduk.

RA hastalık aktivasyon skorlarından olan DAS-28'e göre hastalık aktivasyonu arttıkça, I-CFT ve E-CFT'nin kısalacağını, I-MCF ve E-MCF'nin arttığını gördük. Hastalık aktivitesi artışının, tromboza eğilimi arttırdığını belirlemiş olduk. Otoimmün hastalıklar, artan inflamatuvar aktivite ile ilişkilidir. Bu da tromboz olasılığını arttırabilen bir prokoagülan halin gelişmesine neden olmaktadır (89). RA'da hastalık aktivitesine bağlı olarak ESR'nin arttığı bilinmektedir (129). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun ESR değeri, kontrol grubundan belirgin yüksekti. Anti-TNF veya ksDMARD kullanan hastalar arasında ESR değeri benzerdi. ADA, ETN ve GO kullanan hastaların arasında da fark yoktu. ESR arttıkça, I-CFT ve E-

CFT kısalıyor, I-MCF ve E-MCF artıyordu. İnflamasyonun indirekt göstergelerinden olan ESH artışı, tromboza yatkınlığı arttırıyordu.

Düşük dereceli inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin başlatılması, ilerlemesi ve çoğaltılmasında önemli rol oynamaktadır. İnterlökin 1 β (IL1 β), TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler, CRP ve birçok adezyon molekülleri RA'da sistemik dolaşımında artmış seviyelerde bulunduğundan endotelyumu etkileyebilmektedirler (130). CRP, endotel hücrelerinde intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve E-selektin adezyon moleküllerini indüklemekte, bu da intrasellüler adezyon ve aterosklerozun gelişiminde direkt rol oynamaktadır (131). Çalışmamızda hasta grubunda inflamasyona sekonder olarak CRP değerleri, kontrol grubundan belirgin yüksekti. DAS-28'e göre hastalık aktivasyonu arttıkça, beklendiği gibi CRP de yükseliyordu. Anti-TNF kullanan veya ksDMARD kullanan hasta grubu arasında farklılık saptanmadı. Anti-TNF subgruplarından ADA, ETN ve GO kullanan hastaların CRP değerleri de benzerdi. CRP artışı ile I-CFT ve E-CFT kısalıyor, I-MCF ve E-MCF artıyordu. İnflamasyonun direkt göstergelerinden biri olan CRP artışı, ROTEM parametrelerine göre tromboza eğilimi arttırıyordu.

Birçok çalışma, RA hastalarında fibrinojen ve fibrin yıkım ürünü olan d-dimerin yüksek olduğunu ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olabileceklerini göstermiştir (84, 132). Yine Nakashima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA hastalık aktivitesi ile d-dimer seviyesi arasında pozitif ilişki saptanmıştır (133). McEntegart ve arkadaşların 76 RA hastası ile yaptıkları çalışmada fibrinojen ve d-dimer hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (84). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde RA hastalarının d-dimer seviyesi, kontrol grubundan yüksekti, öyle ki RA hastalarında orta hastalık aktivitesine sahip olanlarda, remisyon grubunda olanlara kıyasla bile daha yüksek saptandı. DAS-28'e göre hastalık aktivitesi arttıkça, fibrinojen değeri de artıyordu. Fibrinojen ve d-dimer seviyelerinin artışı, I-CFT ve E-CFT'yi kısaltıyor, I-MCF ve E-MCF'yi arttırıyordu. Fibrinojenin ve d-dimerin artışının da, tromboza eğilimi arttırdığını saptadık.

Trombositoz, RA'da önemli bir laboratuvar bulgudur ve hastalık aktivitesi ile korelasyona sahiptir (134). RA'da rol oynayan sitokinlerin megakaryopoetik etkileri

olduğu gösterilmektedir (135). Reaktif megakaryositopoez, dolaşımdaki PLT sayılarını artırır ve hiperaktiviteyi tetikler. Hiperaktif PLT'ler, sinoviyal zarları lokal romatoid inflamasyonla hedef alır (136). PLT türevi mikropartiküller, PLT aktivasyonu üzerine trombositin plazmasından salınan küçük veziküllerdir (137). PLT'lerin ve PLT mikropartiküllerinin RA'nın inflamatuvar sürecinde rol oynadığı düşünülmektedir (138). PLT mikropartiküllerinin, RA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu, dahası hastalık aktivasyonu arttıkça PLT mikropartiküllerinin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (138). 80 RA hastası ile yapılan bir çalışmada, yüksek hastalık aktivitesine sahip olanların PLT sayısı, düşük hastalık aktivitesine sahip olanlardan daha yüksek saptanmıştır (139). Yine 97 RA hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların PLT sayısı, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (140). Bizim çalışmamızda da RA hastalarında PLT sayısı, kontrol grubundan yüksek saptandı. Hastalık aktivasyonu arttıkça, PLT sayısı artıyordu ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. PLT düzeyi arttıkça, I-CFT ve E-CFT azalıyor, I-MCF ve E-MCF artıyordu. Ayrıca ROTEM parametreleri üzerine etkili major değişkenler olarak PLT yüksekliğini de saptadık. Yani PLT sayısının artışı, tromboza yatkınlığı arttırıyordu.

MPV, aktive trombositlerin bir göstergesi olarak kullanılabilir (141). MPV'nin klinik kullanımı son birkaç yıldır tartışmalıdır (142). Düşük MPV'nin inflamasyonla ilişkili olduğunu, RA hastalarında MPV ile DAS-28 arasında negatif korelasyon olduğunu belirten yazarlar mevcuttur (143). 102 RA hastası ile yapılan bir çalışmada hastalık aktivasyonu yüksek olan grupta, MPV değerinin düşük olduğu belirtilmiştir (144). Aksine, hastalık aktivitesi ile MPV'nin pozitif korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar da mevcuttur. 97 RA hastası ile yapılan çalışmada DAS-28 skoru ile MPV değeri pozitif korelasyon göstermiştir (140). 80 RA hastası ile yapılan diğer bir çalışmada ise RA hastalarının MPV değeri kontrol grubundan yüksek saptanmakla birlikte, hastalık aktivasyonu yüksek olanların MPV değeri de orta-düşük hastalık aktivitesine sahip olanlardan anlamlı derecede yüksekti (139). Çalışmamızda RA hastaları ile kontrol grubunun MPV değerleri benzerdi. Hastalık aktivasyonu ile MPV arasında da ilişki saptanamadı. MPV ile ROTEM parametreleri arasında da korelasyon yoktu.

Hiperkoagülabileiteyi PLT sayısı ve hemostaz parametreleri gibi rutin koagülasyon testleri ile belirlemek zordur. Tromboelastografi, rutin laboratuvar testleri ile tespit edilemeyen hiperkoagülabileiteyi belirleyebilen hassas bir yöntemdir (145). Tromboelastografi yöntemi ile pıhtının oluşma hızı, pıhtının sağlamlığı ve esnekliği, büzüşmesi ve erimesi hakkında önemli veriler elde edilir. Romatoloji pratiğinde tromboelastografi kullanımı yaygın değildir. Ayrıca RA hastalarında venöz ve arteriyel tromboembolinin arttığını gösteren birçok klinik çalışma bulunmasına rağmen, bunu tromboelastografi yöntemi kullanılarak gösterebilmiş bir çalışma mevcut değildir. Daha önce inflamatuvar hastalıklardan Behçet Hastalığı (BH) ve Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında tromboelastografi yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalar vardır.

Otoinflamatuvar hastalıklardan olan Behçet hastalığı da yaşamı tehdit eden olaylara neden olabilen bir protrombotik durum ile ilişkilidir. Fernandez-Bello ve arkadaşlarının 23 Behçet hastası ile yaptığı çalışmada, CRP ve fibrinojen değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ROTEM ile değerlendirilerek BH'de tromboza yatkınlığın arttığına ulaşılmıştır. I-CFT, BD'li hastalarda daha kısa, I-MCF ise daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular fibrinojen düzeyi ile de anlamlı korelasyon göstermiştir. Çalışmada hastalık aktivitesi ve CRP değerleri, maksimum pıhtı sertliği (MCF) ile anlamlı korelasyona sahip olarak bulunmuştur. Artmış hastalık aktivitesinin, daha yüksek bir tromboz oluşum kapasitesi ve daha ciddi vasküler hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146).

İnflamatuvar eklem hastalıklarından AS'de de tromboembolik olayların arttığı belirtilmektedir. 1843 AS hastası ile yapılan bir çalışmada, AS hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla iskemik kalp hastalığının 1.2 kat, periferik damar hastalıklarının 1.6 kat arttığı belirtilmektedir (147). Başka bir çalışmada AS hastalarında genel popülasyona kıyasla tromboembolik olayların 1.4 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (148). Bilge ve arkadaşlarının 30 BH, 20 AS hastası ve 14 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada BH ve AS hastalarının ESH ve CRP değerleri iki grup arasında benzerdi. Behçet hastalarının INTEM ve EXTEM analizinde MCF değeri AS hastaları ile kıyaslandığında anlamlı olarak artmış, CFT değeri azalmıştır. Bu çalışmada da fibrinojen ile CFT arasında negatif korelasyon saptanmıştır. BH'nda

tromboza eğilimin, sağlıklılarından ve AS'den daha çok arttığını destekler sonuçlara ulaşılmıştır. AS hastalarında tromboza eğilim sağlıklı grubundan daha yüksek saptanmamıştır (149). Çalışmaya alınan AS hastalarının hastalık aktivasyonları ile ilgili net bilgiye sahip olmadığımız için bu konuda yorum yapamadık.

Biz de tromboelastorafi yöntemini kullanarak, RA hastalarında tromboza eğilimin varlığını ve hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendirmek istedik ve mevcut bilgiyi destekler nitelikte sonuçlara ulaştık. Hastaları DAS-28 hastalık aktivitesine göre sınıflandırdığımızda, pıhtı oluşma zamanı göstergesi olan I-CFT'nin orta hastalık aktivitesi olanlarda daha kısa, pıhtının sertliğini gösteren I-MCF'nin ise daha fazla olduğunu yani tromboza eğilimin arttığını gördük.

Literatürde RA'da kullanılan NSAİİ, Ks, DMARD ajanlarının tromboza etkisi de araştırılmıştır. Çalışmamıza alınan 55 hasta steroid, 71 hasta MTX, 20 hasta HCQ, 15 hasta ETN, 10 hasta GO ve 12 hasta ADA kullanmaktaydı. NSAİİ'lar ROTEM parametrelerini etkileyebileceği için NSAİİ alımı dışlanma kriteri olarak alındı.

Oral glukokortikoid tedavisi, yaklaşık 60 yıl önce RA'lı hastalar için bir tedavi olarak sunulmuştur (150) ve hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların 1/3'ü halen glukokortikoid kullanmakta iken, 2/3'ü hastalık seyrinde daha önce kullanmıştır (151). Glukokortikoidler eklemlerde şişlik, ağrı ve sertliği azaltarak aktif RA semptomlarını iyileştirirler (152). Bununla birlikte, kardiyovasküler olaylar (153), DM (154), enfeksiyon (155) gibi potansiyel yan etkileri hakkında bazı endişeler vardır. Bazı çalışmalar glukokortikoidlerin kardiyovasküler olay riskini arttırdığını (156), bazıları ise etkilemediğini (157) belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastaların steroid kullanım süresi ve dozu ile ROTEM parametreleri arasında ilişki saptanamadı.

NSAİİ'lerin uygun kullanımına rağmen RA'sı aktif olan hastalar DMARD tedavisi için adaydır (158). ksDMARD'lar uzun süredir RA tedavisinin temel taşıdır (159). MTX etkinliğine, güvenliğine (özellikle folik asit varlığında), dozun ve uygulama yönteminin bireysel olarak dağıtılmasına ve nispeten düşük maliyetlere dayanarak, monoterapi ve kombinasyon tedavisinde kullanılarak RA hastalarında ilk

ilaç olmaya devam etmektedir. 1240 RA hastası ile yapılan bir çalışmada, MTX'in büyük oranda kardiyovasküler mortaliteyi azaltarak önemli bir hayatta kalma yararı sağlayabileceği gösterilmiştir (160). Düşük doz MTX alan hastaların gelecekte kardiyovasküler olaylar için %21 daha düşük riske sahip oldukları bildirilmiştir (161). HCQ ise T ve B hücrelerinin hiperaktivitesini azaltarak immunsupresif görevi görür (162). Birçok veri, HCQ'nun trombozun önlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir (163). HCQ'nun antifosfolipid sendromlu hastalarda doku faktörünü belirgin azalttığı ancak tromboelastografi üzerinde anlamlı değişiklik yapmadığı saptanmıştır (164). Sistemik Lupus Eritematosus'lu hastalarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, antimalaryal ilaçların tromboprotektif olduğu ve arteriyovenöz tromboemboli riskinde %68'lik bir azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (165). Bizim çalışmamızda 71 hasta MTX, 20 hasta HCQ kullanıyordu. MTX kullanan ve kullanmayan hastalar arasında ROTEM parametreleri açısından fark saptanmadı. Yine HCQ kullanan ve kullanmayan hastalar arasında da ROTEM parametreleri açısından fark saptanmadı.

Klinik çalışmalar, Anti-TNF tedavisinin de hastalık aktivitesini iyileştirmekle kalmamakla birlikte, RA hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir (166). Ayrıca, Anti-TNF tedavisinin RA'da arteriyel sertlik ve intima media kalınlığını azalttığını gösteren kanıtlar vardır (167). RA'nın tedavisi için anti-TNF ilaçların uygulanması, RA sonuçlarını çarpıcı bir biçimde değiştirmiştir (168, 169). Ancak uzun vadeli güvenlik konusunda kaygılar devam etmektedir. Anti-TNF ile tedavi edilen RA hastalarında VTE riski ile ilgili olgu bildirimleri ve retrospektif çalışmalar çelişkili sonuçlar iletmislerdir. 11881 Anti-TNF kullanan, 3673 ksDMARD kullanan hastaların ilk geçirdikleri VTE baz alınarak yapılan çalışmada, iki grup arasında fark saptanmamıştır. Anti-TNF kullanan hasta grupları arasında da fark saptanmamıştır (170). ETN veya infliximab ile tedavi edilen 531 hasta ile yapılan bir çalışmada, Anti-TNF ile tedavi edilen RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (171). 20 RA hastası ile yapılan diğer bir çalışmada ise infliximab'ın TNF- α blokajı ile sadece inflamasyonu azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda fibrinoliz inhibisyonunu da azalttığı raporlanmıştır. Böyle bir kombine etkinin, bu hastalardaki tüm trombotik riski azaltmada çok etkili olabileceği belirtilmiştir (172). Bunlara rağmen infliximab,

ETN ve ADA kullanırken venöz veya arteriyel tromboemboli geçiren vakalar olduğu bildirilmiştir (173). Çalışmamızda da alt grup analizlerinde biyolojik veya ksDMARD alan ve almayan hastalar arasında ROTEM parametreleri açısından fark yoktu.

Sonuç olarak, RA'da klinik olarak VTE veya arteriyel tromboemboli riski arttığı bilinmekle beraber laboratuvar yöntemi ile tromboza eğilimi gösteren benzer bir çalışma mevcut değildir. Biz, RA hastalık aktivasyon göstergelerinden DAS-28, ESH, CRP, fibrinojen, d-dimer, PLT yüksekliği ile ROTEM parametreleri arasında tromboza eğilim yönünde anlamlı sonuçlar saptadık. Tedavi ajanından bağımsız olarak hastalık aktivasyonu arttıkça, tromboza eğilimin arttığını gösterdik. Bu sonuçlar da göz önüne alındığında, RA hastalarında tromboza yatkınlığı azaltabilmek için önemli olan tedavi ajanından bağımsız olarak, hastalığı düşük hastalık aktivitesinde veya remisyonda tutabilmektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RA hastalarında tromboza eğilimi tromboelastografi yöntemi ile değerlendirdiğimiz bu çalışmaya 85 RA hastası ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 35 sağlıklı gönüllüyü dahil ettik.

1. 85 RA hastasının 66'sı kadın; 35 sağlıklı gönüllünün 25'i kadındı (p=0.625). RA hastalarının yaş ortalaması 54.12±13.08 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 54.00±7.28 yıl idi (p=0.428).

2. RA hastaları ile kontrol grubu arasında Hb, BK, Cr, ALT, AST, LDL, HDL düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.376, p=0.304, p=0.393, p=0.690, p=0.783, p=0.156, p=0.068). Glukoz değeri hasta grubunda daha yüksekti (p=0.005).

3. RA hastalarının ESH, CRP, PLT sayısı ve d-dimer düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p=0.006, p=0.001, p=0.015, p=0.002).

4. 85 RA hastasının 48'i (%56.5) remisyonda, 17'si (%20) düşük hastalık aktivitesine, 20'si (%23.5) orta hastalık aktivitesine sahipti.

5. Hastaların 71'i (%83.5) MTX, 20'si (%23.5) HCQ kullanmaktaydı. MTX kullanan 71 hastanın 48'i (%67.5) sadece sentetik DMARD kullanmaktaydı. Anti-TNF kullanan 37 (%43.5) hastanın 15'i (%40.5) ETN, 12'si (%32.4) ADA, 10'u (%27) GO kullanmaktaydı.

6. ksDMARD kullanan 48 hastanın 37'si (%77.1) kadın, anti-TNF kullanan 37 hastanın 29'u (%78.4) kadındı (p=0.887). ksDMARD kullananların yaş ortalaması 55.17±13.26 yıl, anti-TNF kullananların yaş ortalaması 52.76±12.90 yıl idi (p=0.403).

7. ksDMARD grubu ile anti-TNF grubu arasında Hb, Cr, Glu, ALT, AST, LDL, HDL düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.256, p=0.172, p=0.601, p=0.314, p=0.223, p=0.308, p=0.286). BK ve ANS değeri ise ksDMARD grubunda daha yüksekti (p=0.026, p=0.005).

8. ksDMARD grubu ile anti-TNF grubu arasında ESH, CRP, PLT sayısı, MPV, fibrinojen ve d-dimer değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.464$, $p=0.876$, $p=0.638$, $p=0.160$, $p=0.359$, $p=0.801$).

9. ksDMARD grubunda I-CT ve E-CT değerleri, anti-TNF grubuna göre belirgin daha düşüktü ($p=0.033$, $p=0.010$). I-CFT, E-CFT, I-MCF, E-MCF açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.620$, $p=0.393$, $p=0.334$, $p=0.535$).

10. MTX ve HCQ kullanan ve kullanmayan hastalar da ROTEM parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

11. ETN, ADA veya GO kullanan hastalarda ESH, CRP, PLT sayısı, MPV, PT, PTT, fibrinojen ve INR sonuçları açısından aralarında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.310$, $p=0.302$, $p=0.075$, $p=0.589$, $p=0.217$, $p=0.535$, $p=0.556$, $p=0.146$). Ancak d-dimer sonucu, GO kullananlarda yüksekti ($p=0.026$).

12. ETN, ADA veya GO kullanan hastalar arasında ROTEM parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.446$, $p=0.236$, $p=0.077$, $p=0.259$, $p=0.186$, $p=0.163$).

13. DAS-28'e göre hastalar remisyonda, düşük hastalık aktivitesinde ve orta hastalık aktivitesinde olarak gruplandırıldı. 3 grup arasında yaş, hastalık süresi, RF titresi, anti-CCP titresi, MTX kullanım süresi, steroid kullanma süresi ve anti-TNF süresi açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.385$, $p=0.748$, $p=0.159$, $p=0.139$, $p=0.385$, $p=0.294$, $p=0.862$).

14. DAS-28'e göre sınıflandırılan 3 grup arasında PLT sayısı, MPV, PT, INR değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.115$, $p=0.688$, $p=0.783$, $p=0.710$). Orta hastalık aktivitesine sahip grupta ESH, CRP ve fibrinojen düzeyleri daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$).

15. Hastalık aktivitesi yüksek olanlarda, I-CFT daha kısa ve I-MCF daha uzun saptandı ($p=0.030$, $p=0.048$). I-CT, E-CT, E-CFT ve E-MCF açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.943$, $p=0.372$, $p=0.079$, $p=0.061$).

16. Hastalık aktivasyonu ile I-CFT ve E-CFT arasında negatif, I-MCF ve E-MCF arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.312$, $p=0.004$, $r=-0.342$, $p=0.001$, $r=0.293$, $p=0.006$, $r=0.364$, $p=0.001$). Yani hastalık aktivasyonu arttıkça I-CFT ve E-CFT kısalırken, I-MCF ve E-MCF artıyordu.

17. ESH ve CRP değerleri arttıkça I-CFT ve E-CFT değerleri kısalırken (sırasıyla $r=-0.541$, $p<0.001$, $r=-0.572$, $p<0.001$, $r=-0.221$, $p=0.042$, $r=-0.347$, $p=0.001$), I-MCF ve E-MCF değerleri artmaktaydı (sırasıyla $r=0.592$, $p<0.001$, $r=0.582$, $p<0.001$, $r=0.348$, $p=0.001$, $r=0.273$, $p=0.012$).

18. DAS-28 hastalık aktivasyon skoru, ESH, CRP ile I-CT arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0.007$, $p=0.946$, $r=-0.086$, $p=0.433$, $r=-0.205$, $p=0.060$). DAS-28 hastalık aktivasyon skoru, ESH, CRP ile E-CT arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0.068$, $p=0.537$, $r=-0.115$, $p=0.296$, $r=0.175$, $p=0.109$). DAS-28 hastalık aktivasyon skoru arttıkça I-CFT ve E-CFT kısalıyor (sırasıyla $r=-0.312$, $p=0.004$, $r=-0.342$, $p=0.001$), I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=0.293$, $p=0.006$, $r=0.364$, $p=0.001$).

19. Hastalık süresi arttıkça da I-CFT kısalıyordu ($r=-0.249$, $p=0.022$).

20. Sigara kullanma süresi, MTX kullanma süresi, steroid kullanma süresi, HCQ kullanma süresi ve anti-TNF kullanma süresi ile hastalık aktivasyonu ve tromboza eğilim arasında korelasyon saptanmadı.

21. Fibrinojen değeri arttıkça; I-CFT ve E-CFT azalırken, I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=-0.487$, $p <0.001$, $r=-0.598$, $p <0.001$, $r=0.555$, $p <0.001$, $r=0.580$, $p <0.001$).

22. D-dimer arttıkça; I-CFT ve E-CFT azalırken, I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=-0.270$, $p=0.013$, $r=-0.268$, $p=0.013$, $r=0.297$, $p=0.006$, $r=0.335$, $p=0.002$).

23. PLT düzeyi arttıkça; I-CFT ve E-CFT azalıyor, I-MCF ve E-MCF artıyordu (sırasıyla $r=-0.461$, $p <0.001$, $r=-0.464$, $p <0.001$, $r=0.506$, $p <0.001$, $r=0.508$, $p <0.001$).

24. ANS, ALS, MPV, glukoz ve ALT ile tromboz arasında korelasyon saptanmadı.

25. Tromboelastografi parametreleri üzerinde major etkiye sahip değişkenlerin saptanabilmesi için lineer regresyon modeli kuruldu. I-CT için major etkiye sahip olanlar DAS-28 ve CRP idi ($F=3.537$, $p=0.006$). I-CFT ve E-CFT için major etkiye sahip olanlar CRP, hastalık süresi, PLT, Hb idi ($F=5.910$, $p<0.001$, $F=8.453$, $p<0.001$). I-MCF için major etkiye sahip olanlar CRP, PLT, Hb idi ($F=21.702$, $p<0.001$). E-MCF için major etkiye sahip olanlar DAS-28, CRP, PLT, Hb idi ($F=16.458$, $p<0.001$). E-CT için ilişki saptanamadı.



KAYNAKLAR

1. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:297-7.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
3. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9.
4. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practise Research Database. *J Rheumatol* 2003;30:1196-202.
5. Godson NJ, Farragher TM, Symmons DP. Rheumatoid factor, smoking and disease severity: association with mortality in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:945-9.
6. Dhavvan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler* 2008;10:128-33.
7. Panoulas VF, Douglas KMJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:72-5.
8. Laborie Y, Berthelot JM, Alliaume C, Baron J, Caumon JP, Desmas V, et al. Clinical and functional status in 88 rheumatoid arthritis patients followed for 15 years or more by Office-based (n=41) or hospital-based (n=47) physicians. *Joint bone spine* 2002;69:181-8.
9. Dessein PH, Norton GR, Woodiwis AJ, Joffe BI, Wolfe F. Influence of non-classical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:943-51.

10. Libby P. Role of Inflammation in Atherosclerosis Associated with Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Medicine* 2008;121:21-31.
11. Kaplan MJ, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 2003;361:1068-9.
12. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? (review). *Arthritis Rheum* 2002; 46:862-73.
13. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-6.
14. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, McClelland RL, Christianson TJ, Turesson C. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2006;54:642-8.
15. Ageno W, Squizzato A, Ambrosini F. Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns. *Hematologica* 2002;87:746-50.
16. Alkhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
17. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707-22.
18. Lipsky PE, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Sarica Y, İnal TC, Canataroğlu A, Güvenç B, Horoz M, Özkaynak P, editors. 15th ed. New York: McGraw-Hill 2004;2;p.1928-1937.

19. Frestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In:Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. 6 th ed.Philadelphia:WB Saunders 2001:921-966.
20. Storey GO, Comer M, Scott DL. Cronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:557-560.
21. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.
22. McCarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. In:McCarty DJ, Koopman WJ, editors. 12 th ed. Philadelphia:Lea&Febiger;1993.p.781-809.
23. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM. Survival in rheumatoid arthritis: a population based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-8.
24. Gabriel SE. The epidemiyology of the rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:269-81.
25. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72:1037-1047.
26. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:416-20.
27. Zvaifler NJ. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Arthritis and Allied Conditions. In:McCarty DJ, Koopman WJ, editors. 12 th ed. Pennsylvania:Lea&Febiger;1993.p.723-736.
28. Nepom GT, Nepom B. Genetics of major histocompatibility complex in Rheumatoid Arthritis. In:Klippel JH, Dieppe PS, editors. 2 th ed. London:Mosby;1998.p.5.7.1-12.

29. Gregersen PK, Shen M, Song QL, Merryman P, Degar S, Seki T, et al. Molecular diversity of HLA-DR4 haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:2642-46.
30. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D, et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis: Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989;32:15.
31. Gregersen PK. Pathways to gene identification in rheumatoid arthritis: PTPN22 and beyond. *Immunol Rev* 2005;204:74-86.
32. Harney SM, Newton JL, Wordsworth BP. Molecular genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:208-285.
33. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
34. Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol* 2000;27:564-566.
35. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of rheumatology*. 5th edition. United States of America:WB Saunders Company;1997.p.851-951.
36. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Veisman MH. *Rheumatology*. In: Araslı T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K, editors. *Romatoloji*. 4th ed. Ankara:Rotatıp Kitabevi;2011.s.751-915.
37. Silman AJ, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:152-155.
38. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151:4562-73.

39. Cutolo M, Baleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1-5.
40. Masi AT, Chatterton RT, Aldag JC. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease. *Ann NY Acad Sci* 1999;876:53-62.
41. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Immunology* 2006,18:650-655.
42. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosiv) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
43. Schellekens FA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-163.
44. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2 th ed. Oxford University Press;2001.
45. Pattison DJ, Symmons DP, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proc Nutr Soc* 2004;63:137-43.
46. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *An Rheum Dis* 2001;60:223-27.
47. Paleolog PE, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. *Angiogen* 1998;2:295-307.
48. Mitchell RN. İmmun Bozukluklar. Kumar-Robbins Temel Patoloji Türkçe 7. baskı, İstanbul:Nobel Tıp;2003:103-164.

49. Minnock P, Fitzgerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology* 2003;42:995-1000.
50. Direskeneli H. Rom:atoid Artrit Etyopatogenezi. Hamuryudan V, editör. 5th ed. Romatoid artrit. Ankara:Fersa Matbaası 2002;s.8-15.
51. Buch MH. The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital pharmacist* 2002;9:5-10.
52. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.
53. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2009;379:659-72.
54. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
55. Akar S, Akkoc N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-6.
56. Portio V, Minisola G, Porzio F. Extraarticular manifestations of RA. *Clin Ter* 1991;139:233-236.
57. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-386.
58. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72:1037-47.
59. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri;2012.s.2497-2505.
60. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess

- mortality in a population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-67.
61. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
 62. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;89:2033-2039.
 63. Anaya JM, Dichtelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in RA. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:242-54.
 64. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinic Chest Med* 1998;19:667-685.
 65. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive RA. *Arch Intern Med* 1969;124:714-719.
 66. Mustonen J, Laakso M, Hirvonen T, Mutru O, Pirnes M, Vainio P, et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with RA without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993;23:246-253.
 67. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307-11.
 68. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AL. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995;38:242-247.
 69. Scott DGI, Bacon PA, Allen C, Elson CJ, Wllington T. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in the rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981;43:54-63.

70. Jansen AL, van Der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van De Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2074-2076.
71. Nell V, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1731-1736.
72. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
73. Gavrilă BI, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *J Med Life* 2016;9:144-148.
74. Rintelen B, Sautner H, Haindl PM, Andel I, Maktari A, Leeb BF. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:336-41.
75. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-29.
76. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M. EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1-18.
77. Kirvan JR and the ARC Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-146.

78. van den Oever IA, N Sattar, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis* 2014;73:954-95.
79. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologi*. 2010;30:5-6,8-9.
80. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systemic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;94:362-5.
81. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109:2698-704.
82. Cirillo P, Golino P, Calabro P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005;68:47-55.
83. Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhao H, Canas da Silva J, Fonseca JE, Gil V. Early vascular alterations in SLE and RA patients-a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *Plos One* 2012;7:e44668.
84. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:640-4.
85. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary hearth disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:402-411.
86. 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 facors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-2745.

87. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM 3rd, Therneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3583-3587.
88. Roman MJ, Moeller E, Davis A et al. Preclinical carotid atherosclerosis with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144: 249-56.
89. Zoller B, Li X, Sunquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis* 2012;2:171-183.
90. Mameli A, Barcellona D, Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:846-855.
91. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sunquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012;379:244-249.
92. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri;2012.s.1751-1788.
93. Gezer S. Koagülasyon Testlerinin Klinikte Kullanımı. *Hematolog* 2012;2-2.
94. Hillman S, Kenneth A, Michel L, Henry M. Klinik Uygulamada Hematoloji. *Lange* 2012;341-342.
95. Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N. Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood* 1998;91:2645-57.
96. Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost* 2011;1:76-91.
97. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:165-74.
98. Tangün Y. Kanamaya Eğilim-Tromboza Eğilim. Aliksanyan V, Acunas GV, Adalet K, Buğra Z, editors. *Semptomdan Teşhise*. 10 th ed. İstanbul:Filiz Kitabevi;2000.s.1745-1806.

99. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Tromboelastographi, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26:577-83.
100. Katori N, Tanaka AK, Szlam F, Levy JH. The Effects of Platelet Count on Clot Retraction and Tissue Plasminogen Activator-Induced Fibrinolysis on Tromboelastography. *Anesth Analg* 2005;100:1781-5.
101. Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. *Clin Lab Med* 2009;29:391-407.
102. Turhan AB, Bör Ö, Akay OM, Akgün NA. Thromboelastometry profile in children with beta-thalassemia. *Int J Hematol* 2014;99:407-12.
103. Sokou R, Giallourous G, Konstantinidi A, Pantavou K, Nikolopoulos G, Bonovas S, et al. Tromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study. *Eur J Pediatr* 2017. (Epub ahead of print).
104. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953;249:553-556.
105. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:88-95.
106. Cimmino MA, Slavarini C, Macchioni P. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213-217.
107. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:390-400.
108. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.

109. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res* 2012;64:640-647.
110. Karimifar M, Salesi M, Farajzadegan Z. The association of anti-CCP antibodies with disease activity score 28 (DAS-28) in rheumatoid arthritis. *Adv Biomed Res* 2012;1:30.
111. Gauri LA, Fatima Q, Diqqi S, Khan A, Liyakat A, Naqar K. Study of Carotid Artery Intimomedial Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis and its Correlation with Severity of the Disease. *J Assoc Physicians India* 2017;65:37-40.
112. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102:615-9.
113. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, MC-Clelland RL, Christianson TJ, Turesson C. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2006;54:642-8.
114. Weyand CM, Gornzy JJ, Luizzo G, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL. T-cell immunity in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1011-1020.
115. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1600-7.
116. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel A, Wallberg-Jonsson S, Jacobsson LT, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA* 2012;308:1350-6.

117. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, Heit JA, Matteson EL. Noncardiovascular disease in Rheumatoid Arthritis: Increase in Venous Thromboembolic Events? *Arthritis Rheum* 2012;64:53-61.
118. 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.
119. Carr ME. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *J diabetes complications* 2001;15:44-54.
120. Emamifar A, Levin K, Jensen Hansen IM. Patients with newly diagnosed Rheumatoid Arthritis are at increased risk of Diabetes Mellitus: An Observational Cohort study. *Acta Reumatol Port* 2017. (Epub ahead of print)
121. Gerli R, Sherer Y, Vaudo G, Schillaci G, Gilburd B, Giordano A, et al. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media, *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:281-90.
122. Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russel MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:714-9.
123. Verma S, Li SH, Badiwala MW, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-6.
124. Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiol Rev* 2001;9:250-2.
125. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
126. Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-Jonsson S, Dahlen G. Lipoprotein(a), lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:366-8.

127. Lakatos J, Harsagyi A. Serum total, HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1988;21:93-6.
128. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, Myones BL, Skosey JL, Swedler WI. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:172-8.
129. Boss B, Neeck G. Correlation of IL-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol, reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2000;59:62-4.
130. Hurlimann D, Enseleit F, Ruschitzka F. Rheumatoid arthritis, inflammation and atherosclerosis. *Herz* 2004;29:760-8.
131. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102: 2165-8.
132. Wallberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapaa-Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 years follow-up study. *J Rheumatol* 2000;27:71.
133. Nakashima M, Aoyagi T, Arateke K, Kawabe Y, Equchi K. The levels of FDP, FDP-E and D-dimer in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1998;38:793-800.
134. Ayvaz OC, Yavaşoğlu I, Kadikoylu G, Bozkurt G, Bolaman Z. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis: JAK2V617F-positive essential thrombocythemia. *Rheumatol Int* 2012;32:269-71.
135. Ertenli I, Kiraz S, Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003;23:49-60.
136. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KM, Kitas GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int* 2011;31:153-64.

137. Zwaal RFA, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997;89:1121-1132.
138. Kniiff-Dutmer EA, Koerts J, Nieuwland R, Kalsbeek-Batenburg EM, van de Laar MA. Elevated levels of microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1498-503.
139. Talukdar M, Barui G, Adhikari A, Karmakar R, Ghosh UC, Das TK. A Study on Association between Common Haematological Parameters and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Diagn Res* 2017;11:EC01-EC04.
140. Yazici S, Yazici M, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet indices in rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21:122-5.
141. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-306.
142. Schmoeller D, Picarelli MM, Munhoz TP, Figueiredo CE, Staub HL. Mean Platelet Volume and Immature Platelet Fraction in Autoimmune Disorders. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:146.
143. Şahin A, Yetişgin A, Şahin M, Durmaz Y, Cengiz A. Can mean platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases? *West Indian Med J* 2015;65:165-169.
144. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İH. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016 Nov;19(11):1078-1082.
145. Howland WS, Castro EB, Frotner JB, Gould RN. Hypercoagulability, thromboelastographic monitoring during extensive hepatic surgery. *Arch Surg* 1974;108:605-608.
146. Bello IF, Longo FJL, Salgado EGA, Yuste VJ, Butta NV. Behçet's disease: new insight into the relationship between procoagulant state, endothelial activation/damage and disease activity. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:81.

147. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
148. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2017;76:364-370.
149. Yaşar Bilge NŞ, Akay OM, Kaşifoğlu T, Kuş G, Korkmaz G. The role of hemostatic mechanisms in the development of thrombosis in Behçet's disease: an analysis by modified rotation thromboelastogram(ROTEM). *Clin Rheumatol* 2013;32:1815-8.
150. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;85:545-666.
151. Caplan L, Wolfe F, Russell AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates and outcomes. *J Rheumatol* 2007; 34:696-705.
152. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD006356.
153. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Therneau TM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:820-30.
154. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867-874.
155. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1128-33.

156. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheumatol* 2006; 33:1740-6.
157. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SL. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
158. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
159. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
160. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
161. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70.
162. Hu C, Lu L, Wan JP, Wen C. The Pharmacological Mechanisms and Therapeutic Activities of Hydroxychloroquine in Rheumatic and Related Disease. *Curr Med Chem* 2017;24:2241-2249.
163. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-trombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14:358-62.
164. Schreiber K, Breen K, Parmar K, Rand JH, Wu XX, Hunt BJ. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and

- angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:120-124.
165. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863-8.
 166. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor a therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:522-9.
 167. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
 168. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
 169. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland DW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
 170. Davies R, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1831-1834.
 171. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.

172. Ingegnoli F, Fantini F, Griffini S, Soldi A, Meroni PL, Cugno M. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:254-7.
173. Petitpain M, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P, French Network of Pharmacovigilance Centers. Arterial and venous thromboembolic events during Anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng* 2009;19:355-64.



