



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**Yerleşmiş Romatoid Artrit Hastalarında Kardiyovasküler
Risk ile Fonksiyonel Yetersizlik ve Hastalık Aktivitesi
Arasındaki İlişki**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Saadet YAZGAN UMUT

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Mustafa GÜLER**

**İSTANBUL
(2011)**

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniveristesi Tıp Fakültesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Adnan Yüksel ve Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Ömer Göktekin'e, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Güler'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Aylin Rezvani'ye teşekkür ederim.

Eğitimimde emeği geçen sayın Doç. Dr. Teoman Aydın , Doç. Dr. Meltem Esenyel, sayın Yrd. Doç. Dr. Nihal Özaras ve Uzman Dr. Saliha Eroğlu Demir'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince her konuda desteğini hissettiğim Dr. Çağlayan Aslanbaş'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen eşim Dr. Gökhan Umut'a, neşe kaynağım oğlum Ahmed Kasım'a, sevgili kardeşlerime, üzerimde büyük emekleri olan anne ve babama teşekkür ederim.

Dr. Saadet Yazgan Umut

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
RESİM DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	2
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ROMATOİD ARTRİT	5
2.1.1. Epidemiyoloji ve Genetik	5
2.1.2. Etyoloji	8
2.1.3. Patoloji ve Patogenez.....	9
2.1.4. Klinik Bulgular	14
2.1.5. Laboratuar Bulguları.....	19
2.1.6. Klinik Gidiş Ve Prognoz	21
2.1.7. Tanı	22
2.1.8. Tedavi	25
2.2. FRAMİNGHAM KALP ÇALIŞMASI.....	31
2.3. ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK AKTİVİTESİ	34
2.4. RA HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN ROLÜ... 36	
2.4.1. KVH Açısından CRP ve RA İlişkisi.....	38
2.4.2. RA Hastalarında Fiziksel İnaktivite İle KVK İlişkisi.....	39
2.4.3. Endokrinolojik ve Metabolik Durumlar	39

2.4.4. RA ve Ateroskleroz	41
2.4.5. RA ile İmmünolojik Belirteçlerin İlişkisi	42
2.4.6. RA ve Kardiyovasküler Hastalık Birlikteliğinde Genetik	44
2.4.7. Geleneksel Risk Faktörlerini Yönetme.....	45
2.4.8. Romatoid Artrit Tedavisinin Kardiyovasküler Risk Üzerine Etkisi.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. DEĞERLENDİRME GEREÇLERİ.....	47
3.1.1. Veri toplama	47
3.1.2. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi.....	49
3.2. İSTATİSTİK METODU.....	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	59
SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR.....	68

KISALTMALAR

ACPA	: Anti Citrullinated Peptide Antigen
ACR	: American College of Rheumatology (Amerika Romatizma Derneđi)
Anti-CCp	: Anti siklik sitrünile peptid
C5	: Complement component 5
CCP	: Cyclic citrullinated peptide
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C Reaktif Protein
CSİ	: Cox-2- spesifik inhibitörlerinin
DAS	: Disease Activity Score (Hastalık aktivite indeksi)
DIF	: Distal interfalangeal
DMARD	: Disease modifying anti rheumatısmal drug
EBV	: Ebstein Barr Virüs
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FRS	: Framingham risk skoru
HAQ	: Health Assesment Quastionnaire
HAQ-DI	: Health Assessment Questionnaire Disability Index
HCQ	: Hidroksiklorokin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HES	: Hassas eklem sayısı
HLA	: Human Lökosit Antigen
IFN- γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmünglobulin
IL 1	: İnterlökin

KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
KVR	: Kardiyovasküler risk
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MHC	: Major Histocompatibility Complex MHC
MKF	: Metakarpofalangeal
MTF	: Metatarsafalangeal
MTX	: Metotreksat
PAF	: Platelet aktive edici factor
PG	: Prostaglandin
PIF	: Proksimal interfalangeal
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SSZ	: Sülfasalazin
ŞES	: Şiş eklem sayısı
TK	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TRAF-1	: Tumor necrosis factor receptor associated factor-1
VAS	: Visual Analogue Scale
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

RESİM DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1: DAS 28’de göz önüne alınan eklemler..... 35

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri.....	24
Tablo 2: Regresyon Katsayıları ve Tehlike Oranları - Birincil Model	33
Tablo 3: DAS-28 ile hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi.....	34
Tablo 4: Demografik Özellikler.....	50
Tablo 5: Vaka Grubundaki Olguların Tedavi süresi, Hastalık süresi, Tedavide gecikme Dağılımı.....	50
Tablo 6: Vaka Grubundaki Olguların Steroid kullanımı ve DMARD Dağılımı	51
Tablo 7: FRS Bulguları.....	51
Tablo 8: FRS Dağılımı	51
Tablo 9: RF, anti -CCP dağılımı.....	52
Tablo 10: Laboratuvar Bulguları	52
Tablo 11: KVH ve KVH aile öyküsü	53
Tablo 12: Hastalık ve Aile Öyküsü Bulguları	54
Tablo 13: Sigara, ve Egzersiz Alışkanlığı	54
Tablo 14: Vaka Grubundaki Olguların DAS-28 ve HAQ Bulguları	55
Tablo 15: Vaka Grubundaki Olguların Dislipidemi Tedavisi Almasının FRS'ye Etkisi ...	55
Tablo 16: Vaka ve Kontrol Grubundaki Olguların Dislipidemi Tedavisi Almasının FRS'ye Etkisi.....	55
Tablo 17: Vaka Grubundaki Olguların DAS 28, HAQ, CRP, ESH, Tedavi süresi ve Hastalık süresinin FRS ile ilişkisi	56
Tablo 18: Vaka Grubundaki Olguların Steroid Kullanımının FRS İlişkisi	57
Tablo 19: Vaka Grubundaki Olguların RF pozitifliğinin FRS İlişkisi	57
Tablo 20: Vaka Grubundaki Olguların anti-CCP pozitifliğinin FRS İlişkisi	57
Tablo 21: Vaka Grubundaki Olguların RF ve anti-CCP titrasyonlarının FRS İlişkisi.....	58
Tablo 22: Vaka Grubundaki Olguların DAS 28 Bulgularının FRS İlişkisi.....	58
Tablo 23: Vaka grubunun HAQ dağılımı	58

ÖZET

Yerleşmiş Romatoid Artrit Hastalarında Kardiyovasküler Risk İle Fonksiyonel Yetersizlik Ve Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki

Dr. Saadet YAZGAN UMUT

Romatoid artrit (RA), fonksiyonel yetersizlik ve sakatlıkla sonuçlanan sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA'da stabil anjina, koroner arter hastalıkları, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkları (KVH) en çok morbidite ve mortalite nedenidir. RA hastaların %40-50'sinin ölüm nedeni KVH'tır. KVH prevalansının, kronik inflamasyon ve immünolojik düzensizliğe bağlı olarak, kronik ve yerleşmiş RA hastalarında erken ve orta RA'ya göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki birinci amaç romatoid artrit hastalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum ile kardiyovasküler risk arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesidir. İkinci amacımız Framingham risk skoru ile kardiyovasküler risk açısından RA hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Kliniği'nde 1987 Amerikan Romatoloji Birliği kriterlerini karşılayan 74 RA hastası ve 39 kişilik de kontrol grubu alınmıştır. Yaş, sigara, diyabet, kolesterol ve kan basıncı ölçümleri değerlendirilerek Framingham risk skoru hesaplandı, RA hastalarına DAS-28 (Hastalık Aktivite İndeksi-28) ve Sağlık Değerlendirme Anketinin kısa formu (HAQ-DI) uygulandı.

Vaka ve kontrol grubundaki olguların Framingham skoru arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vaka grubundaki olguların ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. CRP (C-Reaktif Protein) ve kolesterol düzeyleri açısından fark yoktu. Vaka grubundaki olguların DAS-28 ortalaması $3,855 \pm 1,224$; HAQ ortalaması $0,642 \pm 0,705$ olarak bulundu. Vaka grubundaki olguların DAS-28, HAQ, CRP, ESH ve hastalık süresinin Framingham skoru ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnflamatuvar artriti olan hastalarda, geleneksel risk faktörlerine ek olarak hastalığa özgü başka risk faktörlerini de içeren yeni risk skoru hesaplamalarına gereksinim vardır. Daha geniş örneklem grubunun alınması ve uzun süreli prospektif çalışmaların yapılmasıyla daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, kardiyovasküler risk, fonksiyonel yetersizlik, hastalık aktivitesi

ABSTRACT

The Correlation Between Cardiovascular Risk, Functional Disability and Disease Activity in Patients with Established Rheumatoid Arthritis

Dr. Saadet YAZGAN UMUT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease which results in functional insufficiency and disability. Stable angina, coroner arter diseases, myocardial infarction, congestive hearth failure and stroke are the mostly seen causes of mortality and morbidity in RA. The cause of death in %40-50 of RA patients is cardiovascular disease. It was shown that because of the chronic inflammation and immunological abnormalities, the cardiovascular disease prevalance is higher in chronic RA compaired to early and moderate RA. Using the Framingham score, the primary aim of this study was to determine the cardiovascular risk in patients with RA and its correlation with disease activity and functional ability. The secondary aim of the study was to compare the Ra patients with the control group by the meaning of Framingham risk score and cardiovascular risk.

A total of 74 patients participated in this cross-sectional study. All of the RA patients were recruited from the rheumatoid arthritis outpatient clinic of Bezmialem Vakif University Hospital who were regularly followed-up. All of them fulfilled the American College of Rheumatology criteria for the classification of rheumatoid arthritis. A total of 39 subjects without inflammatory athritis were included to our study as Control grup. Framingam score was calculated by evaluating the the age, smoking, diabetes, cholesterol and blood pressure measurements. DAS-28 (Diseae Activity Score-28) was used for evaluating disease activity and HAQ (Health Assesment Questionnaire) for evaluating the functional ability in our patients.

We couldn't find any significant difference between the case and control groups by meaning of Framingham score. The mean of ESR (erythrocyte sedimentation rate) and blood pressure of participants in study group was significantly higher than those of control group. There was not any significant difference by the meaning of CRP (C-Reactive Protein) and cholesterol level between th groups. The mean DAS-28 was $3,855 \pm 1,224$ and the mean HAQ was $0,642 \pm 0,705$ in case group. DAS-28, HAQ, CRP, ESR and disease duration were not significantly correlated with Framingham score.

For the patients who have inflammatory arthritis, besides to traditional risk factors, new risk score calculation that consists of other disease spesific risk factors are needed. By extending the sample size and by designing the prospective studies, statistically more significant results will be achieved.

Key words: Rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, functional insufficiency, disease activity

1. GİRİŞ

Romatoid artrit genel popülasyonun yaklaşık % 1 ini etkileyen, artmış mortalite ve azalmış yaşam beklentisi ile ilişkili, standardize edilmiş mortalite oranları 1,28 den 3.0'e kadar değişen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). RA'daki mortalite oranındaki artışa başlıca artmış koroner arter ve serebrovasküler ateroskleroz neden olmaktadır (3,4,5). Gerçekten de seropozitif RA hastalarında mortalite riski ile kardiyovasküler hastalık (KVH) arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (6). RA çoklu koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir (7). RA' nın ekstra artriküler bulgularının genellikle denetlenemeyen iflamasyonla ilişkili olarak artmış kardiyovasküler (KV) mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiş ve RA patogenezinin ait içsel süreçlerin KV hasarda ve bunun klinik sonuçlarında önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (8).

KVH, RA' da mortaliteyi etkilemekle kalmayıp aynı zamanda önemli morbiditeye de yol açmaktadır. KV olaylar kontrol grubuna göre RA hastalarında bir on yıl önce daha ortaya çıkmaktadır (9). Uzun süreli artritli olan hastaların daha yeni başlangıçlı artritli olan aynı yaştaki hastalardan daha fazla aterosklerozu olduğu belirtilerek RA' nın başlamasından sonra ateroskleroze hızlandığı ileri sürülmüştür (10,11). FRS genel popülasyonda KV riski saptamak amacıyla genişçe çalışılmış bir göstergedir (12). FRS bireylerin yaş, cinsiyet, sigara, kan basıncı ve kolesterol değerlerini kullanarak 10 yıllık KV risklerini; düşük risk (10 yıl içinde < %10), orta risk (%10 - %20) ve yüksek risk > (%20) olmak üzere üç kategoriye ayırmaktadır (13). FRS prognoz ve müdahale gereksinimi için genel popülasyonda yaygın kullanılmasına karşın, gençlerde, kadınlarda ve inflamatuvar hastalıklarda değeri daha az belirgindir (14,15).

RA'daki KVH, birçok açıdan diyabetes mellitus (DM)'deki KVH ile benzerlikler göstermektedir. RA'da prelinik ateroskleroz ve KVH riskinin benzer süreli DM hastalarında, eşdeğer sıklık ve şiddette olduğu görülmektedir. Hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski de RA hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir. KKY riski ,RA tanısından öndedir ve geleneksel KV risk faktörlerinin artmış insidansı ile açıklanamamaktadır (16). RA bağımsız olarak hastalık süresi ile ilişkisi olan, tipik olarak sistolik fonksiyonun korunduğu artmış sol ventriküler

kitle ile ilişkilidir (17). RA hastaları KKY geliştikten hemen sonraki dönemde artmış ölüm riski karşı karşıya gelmektedirler ve bu risk 6 ay boyunca yüksek kalmaya devam etmektedir (18). Literatürde RA hastalarının genel popülasyona göre daha yüksek KVH riskine sahip olduğu bildirildiğinden RA hastalarında, fonksiyonel yetersizlik ve hastalık aktivitesi ile KV risk arasındaki ilişkiyi irdelemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

RA nedeni bilinmeyen kronik mutisistemik bir hastalıktır. Çeşitli sistemik bulguları olmasına rağmen, RA'nın en belirgin özelliği genellikle periferik eklemleri simetrik şekilde tutan, sürekli inflamatuvar sinovittir. İnflamatuvar hücrelerin lokal olarak, relatif asellüler sinoviyuma invazyonu, sinoviyumda hiperplazi ve zaman içinde pannus oluşumuna neden olmaktadır. Sonuç olarak, kıkırdak harabiyetine ve kemiğin destrüksiyonuna neden olarak, deformitelere ve dolayısıyla eklemin fonksiyon kaybına yol açmaktadır. RA'nın seyri, yıkıcı potansiyeline rağmen oldukça değişken görülmektedir. Bazı hastalarda yalnızca çok az eklem hasarı ile beraber kısa süreli hafif oligoartriküler hastalık görülebilirken diğerlerinde belirgin fonksiyonel yetersizlik ile birlikte şiddetli ve ilerleyici poliartrit oluşmaktadır (19).

2.1.1. Epidemiyoloji ve Genetik

RA'nın prevalansı yaklaşık % 0.8'dir (%03-2.1) ve kadınlarda erkeklerden yaklaşık üç kat daha sık görülmektedir. Prevalans, yaş ile birlikte artmakta ve cinsiyet farklılıkları yaşlılarda kaybolmaktadır. RA, tüm dünyada görülen ve tüm ırkları tutabilen bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcı, en sık dördüncü ve beşinci dekadadır ve hastaların % 80 'inde hastalık 35-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. RA insidansı, 60 ile 64 yaş arası kadınlarda, 18 ile 29 arasındaki kadınlara göre altı kattan daha fazladır (19).

Aile çalışmaları, genetik bir yatkınlık olduğuna işaret etmektedir. RA hastalarının yakınları için, RA gelişme riski kardeşlerde %4, birinci derece akrabalarında (anne, baba, çocuk %4,7 ve ikinci derece akrabaları için yaklaşık %1,9 olarak tahmin edilmiştir. Seropozitif hastaların birinci derece yakınlarında RA beklenenden dört kat daha fazla görülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde %12-15, çift yumurta ikizlerinde ise %2-5 görülme riski vardır (20).

Son yıllarda genotipleme tekniklerindeki gelişmeler, RA ile eşlik eden birçok genetik varyasyonları ortaya koymuştur. Bu genetik varyasyonların çoğu, RA'nın Anti Citrulinated

Peptide Antigen (ACPA)-pozitif subgrubu ile beraberlik gösterirken çok az bir grupta RA'nın ACPA-negatif subgrubu ile beraberlik göstermektedir (21).

RA için yüksek konkordans riskinin, RA ile ilişkili olduğu bilinen HLA DRB1 alleli olan ikizlerde bildirilmesi dikkate değerdir. HLA-DR4 (DRB1*0401) sınıf II major histokompabilite kompleksi(MHC klas II) alleli ve ilişkili allellerin RA için temel genetik risk unsurları olduğu bilinmektedir. Geçmişteki çalışmalarda kontrol bireylerinin %28'inin klasik ya da kesin RA'lı olan hastaların ise %70 kadarının HLA-DR4 eksprese ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, İsraili yahudilerde olduğu gibi RA gelişimi ile HLA-DR4 arasında ilişkinin olmadığı ırklar da mevcuttur (19).

HLA-DR antijeninin moleküler analizi, belirgin biçimde farklı bulguların anlaşılmasını sağlamıştır. HLA-DR molekülü, polimorfik olmayan α zinciri ve çok yüksek derecede polimorfik olan β zinciri olarak iki zincirden oluşmaktadır ve farklılıklar, β zincirinin yapısından kaynaklanmaktadır. RA ile ilişkili olan her bir HLA-DR molekülü, molekülün β zincirinin üçüncü çok değişken bölgesinde aynı ya da çok benzer amino asit dizisi içermektedir. Bu nedenle, HLA-Dw14 (DRb1*0401), HLA-Dw14 (DRb 1*0404), HLA-Dw15 (DRb 1*0405), HLA-DR 1 (DRb1*0101) ve HLA-Dw16 (DRb1*1402) gibi RA ile ilişkili olan HLA-DR moleküllerinin β zincirleri, 67 ile 74 arasındaki pozisyonlarda, HLA-Dw4'den 71 pozisyonunda tek bir bazik amino asitin diğeri ile (arjinin→lizin) değişmesi dışında, aynı amino asitleri içerirler. Tüm diğer HLA-DR β zincirlerinde bu bölgede yüklerini ya da hidrofobik özelliklerini değiştiren amino asit değişiklikleri vardır. Bu sonuçlar, HLA-DR4, HLA-Dw16 ya da HLA-DR1'den hangisinde meydana geldiğinden bağımsız olarak HLA-DR molekülünün üçüncü çok değişken bölgesindeki belirgin bir amino asit dizisinin RA'ya yatkınlık oluşturan belli başlı bir genetik öge olduğuna işaret etmektedir. HLA- Dw4 (DRb 1*0401) ya da HLA-Dw14 (DRb 1*0404) olan bir kişide RA gelişme riski sırasıyla 35'de 1 ve 20'de 1 olarak tahmin edilirken, her iki allelin de varlığı kişileri daha da yüksek bir risk altına sokmaktadır. Belli popülasyonlarda HLA-DR4 ile RA arasında ilişki olmaması, o popülasyonda DR4 ailesinin esas üyesinin bulunması ile açıklanmaktadır. HLA-Dw4, -Dw10, -Dw13 ve - Dw15'i içeren serolojik olarak tanımlanmış ve birbiriyle yakın ilişkili moleküller, HLA-DR4 ailesini oluşturmaktadır. HLA-DR molekül ailesinin farklı üyeleri farklı etnik gruplarda baskınlık gösterirler. Böylece HLA-DR4-pozitif Kuzey Amerikalı beyazlarda HLA-Dw4 ve -Dw14 en sık görülür iken, HLA-Dw15 Japonya ve Güney Çin'de en sık görülen moleküldür.

Bunlardan her biri RA ile ilişkilidir. Bunun aksine, RA ile ilişkili olmayan ve (β zincirinin 70 ve 71. pozisyonlarında konservatif olmayan amino asit değişikliklerini içeren HLA-Dw10 en sık İsrail Yahudileri'nde görülür. Dolayısıyla, bu populasyonda HLA-DR4, RA ile ilişkili değildir. Belli hasta gruplarında HLA-DR4 ile ilişkili epitoplar ve RA arasında net bir bağlantı var gibi görünmemektedir. Afrika kökenli Amerikalı RA hastalarının yaklaşık %75'inde bu genetik öge yoktur. Ayrıca, İspanyol ve İtalyan hastalarda HLA-DR 10 (DRB 1*1001) ile Şili'lilerde HLA-DR9 (DRB 1*0901) ve Arap topluluklarında HLA-DR3 (DRB 1*0301) ile bir ilişki vardır.

HLA-D kompleksindeki ek genler, RA'ya değişken yatkınlık oluşturabilmektedir. HLA-DR5 (DRB 1*1101), HLA-DR2 (DRB1*1501), HLA-DR3 (DRB1*0301) ve HLA-DR7 (DRB 1*0701) gibi belirli HLA-DR allelleri, RA hastalarında kontrol hastalarından daha düşük sıklıkta bulunma eğiliminde oldukları için RA gelişimine karşı koruyucu olabilmektedir. Buna ek olarak, HLA-DR4 ve DQB1 *0501 ile bağlantı dengesizliği olan HLA-DQ allelleri, DQB 1*0301 ve DQB 1*0302 de RA ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, belirli HLA-DR allelleri koruma sağlayabilirken, HLA-DQ allellerinin gerçek RA yatkınlık genlerini temsil etme olasılığını doğurmuştur. Bu modelde, HLA-DR ve DQ allellerinin birbirini tamamlaması RA'ya yatkınlığı belirlemektedir. Hastalık bulguları da HLA fenotipi ile ilişkilidir. Böylece, DRB 1*0401 ya da DRB 1*0404 olan hastalarda erken agresif hastalık ve eklem dışı bulgular daha sık iken DRB 1*0101 olanlarda daha yavaş ilerleyen hastalık tablosu görülmektedir. DRB 1*0401 ve DRB1*0404'ün bir arada bulunması, hem agresif eklem hem de eklem dışı hastalık riskini artırmakta gibi görünmektedir. HLA genlerinin RA'ya genetik yatkınlığın yalnızca bir kısmına katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Yani HLA kompleksi dışındaki genler de katkıda bulunmaktadır. Bunlar, T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu ve immünooglobulinin hem hafif hem de ağır zincirlerini kontrol eden genlerdir. Ayrıca, tümör nekroz faktör (TNF) α ve interlökin (IL) 10 genlerindeki polimorfizmler ve kromozom 3 (3q13)'deki bir bölge de RA ile ilişkilidir.

Genetik risk faktörleri tek başına RA görülmesini tam olarak belirlememekte, bu da hastalığın etyolojisinde çevre faktörlerinin de rolü olduğunu düşündürmektedir. Afrika'da iklim ve kentleşmenin benzer genetik geçmişi olan gruplarda RA'nın insidans ve şiddeti üzerinde belirgin etki yapan faktörler olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar bunu vurgulamaktadır (19).

2.1.2. Etyoloji

RA'nın nedeni bilinmemektedir. Bazı çevresel faktörlerin RA patogenezi üzerinde spesifik etkileri vardır (ör: proteinlerin sitrulinasyonunun geliştirilmesini sağlayan faktörler) ve dolayısıyla bu faktörler sadece RA subgrubuyla ilgilidir (ACPA-pozitif veya ACPA-negatif RA) (22).

RA'nın genetik olarak yatkın bir konakçıda enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği öne sürülmüştür. RA'nın dünya çapındaki yayılımı nedeniyle, eğer bir enfeksiyöz ajan etken ise, bu organizmanın her yerde bulunması gerekmektedir. Mikoplazma, Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs, parvovirüs ve rubella virüsü gibi bir dizi ajan neden olarak suçlanmış ancak, bunlar ya da diğer enfeksiyöz ajanların RA'ya neden olduğu yolunda ikna edici kanıtlar ortaya çıkmamıştır. Enfeksiyon ajanının, karakteristik bir tutulumda kronik inflamatuvar bir artrit oluşturabilme süreci de tartışma konusudur. Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu ya da mikroba ait yapıların sinovyal dokularda birikerek kronik inflamatuvar yanıt oluşturması bir olasılıktır. Mikroorganizmanın ya da mikroorganizmaya yanıtın, eklem bütünlüğünü bozarak ve antijenik peptidleri ortaya çıkararak bir immün yanıt oluşturması da diğer bir alternatiftir. Bu bağlamda, tip II kollajen ve ısı şok proteinlerine reaktivite gösterilmiştir. Bir diğer olasılık ise, enfekte eden mikroorganizmanın eklem içinde "moleküler taklit" sonucu olarak eksprese edilen ve çapraz reaksiyon veren belirleyicilere konakçıyı hazırlayabilmesidir. Belirli gram negatif bakteriler ve EBV ile HLA-DR4 molekülünün kendisi arasındaki benzerlik hakkındaki son kanıtlar, bu olasılığı desteklemiştir. Sonuç olarak, enfekte eden mikroorganizmaların ürünleri hastalığı tetikleyebilmektedir. Son çalışmalar, stafilokoklar, streptokoklar ve M. Arthritidis gibi bir dizi mikroorganizma tarafından üretilen "süperantijenlerin" olası rolü üzerinde odaklanmıştır. Süperantijenler, HLA-DR molekülüne ve belirli heterodimerik T hücre reseptörünün Vb kısımlarına bağlanabilme kapasitesine sahip olan ve ayrıca Vb gen ürünlerini eksprese eden spesifik T hücrelerini stimüle eden proteinlerdir. RA etyolojisinde süperantijenlerin rolü spekülasyon olmaya devam etmektedir (19).

Tüm potansiyel çevresel tetikleyiciler arasında RA gelişimi ile net bir şekilde ilişkili olan tek faktör sigara içilmesidir (ACPA-pozitif RA gelişme riskini arttırmaktadır) . Bu risk daha sonra shared epitope (SE) allellerin varlığında daha da artmaktadır (SE-negatif RA hastalara göre 21 kat daha fazla). SE allellerin varlığı, ACPA-pozitif RA gelişmesinde tek başına yeterli oldukları halde, sigara, protein sitrulinasyonunu ayrıca

indükleyebilmektedir. Sigara içen bireylerden alınan bronkoalveolar lavajda sitruline proteinlerin varlığı bu hipotezi desteklemektedir. Bu nedenle sigara apoptozu indükleyebilir ve daha sonra alveolar hücrelerde oluşan sitrulinasyon ile bilinmeyen bir mekanizma ile anti-sitrulin immün yanıtı oluşturabilmektedir (23).

2.1.3. Patoloji ve Patogenez

Mikrovasküler hasar ve sinoviyumu çevreleyen hücrelerin sayısında artış, romatoid sinovitteki en erken lezyon gibi görünmektedir. Bu yanıtı oluşturan tehditin özellikleri bilinmemektedir. Sonuçta, sinoviyumu kaplayan hücrelerin sayısında artış ile birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu görülmektedir. Klinik bulguların başlamasından önce, perivasküler infiltrat baskın olarak miyeloid hücrelerden oluşurken, semptomatik artritte sayıları bulgular ile korele gibi görünmese de T hücreleri de ayrıca bulunabilmektedir. Süreç devam ettikçe, sinoviyum ödematöz hale gelmekte ve eklem boşluğuna villöz uzantılar şeklinde genişlemektedir.

Işık mikroskopunda yapılan incelemede; sinoviyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisini mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikleri; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonunu içeren karakteristik bulgular saptanır. Romatoid sinoviyumun endotelial hücreleri, lenfoid organların yüksek endotelial venüllerinin görünümüne sahiptir ve dokuya hücrelerin girişini kolaylaştırmak için sitokine maruziyet sonucunda değişmişlerdir. Romatoid sinoviyumun endotelial hücreleri, bu süreçte kullanılan çok miktarda değişik adhezyon molekülleri eksprese ederler. Bu patolojik görünüm RA için tipik olsa da diğer birçok kronik inflamatuvar artritte de görülebilmektedir. Mononükleer hücre toplulukları, kompozisyon ve büyüklük olarak değişkendirler. İnfiltrasyon yapan temel hücreler T lenfositleridir (19,24). CD4+ T hücreleri CD8+ T hücrelerine göre daha hakimdir ve sıklıkla HLA-DR+ makrofajlara ve dendritik hücrelere çok yakın olarak bulunurlar. Her ne kadar küçük bir topluluk olarak kalsalar ve RA'daki rolleri tanımlanmamış olsa da, T hücre reseptörünün gd formunu eksprese eden T hücrelerinin ayrı bir grubu da sinoviyumda artmış olarak bulunur. Romatoid sinoviyumdaki esas T hücre topluluğu, postkapiller venüller etrafında agregat olan hücrelerin çoğunluğunu oluşturan CD4+ hafıza T hücrelerinden oluşmaktadır. CD8+ T hücreleri, dokunun her yanına dağılmıştır. Her iki topluluk da CD69 erken aktivasyon

antijenini eksprese eder. T hücrelerinin toplanmasının yanı sıra, romatoid sinovit aynı zamanda değişken sayıda B hücresinin ve antikör oluşturan plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. İlerlemiş hastalıkta, sinovyumda ikincil lenfoid organların germinal merkezlerine benzer yapılar gözlenebilir. İmmün komplekslerin lokal olarak oluşmasına yol açan hem poliklonal immünglobulin hem de romatoid faktör (RF) otoantikoru, sinovyal doku içinde üretilir. Sonuç olarak, RA'daki sinovyal fibroblastlar, kollajenaz ve katepsinler gibi eklem matriks öğelerini degrade edebilen bir dizi enzim üreterek aktivasyon gösterirler. Bu aktive olmuş fibroblastlar özellikle döşeyici tabakada ve kemik ile kıkırdak arasında yüzeyde belirginken, osteoklastlar kemik erozyonu bölgelerinde belirgindir.

Romatoid sinovyum, aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir dizi ürün ile karakterizedir. Bu sitokin ve kimokinlerin lokal üretimi RA'nın pek çok patolojik ve klinik bulgusuna neden olmaktadır. Bu efektör moleküller, interlökin 1L-2, interferon gama (IFN γ), IL-6, IL-10, granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör(GM-CSF), TNF- α , transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β); IL-13, IL-16 ve IL-17 gibi T lenfositlerden köken alanlar; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF. makrofaj CSF, Platelet-kaynaklı büyüme faktörü, insulin-benzeri büyüme faktörü ve TGF- β gibi aktive olmuş miyeloid hücrelerden kaynaklananlar; ve IL-1,IL-6,IL-8, GM-CSF. IL-15,IL-16. IL-18 ve makrofaj CSF gibi sinovyumdaki fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi diğer hücrelerden salgılananları içerir. Bu kimokin ve sitokinlerin aktivitesi, RA'nın sistemik bulgularının yanısıra sinovyal doku inflamasyonu, sinovyal sıvı inflamasyonu, sinovyal proliferasyon ile kıkırdak ve kemik hasarı gibi romatoid sinovitin çok sayıda belirtisine de neden oluyor gibi görünmektedir. İnflamatuvar süreci devam ettiren efektör moleküllerin üretiminin yanısıra sitokin etkisinin spesifik inhibitörleri ve romatoid sinovitin T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, B hücre farklılaşması ve hücrelerin inflamasyon bölgesine göçü özelliklerinden pek çoğunu inhibe eden TGF- β gibi diğer sitokinleri içeren inflamasyonu yavaşlatmaya çalışan lokal faktörler üretilir.

Bu bulgular başlangıçtaki orijinal stimulus belirlenmemiş olsa da RA oluşumunun immünolojik bir olay olduğunu düşündürmektedir. Bir görüş dokudaki inflamatuvar sürecin sinovyumunu infiltre eden CD4+ T hücreleri tarafından yürütüldüğüdür. Bununla ilgili kanıtlar (1) sinovyumda CD4+ T hücrelerinin baskınlığı; (2) aktif RA hastalarının kan ve sinovyal sıvılarındaki aktive T hücrelerinin bir ürünü olan IL-2 reseptörlerinde artış; ve (3)

T hücrelerinin duktus torasikus drenajı veya periferik lenfodrenajı ile ortadan kaldırılması ya da siklosporin veya CD4+'e karşı tüketici olmayan monoklonal antikorlar gibi ilaçlarla işlevlerinin baskılanması ve hastalığın şekil değiştirmesidir. Ayrıca, bilinen tek işlevleri timusta ontogeni sırasında CD4+ T hücre repertuarını şekillendirmek ve periferde anijenik peptidleri bağlamak ve CD4+ hücrelere sunmak olan belirli HLA-DR ya da DQ allelleri ile RA ilişkisi, hastalığın patogeneğinde CD4+ T hücrelerinin bir rolü olduğunu kuvvetli bir biçimde göstermektedir. Sonuç olarak, düzenli olarak elde edilmiş bir bulgu olmasa da HIV ile enfekte olan yerleşmiş RA hastalarında iyileşme olduğu bildirilmiştir. Romatoid sinovyum içinde CD4+ hücreler, baskın olarak proinflamatuvar sitokin IFN- γ oluşturan Th1-benzeri efektör hücrelere farklılaşmakta ve anti-inflamatuvar sitokin IL-4'ü üretebilme yeteneğine sahip olan Th2-benzeri efektör hücrelere farklılaşma yetersiz gibi görünmektedir. IL-4'ün düzenleyici etkileri olmadan IFN γ 'nın devamlı salınması sonucu makrofajlar, proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF- α 'yı oluşturmak için aktive olmakta ve aynı zamanda HLA moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadırlar. Bunun yanı sıra T lenfositleri CD154 (CD40 ligandı gibi yüzey molekülleri salgılamakta ve aynı zamanda B hücre proliferasyonu ile antikor oluşturan hücrelere farklılaşmalarını başlatan bir dizi sitokin üretmektedirler ve bu nedenle lokal B hücre uyarılmasını da başlatabilmektedirler. İmmünoglobulin ve RF üretimine bağlı olarak immün kompleks oluşumuyla komplemanın aktive olması ve anaflatoksinler C3a ve C5a ile kemotaktik faktör C5a'nın üretimi inflamatuvar sürecin alevlenmesine neden olabilmektedir. Doku inflamasyonu çözünebilir antijenlere ya da mikroorganizmalara yanıt olarak ortaya çıkan aşırı duyarlılık yanıtlarını anımsatır. Ancak IFN- γ gibi sitokin oluşturan T hücrelerinin sayısı tipik olarak geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında bulunandan daha azdır. Bu belki de sinovyumda lokal olarak oluşan ve T hücre işlevini bozan reaktif oksijen türleri nedeniyledir. Sürekli T hücre aktivitesinin yine sürekli dış kaynaklı bir antijene ya da kollajen, immünoglobulin veya ısı şok proteinleri gibi değişik otoantijenlerden birisine yanıtı mı yoksa her ikisine birden olan bir yanıtı mı temsil ettiği bilinmemektedir. Alternatif olarak, EBV enfeksiyonu sonucunda olabildiği gibi aktive otolog hücrelere karşı sürekli bir yanıt veya sinovyal dokudaki yabancı bir antijene veya süperantijene karşı bir yanıtı temsil ediyor olabilir. Sonuçta, romatoid inflamasyon T lenfosit hücrelerinin önceden yabancı antijenlere ya da enfeksiyon yapıcı mikroorganizmalara maruz kalma sırasında karşılaşılan belirleyicilerle çapraz reaksiyona giren sinovyum kaynaklı antijenlerle devamlı uyarılmasını yansıtmaktadır.

Sinovyal sıvıdaki akut inflamatuvar süreç, sinovyal dokudaki kronik inflamasyonun önüne geçmektedir. Eksüdatif sinovyal sıvı, mononükleer hücrelerden daha çok polimorfonükleer hücre içermektedir. Sinovyal sıvının eksüdasyonunu uyarmada bir dizi mekanizma rol oynamaktadır. Lokal olarak üretilen immün kompleksler, komplemanı aktive edebilmekte ve anaflatoksinler ile kemotaktik faktörler oluşturabilmektedir. Çeşitli hücrelerde kemotaktik aktivitesi olan kemokin ve sitokinlerin lokal olarak üretimi ve lökotrien B₄ gibi inflamatuvar araçlar ile kompleman aktivasyonu ürünler, nötrofilleri çekebilmektedir. Ayrıca, bu ajanların pek çoğu postkapiller venüllerin endotelial hücrelerini de dolaşan hücreleri bağlamada daha etkin duruma gelmeleri için uyurabilmektedir. Net sonuç polimorfonükleer lökositlerin sinovya bölgesine göçünde artıştır. Ek olarak, mast hücreleri tarafından üretilen ve romatoid sinoviyumu infiltre eden histamin gibi vazoaaktif araçlar da sinovyal dokuda inflamatuvar hücrelerin eksüdasyonunu kolaylaştırabilmektedir. Sonuç olarak, lokal olarak üretilen prostaglandin E₂ nin vazodilatör etkileri de inflamasyonlu bölgeye inflamatuva hücrelerin girişini kolaylaştırabilmektedir. Bir kez sinovyal sıvıya girdikten sonra polimorfonükleer lökositler reaktif oksijen metabolitlerinin ve diğer inflamatuvar araçların oluşumu ile immün kompleksleri sindirebilmekte ve bunun sonucu olarak inflamasyonlu ortama daha da katkıda bulunabilmektedir. Lokal olarak üretilen sitokin ve kemokinler de ayrıca polimorfonükleer lökositleri uyurabilmektedir. Sinovyal sıvı ve dokudaki hücreler tarafından araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarına ait ürünlerin büyük miktarlarda üretimi, inflamasyonun belirti ve bulgularını arttırmaktadır.

Kemik ve kıkırdak hasarına neden olan kesin mekanizma, tam olarak çözümlenememiştir. Sinovyal sıvı, kıkırdağı potansiyel olarak yıkabilecek bir dizi enzim içerdiği halde yıkımın çoğu inflamasyonlu sinoviyumun ya da pannusun olduğu yerde olur ve eklem kıkırdağını kaplayacak şekilde yayılır. Bu damarsal granülasyon dokusu, proliferen olan fibroblastlardan, küçük kan damarları ve çok sayıda mononükleer hücreden oluşur ve doku hasarını kolaylaştırabilecek kollajenaz ve stromelizin gibi büyük miktarda yıkıcı enzimler üretir. IL-1 ve TNF- α , kollajenaz ve diğer nötral proteazları üretmek üzere pannus hücrelerini uyararak önemli bir rol oynarlar. Bu iki sitokin ayrıca, lokal olarak kıkırdağı yıkabilecek proteolitik enzimler üretmeleri için kondrositleri de in- situ olarak aktive etmekte ve yeni matriks moleküllerinin sentezini ise inhibe etmektedir. Sonuçta, bu iki sitokin, osteoklastların lokal kemik rezorpsiyonu bölgesinde toplanmalarını aktive ederek kemiğin lokal demineralizasyonuna katkıda bulunabilmektedir. Fibroblastlar ve

makrofajlar tarafından üretilen prostaglandin E2 de kemik demineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Kemik erozyonunun son ortak yolu, muhtemelen bu bölgelerde büyük miktarlarda bulunan osteoklastların aktivasyonunu içermektedir. Sinoviyadan inflamatuvar efektör moleküllerin salınımı, RA'nın sistemik bulgularına yol açabilmektedir. Bunlar, halsizlik, yorgunluk ve yüksek serum akut faz reaktanları gibi aktif RA bulgularının çoğuna neden olan IL-1, TNF- α . ve IL-6'yı içermektedir. Bu bulguları ortaya çıkarmada TNF- α nın önemli rolü olduğu. TNF- α 'ya karşı monoklonal antikor uygulanmasını ya da RA'lı hastalara çözünebilir TNF- α reseptörü Ig'i uygulanmasını takiben belirtilerin hemen azalmasıyla vurgulanmaktadır. Ek olarak, sinovya içinde üretilen ve dolaşıma katılan immün kompleksler, hastalığın sistemik vaskülit gibi diğer özelliklerine neden olabilmektedir.

En erken olay bilinmeyen bir uyarı tarafından başlatılan ve sinovyumun döşeyici tabakasının altında makrofajların ve diğer mononükleer hücrelerin birikmesi ile karakterize olan spesifik olmayan inflamatuvar bir yanıttır. Bu hücrelerin aktivitesi, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi makrofaj kaynaklı sitokinlerin ortaya çıkmasında artış ile gösterilmektedir. Bunu takiben CD4+ hücrelerin aktivasyonu muhtemelen sinovyal dokudaki antijen sunan çeşitli hücreler tarafından gösterilen antijen özelliğindeki peptidlere yanıt olarak uyarılır. Aktive T hücreleri, inflamasyonu arttıran ve devam ettiren özellikle IFN- γ gibi sitokinleri oluşturabilme yeteneğindedir. CD154 (CD40 ligand) eksprese eden aktif T lenfositleri, poliklonal B hücre uyarılmasını ve lokal RF üretimini tetikleyebilmektedir. Sinovyumda üretilen sitokin kaskadı, sinovya kemik ve kıkırdaktaki çeşitli hücreleri kronik inflamasyonun özelliği olan doku hasarı oluşturabilecek efektör moleküller üretmek üzere aktive etmektedir. Bir inflamasyon evresinden diğerine ilerlemeyi tahmin edebilmenin bugün için bir yolu yoktur ve bir defa oluştuktan sonra her biri diğerini etkileyebilmektedir. Bu modelin önemli özellikleri şunları içermektedir: (1) bu kronik hastalıkta belli başlı patolojik olaylar zaman içinde değişim gösterir; (2) bir basamaktan diğerine ilerlemek için gereken zaman farklı hastalar ve durumlarda farklı olabilir, bir kez oluşunca eş zamanlı olarak devam edebilirle;. (3) her hastada oluşan esas patolojik olaylar farklı zamanlarda değişkenlik gösterebilir; ve (4) süreç, ard arda gelen olayların inflamasyonun ilerleyici biçimde artışını uyarmasının yanında kronik ve tekrarlayıcıdır. Bu özellikler uygun tedavi açısından önem arz etmektedir (19).

2.1.4. Klinik Bulgular

Başlangıç RA tipik bir kronik poliartrittir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde, sinsi biçimde halsizlik, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük ve belirgin sinovit görünümü ortaya çıkana kadar hafif kas-iskelet sistemi belirtileri olur. Bu prodrom dönemi, haftalar ya da aylarca devam edebilir ve tanıyı güçleştirebilir. Spesifik belirtiler, genellikle tedricen ve özellikle eller, el bilekleri, dizler ve ayaklar olmak üzere birkaç eklem simetrik bir şekilde tutulduğunda ortaya çıkar. Bireylerin yaklaşık % 10'unda sıklıkla ateş, lenfadenopati ve splenomegaliyi içeren yapısal belirtilerin eşlik ettiği hızlı poliartrit gelişimi ile akut başlangıç oluşur. Başlangıçta, hastaların yaklaşık üçte birinde belirtiler bir ya da birkaç eklem ile sınırlı olabilir. Çok az sayıda hastada asimetric tutulum gözlenirse de, simetrik tutulum çok daha tipiktir (19).

Eklem Hastalığının Belirti ve Bulguları

Başlangıçta eklemlerde hafif ağrı, şişlik ve hassasiyet olabilir. Etkilenen eklemlerde hareket ile artan ağrı, yerleşmiş RA'nın en sık görülen bulgusudur. Yaygın tutukluk sıkıdır ve sıklıkla hareketsizlik dönemlerinden sonra en fazladır. Bir saatten fazla süren sabah sertliği, inflamatuvar artrit neredeyse hiç değişmeyen belirtisidir ve inflamatuvar olmayan çeşitli eklem hastalıklarından ayırmada kullanılabilir. Ancak önemli bir nokta, sabah sertliğinin varlığı kronik inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan artritleri birbirinden ayırmayabilir, çünkü ikincisinde de sabah sertliği bulunabilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda halsizlik, kolay yorulma, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yapısal belirtilere rastlanmaktadır. Ateş, 40°C'ye kadar yükselirse de ara sıra 38°C üzerine çıkması nadirdir ve enfeksiyon gibi araya giren bir sorunu düşündürür.

Klinik olarak sinovyal inflamasyon şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına yol açar. Muayenede sıcaklık, sıklıkla özellikle diz gibi büyük eklemlerde belirgindir ama eritem nadirdir. Ağrı, sıklıkla bol miktarda ağrı lifleri bulunan ve gerilmeye ya da şişmeye belirgin şekilde duyarlı olan eklem kapsülünden köken alır. Eklem şişmesi, sinovyal sıvı birikiminden, sinovyal hipertrofidan ve eklem kapsülünün kalınlaşmasından kaynaklanmaktadır. Başlangıçta ağrı hareketi kısıtlamaktadır. İnflamasyonlu eklem, eklem hacmini arttırabilmek ve kapsül gerginliğini en aza indirmek için sıklıkla fleksiyonda tutulur. Daha sonra, fibröz ya da kemik ankilozları veya yumuşak doku kontraktürleri sabit deformitelere yol açmaktadır.

İnflamasyon, herhangi bir diartrodiyal eklemi etkileyebilse de, RA sıklıkla proksimal interfalangeal (PIF) ve metakarpofalangeal (MKF) eklemler gibi spesifik eklemleri tipik olarak tutar ve simetrik artrite neden olur. Distlal interfalangeal (DIF) eklemler nadiren tutulurlar. Bilek eklemlerinin sinoviti RA'nın neredeyse değişmez bir özelliğidir ve hareket kısıtlılığına, deformite ve median sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. Dirsek eklemi sinoviti sıklıkla hastalığın erken döneminde gelişebilen fleksiyon kontraktürlerine yol açar. Diz eklemi, sinovyal hipertrofi, kronik efüzyon ve sıklıkla ligaman gevşekliğinin görüldüğü en sık tutulan eklemlerden biridir. Dizin arkasındaki ağrı ve şişlik, inflamasyonlu sinovyumun popliteal aralığa doğru genişlemesi nedeniyle olabilir (Baker kisti). Ayağın ön kısmı, ayak bilekleri ve subtalar eklemlerdeki artrit, hareket ile artan ciddi ağrıya ve bir dizi deformiteye neden olabilir. Aksiyal tutulum sıklıkla üst servikal omurga ile sınırlıdır. Lomber omurganın tutulumu görülmez ve alt bölgelerdeki ağrı, romatoid inflamasyona bağlı değildir. Seyrek olarak, üst servikal omurganın sinovyum ve bursalarındaki inflamasyon atlantoaksiyal subluksasyona yol açar. Bu, sıklıkla oksiputta ağrı olarak ortaya çıkar ama nadir durumlarda omurganın kompresyonuna da yol açabilir.

Sürekli inflamasyon ile bir dizi karakteristik eklem değişiklikleri gelişir. Bunlar yumuşak doku destek yapılarının gevşekliği; ligamanların, tendonların ve eklem kapsülünün zayıflığı ya da hasarı; kırıkta yıkımı; kas dengesizliği; ve etkilenen eklemlerin kullanılmasıyla ilişkili zıt olmayan fizik kuvvetler gibi bir dizi patolojik olaya bağlı olabilir. Eldeki karakteristik değişiklikler şunlardır: (1) sıklıkla proksimal falankların palmar subluksasyonu ile beraber parmaklarda ulnar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon ("Z" deformitesi); (2) DIF eklemlerinin kompanse edici fleksiyonu ile beraber PIF eklemlerinin aşırı ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi); (3) PIF eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve DIF eklemlerinin ekstansiyonu (boutonniere deformitesi), ve (4) birinci interfalangeal eklemi hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklemi fleksiyonu sonucunda baş parmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybı. Ayakta görülebilen tipik eklem değişiklikleri; ayağın arkasının eversiyonu (subtalar eklem), metatarsal başların plantar subluksasyonu, ayak önünün genişlemesi, halluks valgus ve parmakların lateral deviasyonu ile dorsal subluksasyonudur (19).

Eklemler Dışı Bulgular

RA, çeşitli eklemler dışı bulguları olan sistemik bir hastalıktır. Bunlar sıklıkla görülse de hepsinin klinik önemi yoktur. Ancak, ara sıra hastalık aktivitesinin esas kanıtı ve morbidite kaynağı olabilirler ve tek başlarına tedavi gerektirebilirler. Kural olarak, bu bulgular, immünglobulin G'nin Fc komponentine karşı daha yüksek titrede otoantikörleri olan bireylerde meydana gelmektedir.

Romatoid nodüller, RA'lı bireylerin %20 ile 30'unda meydana gelir. Genellikle eklemler çevresi yapılarında, ekstansör yüzeylerde ya da mekanik basınca maruz kalan diğer bölgelerde bulunurlar ancak plevra ve meninkler gibi başka herhangi bir bölgede de gelişebilirler. Sık görülen yerler olekranon bursa, proksimal ulna, aşil tendonu ve oksiputtur. Nodüller, büyüklük ve içerik açısından farklılık gösterir ve nadiren belirti verirler ama seyrek olarak travma nedeniyle tahrip olabilir ya da enfekte olabilirler. Hemen her zaman değişmez bir şekilde serumda RF(+) olan bireylerde bulunurlar. Histolojik olarak romatoid nodüller kollajen fibrilleri, kollajen olmayan filamentleri ve hücre kalıntıları içeren bir merkezi nekrotik materyal kısmından; HLA-DR antijenlerini ekspres eden palizad oluşturan makrofajları içeren orta katmandan; ve granülasyon dokusu içeren dış katmandan oluşurlar. Erken nodüllerin incelenmesi, başlangıçtaki olayın fokal vaskülit olabileceğini düşündürmektedir. Bazı hastalarda metotreksat ile tedavi, nodül sayısını dramatik olarak arttırabilmektedir.

Klinik olarak güçsüzlük ve iskelet kasında atrofi sık görülür. Kas atrofisi, RA başladıktan sonra haftalar içinde ortaya çıkabilir ve genellikle tutulan eklemlerin çevresindeki kas yapılarında belirgindir. Kas biyopsisinde, mononükleer hücre infiltrasyonu ile beraber ya da tek başına tip II lif atrofisi veya kas lifi nekrozu gözlenir.

Romatoid vaskülit, şiddetli RA'sı ve yüksek dolaşan RF titreleri olan hastalarda görülür ve hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilir. Romatoid vaskülit, Afrika kökenli Amerikalılarda çok nadirdir. Romatoid vaskülit, en agresif formunda, polinöropati ve mononöritis multiplekse, deri ülserasyonu ve nekrozuna, parmak uçlarında gangrene ve visserada infarkta neden olabilir. Böylesi yaygın vaskülit çok nadir olsa da daha sınırlı formlar özellikle yüksek RF titresine sahip beyazlarda hiç de seyrek değildir. Hafif distal duyuşal nöropati ya da mononöritis multipleks olarak ortaya çıkan nörovasküler hastalık, vaskülitin tek belirtisi olabilir. Kütanöz vaskülit, genellikle tırnak yataklarında, tırnak katlantılarında ve parmak uçlarındaki yumuşak dokuda küçük kahverengi leke kümeleri

şeklinde başlar, özellikle alt ekstremitede, daha büyük iskemik ülserler gelişebilir. Akciğerler, kalın barsak, karaciğer, dalak, pankreas, lenf nodları ve testislerin vaskülitik tutulumunun yanı sıra romatoid vaskülitte ikincil miyokard infarktüsü de bildirilmiştir. Renal vaskülit nadir görülür.

Sıklıkla erkeklerde gözlenen *plöropulmoner bulgular*, plevral hastalığı, interstisyel fibrozisi, plevropulmoner nodülleri, pnömoniye ve arteriti içerir. Plörite ait kanıtlar, sıklıkla otopside saptanır ancak yaşam sırasında semptomatik hastalık nadirdir. Plevra sıvısı, tipik olarak, enfeksiyon olmadığı halde çok düşük düzeylerde glukoz içerir. Serum düzeyine göre plevra sıvısı komplemanı da total protein konsantrasyonu ile ilişkilendirildiğinde düşük olarak saptanır. Pulmoner fibrozis akciğerlerin difüzyon kapasitesinde bozulmaya neden olabilir. Pulmoner nodüller, tek başlarına ya da küme halinde görülebilir. Pnömokonyozu olan bireylerde ortaya çıktıklarında diffuz nodüler fibrotik bir süreç (Caplan sendromu) ortaya çıkabilir. Belli durumlarda pulmoner nodüller kavite oluşturur ve pnömotoraks ile bronkopulmoner fistüllere yol açabilirler. Nadiren, pulmoner damarların obliterasyonuna ikincil olarak pulmoner hipertansiyon oluşur. Plöropulmoner hastalığa ek olarak, krikoaritenoid artrit ya da larinks nodüllerine bağlı olarak üst solunum yolu tıkanması gelişebilir.

Romatoid sürece bağlı olan belirgin kalp hastalığı klinik olarak nadirdir ama olguların %50'sinde otopside asemptomatik perikardit kanıtları bulunmuştur. Perikard sıvısında düşük glukoz düzeyi vardır ve sıklıkla plevral efüzyon ile ilişkilidir. Perikardit genellikle asemptomatik olsa da, nadir durumlarda tamponattan ölüm meydana gelmektedir. Ayrıca, kronik konstrüktif perikardit de meydana gelebilir.

Vaskülit periferik nöropatiye neden olabilse de RA doğrudan santral sinir sistemini etkilemez. *Nörolojik bulgular* atlantoaksiyal ya da servikal omurga subluksasyonlarından da kaynaklanabilmektedir. Proliferatif sinovite ya da eklem deformatelerine ikincil gelişen sinir sıkışması median, ulnar, radyal (interosseöz dal) veya anterior tibial sinirlerde nöropatilere neden olabilir.

Romatoid süreç, hastaların %1 'inden azında gözü tutar. Etkilenen bireylerde, sıklıkla uzun süreli hastalık ve nodüller vardır. İki temel bulgu; genellikle hafif ve geçici olan episklerit ve gözün daha derin tabakalarını tutan ve daha ciddi bir inflamatuvar durum olan sklerittir. Histolojik olarak lezyon romatoid nodüle benzer ve göz küresinin incelmesine ve

perforasyonuna (skleromalasia perforans) neden olur. RA'lı hastaların %15 ile %20'sinde keratokonjunktivitis sikka ile beraber Sjögren sendromu gelişebilir.

Felty sendromu kronik RA, splenomegali, nötropeni ve nadir durumlarda anemi ve trombositopeniden ibarettir. Uzun süreli hastalığı olanlarda sıktır. Bu hastalarda, sıklıkla yüksek RF titreleri, deri altı nodüller ve sistemik romatoid hastalığın diğer bulguları olur. Felty sendromu Afrika kökenli Amerikalılarda çok nadirdir. Eklem inflamasyonu geriledikten sonra gelişebilir. Dolaşan immün kompleksler sıklıkla bulunur ve kompleman tüketimine ait bulgular görülebilir. Lökopeni, mikrolitredeki polimorfonükleer lökosit sayımlarının <1500 ve bazen < 1000 hücrenin olduğu seçici nötropenidir. Kemik iliği incelemesinde, genellikle olgun nötrofillerde azalma ile beraber orta derecede hiperselülarite saptanır. Ancak kemik iliği normal, hiperaktif ya da hipoaktif olabilir ve olgunlaşma duraklaması görülebilir. Hipersplenizim, lökopeninin nedenlerinden birisi olarak belirtilmiştir ama splenomegali değişmez biçimde bulunur ve splenektomi her zaman bozukluğu düzeltmez. Granülositlere karşı antikorların neden olduğu bu hücrelerin aşırı marjinalasyonu, kompleman aktivasyonu ya da immün komplekslerin bağlanması, granülositopeniye katkıda bulunabilmektedir. Felty sendromu olan hastalarda, nötropeni ile ilişkili olarak enfeksiyonlar artmıştır. Enfeksiyona artmış yatkınlığın nedeni, azalmış hücre sayısının yanı sıra polimorfonükleer lökositlerdeki işlev bozukluğudur.

Romatoid tutulumda ikincil *osteoporoz* sık görülür ve glukokortikoid tedavi ile şiddetlenebilir. Glukokortikoid tedavisi, düşük dozlarda kullanılsa dahi özellikle tedavinin erken dönemlerinde kemik kütlelerinde önemli azalmaya yol açabilir. RA'daki osteopeni, hem jukstaartiküler kemiklerde hem de etkilenen eklemlerden uzakta olan uzun kemiklerde görülür. RA, ortalama kemik kütlelerinde hafif düzeyde azalma ve kırık riskinde orta derecede artış ile ilişkilidir. Kemik kütlesi, özellikle hastalığın seyrinin erken döneminde, fonksiyonel kısıtlılık ve aktif inflamasyondan olumsuz biçimde etkileniyor gibi görünmektedir (19).

Yaşlılarda RA

RA insidansı 60 yaşından sonra artmaya devam eder. İleri yaşlarda başlayan RA'nın daha süregelen hastalık aktivitesi, daha fazla radyolojik bozulma, daha sık sistemik tutulum ve daha hızlı fonksiyonel kayıp ile kendini göstermesi sonucunda daha kötü prognozlu olabileceği düşünülmüştür. Agresif hastalık, büyük oranda RF düzeyleri yüksek olan

hastalara sınırlıdır. Aksine, yüksek RF düzeyleri olmayan seronegatif RA'lı yaşlı hastalarda genellikle daha az şiddetli ve kendini kısıtlayan hastalık oluşabilir (19).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

RA tanısı için hiç bir test spesifik değildir. Ancak IgG'nin Fc kısmı ile reaksiyona giren otoantikolar olan RF'ler, hastalığı olan erişkinlerin üçte ikisinden fazlasında bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan testlerle büyük oranda IgM RF'leri saptanmaktadır. RF'nin varlığı, RA için spesifik değildir. RF, sağlıklı kişilerin %5'inde bulunur. Genel popülasyonda RF'nin sıklığı yaş ile artar ve 65 yaşın üzerindeki kişilerin %10 ile %20'sinde test pozitifdir. Ek olarak, RA'nın yanı sıra bazı durumlar RF varlığı ile ilişkilidir. Bunlar; sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibrozis, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, tüberküloz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, visseral leishmaniasis, schistosomiasis ve sıtmadır. Ayrıca, RF normal bireylerde aşılardan ya da transfüzyondan sonra görülebilir ve aynı zamanda RA'lı bireylerin akrabalarında da bulunabilir (19).

RF varlığının RA tanısını belirlemedeki prediktif değeri düşük olduğu için RF pozitifliği RA tanısını koydurtmaz ve hastalık aktivitesi RF ile izlenmez (19,25). RF testi pozitif olan özel olarak seçilmemiş hastaların üçte birinden daha azında RA olduğu bulunacaktır. Bu nedenle, RF testi bir tarama işlemi olarak kullanışlı değildir. RF, nodüleri ve vaskülitli olan hastalarda değişmez bir bulgudur, özet olarak, klinik olarak şüphelenilen bireylerde tanıyı doğrulamak için RF varlığını araştırmaya yönelik test yapılabilir ve eğer yüksek titrelerde bulunursa, şiddetli sistemik hastalık riski altında olan hastaları belirlemede yardımcı olabilir.

RA'lı hastalarda; filaggrin, sitrullin, kalpastatin, splicesome komponentlerine (RA-33) ve bilinmeyen bir antijen olan Sa'ya karşı antikorlar gibi diğer otoantikolar bulunabilir. Bunlardan bazıları hastalık sürecinde RFden önce erken dönemde ortaya çıktıkları için ya da agresif hastalıkla ilişkili oldukları için tanıda yararlı olabilir (19).

Antikeratin antikoru ve antiperinükleer faktörün de bulunduğu antiflaggrin antikorları ailesinin bir üyesi olan anti-CCP, RA' nın başlangıç döneminde (ilk semptomlardan 3-6 ay sonra) hastaların %50-60' ında bulunur. Anti-CCP, artit başlamadan

yıllar önce serumda tespit edilebilir (26). Anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de %68-75 olduğu bildirilmiştir (27).

Çeşitli çalışmalarda anti-CCP pozitif erken RA hastalarında negatif olanlara göre daha fazla eroziv hastalığın geliştiği gösterilmiştir (28,29). Ayrıca anti-CCP pozitif hastalarda negatif olanlara göre önemli derecede daha fazla radyolojik hasar ortaya çıktığı gösterilmiştir. Schellekens ve arkadaşları 2 yıllık takip sonunda anti-CCP pozitif RA hastalarında eroziv hastalık için pozitif prediktif değeri %91 olarak hesaplamıştır (30).

Normokrom normositer anemi, aktif RA'da sıklıkla görülür. Etkin olmayan eritropoezi yansıttığı düşünülmektedir; kemik iliğinde bol demir depoları saptanır. Genel olarak anemi ve trombositoz, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Beyaz küre sayımı genellikle normaldir ama hafif bir lökositoz bulunabilir. Lökopeni bazen tam bir Felty sendromu tablosu olmadan görülebilmektedir. Eozinofili, genellikle şiddetli sistemik hastalığı yansıtır.

Aktif RA'lı hastaların tamamına yakınında ESH artmıştır. Seruloplazmin ve CRP gibi çeşitli akut faz reaktanlarının düzeyleri de yükselmiştir ve genellikle bu artışlar hastalık aktivitesi ve ilerleyici eklem hasarı olasılığı ile bağlantılıdır.

Sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit varlığını doğrular ancak bulgulardan hiçbiri spesifik değildir. Sinovyal sıvının vizkozitesi sıklıkla azalır, protein içeriği artar, glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır ve sıvı bulanık görünümündedir. Beyaz küre sayısı 5 ve 50.000/mikroL arasında değişir, polimorfonükleer lökositler baskındır. Sinovyal sıvıda %75'ten fazlası polimorfonükleer lökositler olmak üzere >2000/mikroL beyaz küre sayımı inflamatuvar artrit için yüksek derecede karakteristiktir, ancak RA için tanıkoydurucu değildir. Sinovyal sıvıda total hemolitik kompleman, C3 ve C4, klasik kompleman yolunun lokal olarak üretilen immün komplekslerle aktivasyonu sonucu total protein konsantrasyonuna göre belirgin şekilde azalmıştır (19).

Radyolojik Değerlendirme Ultrasonografi tekniği, hastalığın erken döneminde, eklemlerdeki sinoviti görüntüledikleri için yararlıdır. Hastalığın erken evresinde ultrasonografi daha küçük eklemlerin erozyonlarını tespit etmek için de faydalı olabilir. Deneyimli ve tecrübeli ultrasonografi uzmanları tarafından, klinik olarak teşhis edilemeyen sinovitlerin ultrason ve Doppler ile görüntülenebildiği iddia edilmektedir. Bu alanda daha fazla araştırmalar gerekmektedir.

Hastalığın erken dönemlerinde, tutulan eklem grafileri tanı koymada genellikle yardımcı değildir. Aslında grafiler, yumuşak doku şişliği ve eklem efüzyonu olmak üzere yalnızca fizik muayenede belirgin olan bulguları gösterirler. Hastalık ilerledikçe, anormallikler daha belirgin hale gelir ama radyografik bulgulardan hiçbiri RA için tanı koydurucu değildir. Ancak tanı, simetrik tutulumu da içeren tipik bozukluk bulguları ile desteklenir. Jukstaartiküler osteopeni hastalığın başlangıcından sonraki haftalar içinde belirgin hale gelebilir. Eklem kıkırdağı kaybı ve kemik erozyonları, aylar süren devamlı aktiviteden sonra gelişir. Radyolojinin esas önemi, özellikle temel ilaç tedavisi veya cerrahi girişimin etkilerini takip sırasında, hastalığın oluşturduğu kıkırdak yıkımı ve kemik erozyonu düzeyini saptamasıdır. ^{99m}Tc bisfosfonat kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer kemik ve eklem görüntüleme teknikleri, standart radyoloji ile belirgin olmayan erken inflamatuvar değişiklikleri belirleyebilir ama RA'lı hastaların rutin değerlendirmesinde nadiren gereklidir (19).

2.1.6. Klinik Gidiş Ve Prognoz

RA'nın seyri oldukça değişkendir ve her bir hasta için tahmin yapmak güçtür. Pek çok hastada değişik derecelerde eklem bozuklukları ve fonksiyonel kısıtlılığın eşlik ettiği sürekli ama dalgalı seyirli hastalık aktivitesi görülmektedir. 10 ile 12 yıl sonra hastaların %20'sinden azında hiç eklem bozukluğu veya sakatlık bulgusu gözlenmez. 10 yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde iş görememe durumu olacaktır. Bazı özellikler, daha fazla eklem bozukluğu ya da sakatlık gelişmesi olasılığına yol açmaktadır. Bunlar; 20'den fazla eklemden inflamasyon olması, belirgin şekilde yükselmiş ESH, radyolojik kemik erozyonunun bulguları, romatoid nodüllerin varlığı, yüksek serum RF düzeyleri, fonksiyonel kısıtlılık varlığı, sürekli inflamasyon, ileri yaşta başlangıç, komorbid durumların varlığı, düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyi, HLA-DRB 1*0401 ya da -DRB 1*0404 varlığıdır. Bunlardan birinin ya da daha fazlasının bulunması, büyük olasılıkla ilerleyici eklem bozuklukları ve sakatlık ile birlikte daha agresif hastalığın varlığını göstermektedir. İş görme yetersizliğinin en iyi göstergeleri, ESH'nin sürekli yüksekliği, sakatlık ve uzun süreli takiplerde ağrıdır. Bunların bulunmadığı hastalarda, eklem bozukluklarına ve sakatlığa daha yavaş giden bir hastalık olur. Hastalığın başlangıç şeklinden sakatlık gelişimini tahmin etmek güçtür. RA'lı hastaların yaklaşık %15'inde, ciddi bir sakatlık olmadan iyileşen kısa süreli inflamatuvar bir süreç olmaktadır. Bu bireyler,

daha önce bahsedilen ve daha agresif hastalık ile ilişkili olan özellikleri taşımama eğilimindedirler.

RA'lı hastalarda birkaç özelliğin prognostik önemi var gibi görünmektedir. Hastalık aktivitesindeki iyileşmelerin ilk yıl içinde olma olasılığı çok yüksektir. Beyaz kadınlarda erkeklere göre sinovit daha ısrarlı ve hastalık daha ilerleyici eroziv tarzda olma eğilimindedir. İlk değerlendirmede deri altı nodülleri ya da radyolojik kemik erozyonunun kanıtı olan bireylerin yanı sıra yüksek titrede RF, CRP ve haptoglobulin düzeyleri ile gelen hastalar daha kötü prognoza sahiptir. Bir yıldan fazla süren uzamış hastalık aktivitesi kötü bir sonuç göstergesidir ve akut faz reaktanlarının sürekli yüksekliği radyolojik ilerleme ile güçlü olarak korelasyon göstermektedir. İnflamasyonlu eklemlerin büyük bir kısmı 2 yıl içinde erozyon belirtileri gösterirken, erozyonların daha sonraki seyri büyük oranda değişkendir; ancak genel olarak, radyolojik hasar RA'lı hastalarda sabit bir hızda ilerlemektedir. Ayak eklemleri el eklemlerinden daha sık olarak etkilenirler. Zaman içinde ilerleyici eklem hasarı hızındaki azalmaya rağmen, en hızlı fonksiyonel kayıp hastalığın ilk iki yılı içinde olur ancak hastalığın erken dönemlerinde gelişen fonksiyonel kısıtlılık aynı hızla kötüleşmeye devam eder.

RA'lı hastaların ortalama yaşam beklentisi 3 ile 7 yıl kadar azalmıştır. Mortalite oranındaki 2,5 katlık artışa RA'nın kendisi %15 ile %30 oranında katkıda bulunmaktadır. Artmış mortalite oranı, daha şiddetli eklem hastalığı olan bireylerle sınırlı gibi görünmektedir ve büyük oranda enfeksiyon ve gastrointestinal kanamaya bağlıdır. Bu bireylerde görülen artmış mortalite oranına ilaç tedavisi de katkıda bulunabilmektedir. Erken ölüm ile korelasyon gösteren faktörler sakatlık, hastalık süresi ve şiddeti, glukokortikoid kullanımı, başlangıç yaşı ve düşük sosyoekonomik durum ya da eğitim durumudur (19).

2.1.7. Tanı

Hastalığın başlangıcından tanıya kadar olan gecikme süresi ortalama 9 aydır. Bu, sıklıkla başlangıç semptomlarının nonspesifik olması ile ilişkilidir. RA tanısı, hastalığı tipik biçimde oluşmuş bireylerde kolaylıkla konmaktadır. Hastalık, hastaların büyük çoğunluğunda karakteristik klinik özelliklerini başlangıçtan sonraki 1 ile 2 yıl içinde kazanır. Hem alt hem üst ekstremitelerde küçük ve büyük eklemleri tutan ve servikal omurga dışında omurgayı tutmayan tipik bilateral simetrik inflamatuvar poliartrit tanıda yardımcıdır. Hastalığın inflamatuvar doğasını yansıtan sabah sertliği gibi yapısal özellikler

tanıyı destekler. Deri altı nodülün görülmesi yararlı bir tanısal özelliktir. Ek olarak, RF, sinovyal sıvıda polimorfonükleer lökosit artışı, radyolojik olarak jukstaartiküler kemik demineralizasyonu ve tutulan eklemlerde erozyonların saptanması tanıyı doğrulamada yardımcıdır.

Tanı konulması, hastalığın erken dönemlerinde yalnızca yapısal belirtiler veya intermitan artraljiler olduğu ya da artrit asimetrik dağılım gösterdiği durumlarda nispeten daha zordur. Tanı konmadan önce bir gözlem dönemi gerekebilir. Tam bir RA tanısı, esas olarak karakteristik klinik özelliklere ve diğer inflamatuvar bozuklukların dışlanmasına dayanır. Yalnızca RF pozitifliği ya da yüksek ESH, eklem ağrıları olan özellikle yaşlı bir kişide tek başına RA kanıtı olarak kullanılmamalıdır.

1987'de American College of Rheumatology (ACR), RA'nın sınıflandırılması için yeniden gözden geçirilmiş kriterleri yayınladı. Bu kriterler, RA dışı bir romatizmal hastalığı olan kontrol bireyler ile karşılaştırıldığında RA için %91-94'lük bir duyarlılık ve %89 özgüllük göstermektedirler. Bu kriterler, epidemiyolojik amaçlarla hastalığın sınıflandırılması için geliştirilmiş olsa da tanı koymak için yol gösterici olarak kullanılabilirler. Özellikle hastalığın erken evrelerinde bu kriterlerin tam karşılanmaması tanıyı dışlamaz. Ayrıca, erken artrit dönemindeki hastalarda kriterler daha sonra ısrarlı, sakatlığa yol açan ya da erozif hastalık gelişecekler ile gelişmeyecekler arasında etkin olarak bir ayırım yapamaz (19).

1987'de Gözden Geçirilmiş RA Sınıflandırma Kriterleri

1. Sınıflandırma Rehberi

a. Yedi kriterden dördü bir hastayı RA'lı olarak kabul etmek için gereklidir.

b. İki ya da daha fazla klinik tanısı olan hastalar hariç tutulmamalıdır.

2. Kriterler

a. Sabah sertliği: Tam olarak iyileşmeden önce eklem içi ve çevresinde 1 saat süren sabah sertliği.

b. Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit: En az üç eklem bölgesinde eşzamanlı olarak hekim tarafından gözlenen, sadece kemik aşırı büyümesi değil yumuşak doku şişliği veya eklem efüzyonu bulunması. Muhtemel 14 eklem; sağ ya da sol PIF, MKF el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF eklemler.

c.El eklemlerinde artrit: El bileği, MKF veya PIF eklemlerinde artrit.

ç.Simetrik artrit: Vücudun her iki tarafındaki aynı eklem bölgelerinin eşzamanlı tutulumu.

d.Romatoid nodüller: Kemik çıkıntılar, ekstansör yüzeyler veya eklem komşu bölgelerde hekim tarafından gözlenen subkütan nodüller.

e.Serumda RF: Normal kontrol bireylerinin %5'inden daha azında pozitif olarak saptanan, herhangi bir metodla anormal yüksek düzeyde serum RF varlığının gösterilmesi.

f.Radyografik değişiklikler: El ve el bileklerinin posteroanterior grafiğinde, tutulan eklemler ya da çok yakın komşuluklarında erozyonlar veya açık biçimde gözlenen kemik dekalsifikasyonunu mutlaka içeren RA'ya ait tipik değişikliklerin bulunması.

Not: a-d kriterleri en az 6 haftadır olmalı ve b-e kriterleri mutlaka hekim tarafından gözlenmelidir (31).

ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

Bu kriterler bir klasifikasyon kriteridir, eroziv ve kalıcı risk taşıyan hastaları birbirinden ayırır (32).

Tablo 1: ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

Kesin RA	≥ 6 skor Tipik erozyon varlığı Uzun süreli hastalık ve geçmişteki kriterlerin RA tanımına uygunluğu	
Öncelikle 2 zorunlu kriter	1-En az bir eklemde klinik olarak aktif sinovit bulguları 2-Sinoviti açıklayan başka hastalığın olmaması	
1-Eklem tutulumu (0-5)	1 büyük eklem 2-10 arası büyük eklem 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil) 4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya değil) >10 eklem (en az bir küçük eklem)	0 1 2 3 5
2-Seroloji (0-3)	Negatif RF veya negatif ACPA Düşük pozitif RF veya Düşük pozitif ACPA Yüksek pozitif RF veya Yüksek pozitif ACPA	0 2 3
3-Akut faz reaktanları (0-1)	Normal ESH veya normal CRP Anormal ESH veya anormal CRP	0 1
4-Semptom süresi (0-1)	< 6 hafta ≥ 6 hafta	0 1

2.1.8. Tedavi

Genel Prensipler:

RA tedavisinin hedefleri (1) ağrının düzelmesi (2) inflamasyonun azalması (3) eklem yapılarının korunması (4) fonksiyonların korunması ve (5) sistemik tutulumun kontrol edilmesidir. RA'nın etyolojisi bilinmediği için patogenez tam olarak açığa çıkarılamamıştır ve tedavide kullanılan ilaçların pek çoğunun etki mekanizması kesin değildir ve tedavi büyük oranda ampirik kalmaktadır. Tedavi edici girişimlerin hiç birisi iyileştirici değildir, bu nedenle hepsi, hastalığın belirti ve bulgularını rahatlatmaya yönelik palyatif tedaviler olarak görülmelidir. Uygulanan çeşitli tedaviler, semptomları iyileştirmek ve eklem yapılarında ilerleyici hasarı önlemek umuduyla inflamatuvar ya da immünolojik sürecin nonspesifik olarak baskılanmasına yöneliktir.

RA'lı hastalarda fonksiyonel olduğu kadar psikolojik bozukluklar da olduğundan, tedavide çeşitli sorunlarla başa çıkmaya yönelik, disiplinlerarası yaklaşım gerekmektedir. RA'nın belirtilerini hafifletmede birçok fizik tedavi yöntemi yardımcı olabilmektedir. Dinlenme, semptomları hafifletir ve tüm tedavi programının önemli bir ögesidir. Ayrıca, inflamasyonlu eklemlerin istenmeyen hareketlerini azaltmak için cihazlama yardımcıdır. Eklem inflamasyonunu arttırmadan kas kuvveti ve eklem hareketliliğini korumaya yönelik egzersizler de tedavi programının önemli bir parçasıdır. Çeşitli ortotik ve yardımcı cihazlar, deformiteli eklemleri destekleyerek ve düzelterek ağrıyı azaltma ve fonksiyonları iyileştirmeye katkıda bulunabilmektedirler. Hastalığa yakalananları hastalığın potansiyel etkilerinden haberdar etmek ve eklemler üzerine binen yükü azaltıp kişisel tatmini arttırmak amacıyla yaşam tarzına uygun düzenlemeleri yapabilmek için hasta ve ailesinin eğitimi tedavi planının önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

RA'nın tıbbi tedavisi, beş genel yaklaşımı içermektedir. Birincisi lokal inflamatuvar sürecin belirti ve bulgularını kontrol etmek için aspirin ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) ve basit analjeziklerin kullanımınıdır. Bu ajanlar belirti ve bulguları hafifletmede hızlı etkilidirler ama hastalığın ilerlemesi üzerinde çok az etki gösterirler. Son zamanlarda siklooksijenazın (Cox) inflamasyonlu bölgelerde artmış etkinliğe sahip izoformunun (Cox-2) spesifik inhibitörleri geliştirilmiştir. Cox-2- spesifik inhibitörlerinin (CSİ) Cox'un her iki izoformunu da inhibe eden klasik NSAİİ'ler kadar etkili oldukları ama önemli derecede daha az gastroduodenal ülserasyona neden oldukları gösterilmiştir. İkincisi, düşük doz oral glukokortikoidlerin kullanımını kapsamaktadır.

Düşük doz glukokortikoidler, inflamasyonun belirti ve bulgularını baskılamak için yaygın olarak kullanılmaktalarsa da son kanıtlar kemik erozyonlarının gelişim ve ilerlemesini de gerilettikleri yönündedir. Sistemik tıbbi tedavinin inflamasyonu azaltmayı başaramadığı durumlarda eklem içi glukokortikoidler sıklıkla geçici semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Üçüncü grupta, hastalığı değiştiren ya da yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar olarak sınıflandırılan çeşitli ajanlar bulunmaktadır. Bu ajanlar, uygulandıkları hastalarda yükselmiş akut faz reaktanları düzeyini azaltma yeteneğine sahiptir ve bu nedenle RA'nın inflamatuvar ögesini ve buna bağlı yıkıcı kapasitesini değiştirebildikleri düşünülmektedir. Son zamanlarda, hastalığı değiştirebilen antiromatizmal ilaç (DMARD) kombinasyonlarının RA'nın belirti ve bulgularını kontrol etmede ümit verici oldukları gösterilmiştir. Dördüncü bir ajan grubu, RA'nın belirti ve bulguları üzerinde büyük etkisi olduğu gösterilmiş olan TNF- α 'yı nötralize eden ilaçlardır. Beşinci ilaç grubu, bazı hastalarda hastalık sürecini iyileştirdikleri gösterilmiş olan immünosüpresif ve sitotoksik ilaçlardır. RA'nın belirti ve bulgularını kontrol etmek için ek yaklaşımlar da kullanılmaktadır. Ette bulunan omega-6 esansiyel yağ asitleri yerine belirli balık yağlarında bulunan omega-3 yağ asidi olan eikozapentaenoik asitin diyetel takviyesinin de RA'lı hastaların bulgularında düzelleme yaptığı gösterilmiştir. RA tedavisinde; diyetler, bitki ve hayvan ekstraktları, aşular, hormonlar ve çeşitli topikal preparatlar gibi bir dizi geleneksel olmayan yaklaşımın etkili olduğu iddia edilmiştir. Bunlardan çoğunun maliyeti yüksektir ve çoğunun etkinliği de gösterilememiştir.

İlaçlar

Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar RA'yı tedavi etmek için aspirinin yanında pek çok NSAİİ'ler bulunmaktadır. Bu ilaçların Cox enzimlerinin aktivitesini ve böylece prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan üretimini önleme kapasitesinin sonucu olarak analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik özellikleri vardır. Ek olarak, bunlar başka antiinflamatuvar etkiler de gösterebilirler. Bu ajanların hepsinin geniş bir toksik yan etki spektrumu bulunmaktadır. Gastrik irritasyon, azotemi, trombosit fonksiyon bozukluğu ve allerjik rinit ile astımın alevlenmesi gibi bazıları siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkiliyken kızarıklık, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve kemik iliği baskılanması gibi çeşitli yan etkiler ilişkili olmayabilir. RA tedavisinde, NSAİİ'lerin hiçbirinin aspirinden daha etkin olduğu gösterilememiştir. Ancak, bu ilaçlar daha düşük bir gastrointestinal intoleransa sahiptirler. Yeni NSAİİ'lerin hiçbiri var olan diğer ilaçların

ötesinde önemli tedavi avantajına sahip gibi görünmemektedir. Ayrıca, bu yeni ajanlardan hiçbirinin diğerleri üzerinde toksik özelliklerin sıklığı ve şiddeti açısından belirgin bir avantajı yoktur. Son kanıtlar iki ayrı enzim olan Cox-1 ve 2'nin, araşidonik asidin çeşitli inflamatuvar araçılara başlangıç metabolizmasından sorumlu olduklarını işaret etmektedir. Cox-1, mide ve trombositler gibi birçok hücre ya da dokuda yapısal olarak bulunmaktayken Cox-2 inflamasyon yapıcı uyarılar ile spesifik olarak tetiklenmektedir. Cox-2'nin inhibisyonu NSAİİ'lerin anti-inflamatuvar etkilerinden sorumluyken, Cox-1 inhibisyonu mekanizma kökenli toksik etkilerin birçoğuna yol açmaktadır. Halen kullanılan NSAİİ'ler her iki enzimi de inhibe etlikleri için tedavi açısından yararları ve toksik etkileri birbiri içine girmiştir. CSİ'ler, RA tedavisi için onay almışlardır. Klinik çalışmalar CSİ'lerin RA'nın belirti ve bulgularını klasik Cox spesifik olmayan NSAİİ'ler kadar etkin baskıladığını ama gastroduodenal ülserasyon riskinde önemli derecede azalma ile ilişkili olduklarını göstermiştir. Bu durum, CSİ'lerin 65 yaşın üzerindeki kişiler, peptik ülser hastalığı öyküsü olanlar, glukokortikoid ya da antikoagülan alan kişiler veya yüksek NSAİİ dozları kullanması gerekenler olmak üzere NSAİİ tarafından tetiklenen önemli üst gastrointestinal yan etki riski artmış olan kişilerde klasik Cox spesifik olmayan NSAİİ'ler yerine kullanılacaklarını telkin etmektedir.

Hastalığı değiştiren antiromatizmal ilaçlar klinik deneyimler, RA'nın seyrini değiştirme kapasitesine sahip gibi görünen bir dizi ajan tanımlanmasına yol açmıştır. Bunlar, metotreksat, altın bileşikleri, D-penisilamin, antimalaryaller ve sulfasalazinden oluşmaktadır. Hiç kimyasal ya da farmakolojik benzerlikleri olmamasına rağmen uygulamada bu ajanlar bir dizi ortak özelliğe sahiptir. Doğrudan nonspesifik anti-inflamatuvar ya da analjezik etkileri çok düşüktür ve bu nedenle gerçek remisyona yol açtıkları az sayıda vaka haricinde uygulamaları sırasında NSAİİ'lere devam edilmelidir. DMARD tedavisinin yararı genellikle haftalar ya da aylar sonra görülür. Gerçek remisyona oluşturmaları olağan dışı olsa da hastaların üçte iki kadarı bu ajanlardan herhangi biriyle tedavinin sonucu olarak bir miktar klinik iyileşme gösterir. Klinik iyileşmeye ek olarak hastalık aktivitesinin serolojik kanıtlarında sıklıkla bir iyileşme vardı ve RF, CRP titreleri ve ESH sıklıkla azalır. Ayrıca, ortaya çıkan kanıtlar, DMARD' ların kemik erozyonlarının gelişimini gerçekten geciktirdiğini ya da iyileşmelerini kolaylaştırdıklarını düşündürmektedir. Buna ek olarak, DMARD' lar ile erken agresiv tedavinin kemik erozyonlarının ortaya çıkmasını yavaşlatmada etkin olabileceğine yönelik kanıtlar ortaya çıkmıştır.

Hangi DMARD'ın ilk tercih edilecek ilaç olduğu tartışmalıdır ve çalışmalar birinin diğerine belirgin bir üstünlüğü olduğunu gösterememiştir. Buna rağmen, metotreksat nispeten hızlı etki başlangıcı, tedavinin devamı ile sürekli bir düzelme sağlayıcı kapasitesinin olması ve hastaların tedaviye uyumunun yüksek düzeyde olması nedeniyle tercih edilen DMARD olarak karşımıza çıkmaktadır. DMARD'ların her biri kayda değer ölçüde toksisiteye yol açabilmektedir ve bu nedenle dikkatli hasta takibi gerekmektedir. Çeşitli ajanların toksisitesi, ilk seçilecek ilaca karar verirken de önemli olmaktadır. Bir DMARD'a yanıt olmaması ya da ona karşı toksisite gelişmesinin bir diğerine yanıtı engel olmadığı unutulmamalıdır. Bir DMARD'a yanıt vermemiş olan RA hastalarının oranı, ikinci temel ilaç olarak başka bir DMARD verildiğinde yanıt vereceklerin oranı ile benzerdir.

Bir DMARD'a hangi özellikteki hastaların yanıt vereceği önceden bilinemez. Ayrıca, bu ajanlarla tedaviye başlamanın endikasyonları iyi tanımlanmamıştır ancak son zamanlarda eğilim DMARD tedavisine hastalığın seyrinin erken dönemlerinde başlamak yönündedir ve tartışmalı olsa da bu yaklaşımın kemik erozyonlarının gelişmesini yavaşlattığını destekleyen veriler ortaya çıkmaya başlamıştır.

Bir folik asit antagonisti olan metotreksat, aralıklı düşük dozda verilmek suretiyle (haftada bir kez 7,5-30 mg), günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Pek çok romatolog, özellikle agresif RA bulguları olan bireylerde metotreksatı ilk DMARD olarak önermektedir. Son çalışmalar, metotreksatın etkinliğini belgelemiştir ve etkisinin diğer DMARD' lardan daha hızlı başladığını, hastaların daha iyi klinik yanıt ve daha az toksisite nedeniyle metotreksat ile tedaviyi diğer DMARD'lardan daha uzun sürdürdüklerini göstermektedir. Uzun dönemli çalışmalar metotreksatın remisyonu indiklemediğini daha ziyade uygulama sırasında semptomları baskıladığını göstermiştir. Altı ay tedaviden sonra en yüksek düzeyde iyileşme görülmektedir, daha sonraki dönemde az miktarda ek iyileşme sağlanmaktadır. Belli başlı toksik etkiler, doz ile ilişkili ve geri dönebilir gibi görünen gastrointestinal rahatsızlık, ağız ülserleri ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ile sinsi olabilen ve erken evrelerde saptanması için karaciğer biyopsisi gerektiren karaciğer fibrozisini içermektedir. İlaç tarafından tetiklenen pnömonitis de bildirilmiştir. Karaciğer biyopsisi, sürekli ya da tekrarlayan karaciğer fonksiyon bozuklukları olan hastalar için önerilmektedir. Folik asit ya da folinik asitin eş zamanlı uygulanması, ilacın etkinliğini azaltmadan bazı yan etkileri azaltabilmektedir.

Glukokortikoid Tedavi

Sistemik glukokortikoid tedavi, RA'lı hastalarda etkin semptomatik tedavi sağlayabilmektedir. Düşük doz (<7.5 mg/gün) prednizon semptomları kontrol etmede yararlı bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, son bulgular düşük doz glukokortikoid tedavisinin kemik erozyonlarının ilerlemesini geciktirebileceğini düşündürmektedir. Aylık yüksek doz glukokortikoid uygulamaları bazı hastalarda yararlı olabilmekte ve bir DMARD ile tedavi başlatıldığında yanıtı hızlandırabilmektedir.

TNF- α 'yı nötralize edici ajanlar

TNF- α 'yı bağlayan ve nötralize eden ajanlar kullanıma sunulmuştur. Bunlardan bir tanesi IgG1 ile füzyon gösteren TNF- α tip II reseptörü (etanercept) ve ikincisi TNF- α 'ya karşı kimerik bir fare/insan monoklonal antikordur (infiximab). Klinik çalışmalar, her iki TNF- α nötralize edici ajanın da parenteral uygulandıklarında, DMARD tedavisine yanıt alınamamış kişilerde RA'nın belirti ve bulgularını kontrol etmede belirgin şekilde etkin olduğunu göstermiştir (19). Adalimumab da, etanercept ve infiximab'a benzer TNF- α blokerlerinden biridir. Adalimumab, diğer DMARD'lar ile yetersiz sonuç alınan orta derece ve şiddetli aktif RA hastalarında RA'nın yapısal hasarında progresyonu önlemekte ve semptomları azaltmaktadır (33). Bu ajanlarla uygulanan tekrarlanan tedavi, birlikte metotreksat kullanılsa da kullanılsa da etkindir. Bu ajanlar, hastaların çoğunda RA'nın belirti ve bulgularını kontrol etmede kayda değer ölçüde etkin olsa da, kemik erozyonlarının ilerlemesi üzerine olan etkileri kanıtlanmamıştır. Yan etkiler, ciddi enfeksiyonlar için artmış riski ve sistemik lupus eritematozusun belirti ve bulgularına ait kanıt olmaksızın anti-DNA antikordlarının gelişmesini içerir. Bu yan etkiler sık görülmesi de ortaya çıkmaları durumunda, TNF- α nötralize edici tedavinin kullanımı hakkında deneyim sahibi olan doktorların bu tedaviyi gözden geçirmelerini gerektirir.

İmmünoşüpresif Tedavi

Azatioprin, leflunomid, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünoşüpresif ilaçların RA tedavisinde etkin olduğu ve DMARD'lara benzer tedavi edici etkiler ortaya koydukları gösterilmiştir. Ancak bu ajanlar, DMARD'lardan daha etkin gibi görünmemektedirler. Ayrıca, çeşitli toksik yan etkilere neden olurlar. Bunun yanı sıra, siklofosfamid hastayı malign neoplazm gelişimine yatkınlaştırmaktadır. Bu nedenle, bu ilaçlar DMARD ile

tedavileri net bir şekilde başarısız olmuş hastalar için saklanmaktadırlar. Bazen, romatoid vaskülit gibi eklem dışı hastalıklarda sitotoksik immünosüpresif tedavi gerekebilir.

Cerrahi

Cerrahinin ciddi eklem bozukluğu olan hastaların tedavisinde rolü vardır. Artroplasti ve total eklem protezleri, bazı eklemlerde yapılabilir de en başarılı olanlar kalçalar, dizler ve omuzlarda gerçekleştirilmektedir. Bu işlemlerin gerçek hedefi, ağrının giderilmesi ve sakatlığın azaltılmasıdır. Rekonstrüktif el cerrahisi ile kozmetik düzelme ve bir miktar fonksiyonel yarar sağlanabilir. Açık ya da artroskopik sinovektomi, özellikle dizde sürekli monoartriti olan hastalarda yararlı olabilir. Sinovektomi, semptomlarda kısa süreli iyileşme sağlasa da kemik harabiyetini geciktirmede veya hastalığın seyrini değiştirmede pek etkili değildir. Ek olarak, el bileğinin erken tenosinovektomisi, tendon rüptürlerini önleyebilmektedir.

Hastaya yaklaşım

RA'lı hastaların bakımı ile ilgili prensipler, hastalığın değişkenliğini, inflamasyonun sıklıkla sürekli olan doğasını ve sakatlığa yol açma potansiyelini, uzamış inflamasyon ve kemik erozyonları arasındaki ilişki ile tedaviye semptomatik yanıtı, sakatlığın ve eklem hasarının ilerlemesi ve tedavinin yan etkileri açısından hastayı sık sık yeniden değerlendirme gereksinimini yansıtmaktadır. Bir hastanın hastalığının doğal seyrini başlangıç döneminde tahmin etmek zordur. Bu nedenle, genel yaklaşım hastanın bulgularını, NSAİİ'ler ya da CSI'ler ile hafifletmektir. Bazı hastalarda ek tedavi gerektirmeyen hafif hastalık tablosu olabilmektedir.

Hastaların çoğunun hastalık seyrinin bir döneminde, DMARD tedavisi ve/veya düşük doz oral glukokortikoidleri başlama olasılığı değerlendirilir. Agresif hastalıkta, bu genellikle tanıdan sonraki 1 ile 3 ay içinde olacak şekilde daha erken olabilirken, daha yavaş seyirli hastalığı olan hastalarda gizli aktivite durumu yıllarca böyle bir tedavi gerektirmeyebilir. Kemik erozyonlarının gelişimi ya da kırıkta kaybının radyolojik bulguları, inflamatuvar sürecin yıkıcı potansiyelinin kesin kanıtıdır ve DMARD tedavisini gerektirir. Ancak, yukarıda ana hatları ile verildiği gibi sürekli ağrı, eklem şişliği ya da fonksiyonel kısıtlılık gibi diğer endikasyonlar kişiye çok daha fazla özgüdür. Sürekli inflamasyon, birden fazla sayıda eklem tutulması, akut faz reaktanlarının yükselmesi ve

sakatlık ve/veya kemik erozyonlarının gelişimi ile RF pozitifliği korelasyon gösterdiği için, bazıları, agresif hastalığın bu prognostik işaretlerini RA'nın seyrinin erken döneminde DMARD uygulanmasına karar vermede kullanmaktadır. Bir DMARD ve/veya oral glukokortikoide başlama kararı, eklem şişliğini ve fonksiyonel durumu, hastanın ağrıya toleransını ve tedaviden beklentilerini doğru değerlendirebilmeyi gerektirdiği kadar deneyim ve klinik bilgi de gerektirir. Bu bağlamda, tam olarak bilgilendirilmiş olan hasta, çeşitli ilaçların tedavi edici ve toksik potansiyelinin dikkatli bir şekilde gözden geçirdikten sonra DMARD ve/veya düşük doz oral glukokortikoid kullanma kararında aktif rol oynamalıdır.

Eğer bir hasta bir DMARD'a yanıt verirse, toksisiteden kaçınmak için tedaviye dikkatli takip ile devam edilir. Tüm DMARD'lar süpresif bir etki sağlar ve bu nedenle uzun süre uygulanmaları gerekir. Başarılı tedaviyle bile, sınırlı sayıda eklemlerde süreklilik gösteren inflamasyonu azaltmak için lokal glukokortikoid enjeksiyonu gerekli olabilir. Ayrıca, NSAİİ'ler ya da CSİ'ler semptomları azaltmak için gerekli olabilirler. İnflamasyon tam olarak çözümlendikten sonra bile, kırık kaybindan ve üstüne eklenen dejeneratif eklem hastalığından ya da değişen eklem fonksiyonundan kaynaklanan semptomlar ek tedavi gerektirebilir. Ağrıyı hafifletmek ya da eklem fonksiyonundaki değişikliklere ikincil olarak gelişen fonksiyonel kısıtlılığı azaltmak için cerrahi de gerekli olabilir. Son zamanlarda RA'lı hastaları tedavi etmek için alternatif bir yaklaşım önerilmiştir. Bu, hastalığın seyrinin erken evresinde inflamasyonu kontrol etmek için tedaviye birden fazla ilaç (kombine tedavi) ile başlamayı ve daha sonra hastalık aktivitesini kontrol etmek amacıyla duruma göre bir ya da daha fazla ajan ile idame tedavisini kapsar. Bu alternatif tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır (19).

2.2. FRAMİNGHAM KALP ÇALIŞMASI

Framingham Kalp Çalışması'nda henüz bariz KVH semptomu gelişmemiş veya kalp krizi ve inme geçirmemiş katılımcılardan oluşan büyük bir grubu uzun bir süre boyunca takip ederek, ortak faktör ya da özelliklerin KVH'a katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırmacılar, Framingham, Massachusetts kentinde 30 ve 62 yaşları arasında 5209 erkek ve kadın ile çalışmaya başlamış ve kapsamlı fizik muayene ve daha sonra KVH gelişimi ile ilişkili ortak örüntüleri analiz edecekleri yaşam tarzı görüşmelerinin ilk turu başladı. 1948 yılından bu yana, katılımcılar her iki yılda bir

ayrıntılı bir tıbbi hikaye, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile tekrar değerlendirilmiş. 1971 yılında, 5124 orijinal katılımcının yetişkin çocukları ve eşleri de benzer incelemelere tabi tutuldu.

1994' te daha farklı bir Framingham toplumunu yansıtan yeni bir çalışma ihtiyacı tanımlandı ve Framingham Kalp Çalışmasının ilk Omni kohortu kaydedildi. Nisan 2002 'de çalışma Orijinal Kohort torunları ile (üçüncü nesil kayıtlar) yeni bir aşamaya girdi. 2003'te Omni katılımcıların ikinci bir grubu kaydedildi (34).

Major KV Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Yıllar içinde Framingham Çalışmasındaki topluluğun dikkatle izlenmesi yüksek tansiyon, yüksek kan kolesterol düzeyi, sigara, obezite, diyabet ve fiziksel hareketsizlik gibi büyük KVH risk faktörlerinin yanı sıra, kan trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri, yaş, cinsiyet ve psikososyal sorunlar gibi ilişkili faktörlerin etkileri hakkında da önemli bilgiler sağladı. Framingham kohortu öncelikle beyaz ırk olmasına rağmen, bu grupta tanımlanmış majör KV risk faktörlerinin önemi, dağılım desenleri gruptan gruba farklılık gösterse bile, ırksal ve etnik gruplar arasında neredeyse evrensel olarak uygulanabileceği diğer çalışmalarda da gösterilmiştir. Son yarım yüzyılda, çalışma ile önde gelen tıbbi dergilerde yaklaşık 1.200 makale üretilmiştir. KVH risk faktörleri kavramı, modern tıp eğitiminin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir klinikte etkili tedavi ve önleyici stratejilerin gelişmesine önderlik etmiştir (34).

Genel KVH- 10 Yıllık Risk

12 yıl azami takip süresince, 10-yıllık risk tahmini ile 30-74 yaşında ve temel muayenede KVH olmayan bireylerin değerlendirildiği, Birinci Basamakta Kullanılmak Üzere Genel Bir KV Risk Profili: Framingham Kalp Çalışması temel alınmıştır (34) .

KVH; koroner ölüm, miyokard infarktüsü, koroner yetmezlik, anjina, iskemik inme, hemorajik inme, geçici iskemik atak, periferel arter hastalığı, kalp yetmezliği olarak değerlendirilmektedir.

Belirleyicileri

- Yaş
- Diyabet
- Sigara
- Tedavi edilmiş/edilmemiş sistolik kan basıncı
- Total kolesterol
- HDL kolesterol

daha basit bir model: lipit yerine vücut kitle indeksi (VKİ)

Tablo 2: Regresyon Katsayıları ve Tehlike Oranları - Birincil Model

Erkek * (10 yıllık temel sağkalım: So (10) = 0,88936)				
Değişken	β **	p- değeri	Tehlike oram	% 95 güven aralığı
Yaş Girişi	3.06117	<.0001	21.35	(14.03, 32,48)
Toplam Kolesterol Girişi	1.12370	<.0001	3.08	(2.05, 4.62)
HDL Kolesterol Girişi	-0.93263	<.0001	0.40	(0.30, 0.52)
SBP Girişi tedavi değilse	1.93303	<.0001	6.91	(3.91, 12.20)
SBP Girişi tedavi eğer	1.99881	<.0001	7.38	(4.22, 12.92)
Sigara	0.65451	<.0001	1.92	(1.65, 2.24)
Diyabet	0.57367	<.0001	1.78	(1.43, 2.20)
Kadın * (10 yıllık temel sağkalım: So (10) = 0,95012)				
Değişken	β **	p- değeri	Tehlike oram	% 95güven aralığı
Yaş Girişi	2.32888	<.0001	10.27	(5.65, 18,64)
Toplam Kolesterol Girişi	1.20904	<.0001	3.35	(2.00, 5.62)
HDL Kolesterol Girişi	-	<.0001	0.49	(0,351, 0,691)
SBP Girişi tedavi değilse	2.76157	<.0001	15.82	(7,86, 31,87)
SBP Girişi tedavi eğer	2.82263	<.0001	16.82	(8,46, 33,46)
Sigara	0.52873	<.0001	1.70	(1.40, 2.06)
Diyabet	0.69154	<.0001	2.00	(1.49, 2.67)

*Kadınlar * The 10-year risk for women can be calculated as $1-0.95012 \exp(\sum \beta X - 26.1931)$ where β is the regression coefficient and X is the level for each risk factor; the risk for men is given as $1-0.88936 \exp(\sum \beta X - 23.9802)$ için 10 yıllık risk, β nın regresyon katsayısı, X in de her bir risk faktörünün düzeyi olduğu durumda $1-0.94833 \exp(\sum \beta X - 26.0145)$ olarak hesaplanabilir; $1-0.88431 \exp(\sum \beta X - 23.9388)$ erkekler için verilen risktir. ** Tahmini regresyon katsayısı ** Tahmini regresyon katsayısı

** Tahmini regresyon katsayısı

2.3. ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK AKTİVİTESİ

DAS 28

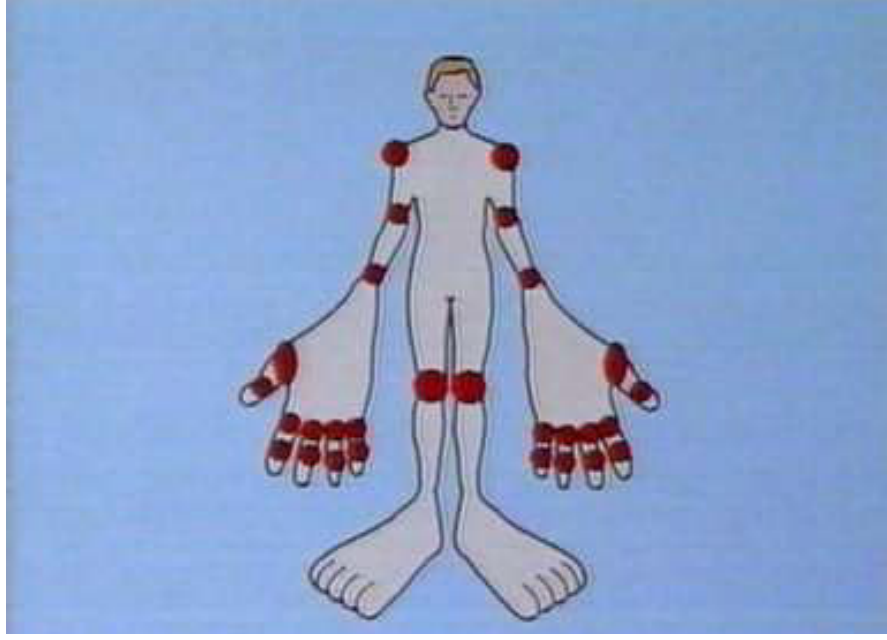
DAS-28 (Hastalık Aktivite Skoru-28), RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan skorlama sistemidir. Hastalık aktivite skoru (DAS-28 ESH), hastanın 100 mm'lik bir skala üzerinde ağrı derecelendirmesi, yaptığı visual analog skala (VAS), 28 eklem tutulum sayısına göre belirlenen şiş eklem sayısı (ŞES), hassas eklem sayısı (HES) parametrelerini içeren bir formülle hesaplanır (35). DAS-28 CRP ise yine aynı 28 sayıda şiş ve ağrılı eklem sayısı ve hastalık aktivitesinin global değerlendirilmesi ve CRP'yi içermektedir. Remisyon, düşük ve orta dereceli hastalık aktivitesi için önceden tayin edilen eşik noktaları sırasıyla 2.6, 3.2 ve 5.1'dir.

DAS-28 hesaplama formülü= $0.56 * \sqrt{(HES)} + 0.28 * \sqrt{(\text{ŞES}28)} + 0.70 * \ln(ESH) + 0.014 * (VAS)$.

Mevcut DAS-28'e göre RA'nın şiddeti ve tedavi ile DAS-28'de olan değişimlere göre RA'nın tedaviye cevabı aşağıdaki tabloya göre değerlendirilebilir (36).

Tablo 3: DAS-28 ile hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi.

DAS28 Son nokta	DAS 28 'teki iyileşme (Başlangıçtan itibaren)		
≤ 3.2	>1.2	>0.6 ve ≤ 1.2	≤ 0.6
>3.2 ve ≤ 5.1	İyi	Orta	Yok
>5.1			



Resim 1: DAS 28’de göz önüne alınan eklemler

Fonksiyonel durum:

Romatolojide hastaların günlük yaşamdaki fonksiyonel durumunu değerlendirmek için en çok kullanılan yöntem ‘‘Health Assessment Questionnaire = Sağlık Değerlendirme Anketinin kısa formu (HAQ-DI)’dur. HAQ-DI hastanın fonksiyonel yetenek seviyesini değerlendirir, üst ekstremitenin ince motor hareketlerini, alt ekstremitenin lokomotor aktivitelerini ve hem üst hem de alt ekstremiteler ile ilgili değişik aktiviteleri içerir. Giyinme, yerden kalkma, yemek yeme, yürüme, vücut temizliği, uzanma, kavrama ve eylemler adı altında 8 kategori içinde 20 sorudan oluşur. Her kategori en az iki spesifik soru içerir ve her soru ‘son bir hafta boyunca yapabiliyor musunuz?’ şeklindedir. Sağlık değerlendirme anketinin kısa formunun hesaplamasında her soru için dört zorluk derecesi vardır.

- ‘‘0’’ normal veya hiç zorluk yok,
- ‘‘1’’ biraz zor,
- ‘‘2’’ çok zor,
- ‘‘3’’ hiç yapamıyorum anlamına gelir.

Her kategorideki en yüksek skor o kategorinin skorunu belirler. Her kategorinin skoru toplanır ve toplam kategori sayısı olan 8'e bölünmek suretiyle HAQ-DI skoru elde edilmiş olur. HAQ-DI skorunu hesaplayabilmek için 8 parametreden en az 6'sını cevaplamış olmak gerekmektedir. Elde edilen skor 0-3 arasında olabilir:

- 0-1 arasındaki skorlar yumuşak ve orta derece fonksiyonel yetersizlik,
- 1-2 arası skorlar orta ve ciddi fonksiyonel yetersizlik,
- 2-3 arasındaki skorlar da çok ciddi fonksiyonel yetersizlik anlamına gelir.

HAQ-DI orijinal olarak Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da İngilizce konuşan popülasyonda geliştirilmiş ve geçerliliği kanıtlanmıştır. HAQ-DI çevirilerinin Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (37). HAQ-DI hastaların kendi başlarına doldurabileceği ve toplam 5 dakika içinde tamamlayabilecekleri bir ankettir.

2.4. RA HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN ROLÜ

RA yalnızca eklem yıkımı ve kalıcı ağrıyla eklem hareketlerini kısıtlayan bir hastalık olmayıp aynı zamanda aterosklerotik plak oluşumunu tetikleyen, erken iskemik KVH ve erken ölüme yol açan bir hastalıktır (1,3,38). RA hastalarında yüksek oranda KV hastalığa bağlanabilecek şekilde artmış mortalite oranı bulunmaktadır (39). Yapılan kontrollü çalışmalarda yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş kontrol deneklerine göre RA hastalarında daha yoğun koroner dışı ateroskleroz ve koroner kalsifikasyon bulunduğu gösterilmiştir (40,41,42,43).

Hipertansiyon, sigara içilmesi ve artmış CRP yoğunluğu kontrol gruplarına göre RA hastalarında daha sık görülmektedir (44,45). Dahası RA hastaları ve koroner ateroskleroz hastaları daha yaşlıdır ve daha yüksek oranda sigaraya maruz kalmış durumdadır ve aterosklerozu olmayanlara göre daha yüksek ESH bulunmaktadır. Bu durum, geleneksel risk faktörlerinin ve inflamasyonun her ikisinin süreçte rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6).

FRS genel popülasyonda KV riski saptamak amacıyla genişçe çalışılmış bir göstergedir (12). Yaş, cinsiyet, sigara, kan basıncı ve kolesterol değerleri ile koroner

olayları değerlendirerek bireyleri düşük (10 yıl içinde < %10 risk olması), orta (%10 - 20%) ve yüksek (%)>20 olmak üzere üç kategoriye ayırır (13). FRS prognoz ve müdahale gereksinimi için genel popülasyonda yaygın kullanılmasına karşın, gençlerde, kadınlarda ve inflamatuvar hastalıklarda değeri daha az belirgindir (14,15). Artmış koroner kalsifikasyonla ilişkili diğer bir romatolojik hastalık olan SLE hastalığında, hastalar ve kontrol grubu arasında FRS açısından bir farklılık saptanamamıştır. Koroner kalsifikasyonu bulunan SLE hastalarının çoğunun Framingham hesaplamasına göre düşük 10 yıllık riske sahip olduğu gösterilmiştir (12).

RA' da KV riskin arttığı varsayımı ile, 89'u erken dönemde olan, 66 sı uzun süredir hastalığı bulunan 155 RA hastasının 85 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada koroner arter kalsifikasyonunun varlığı elektron ışıklı CT ile belirlendi. Bu çalışmada erken dönemdeki RA hastalarındaki 8-14 (ort: 11) ve kontrol grubundaki 7-14 (ort:12) olan FRS uzunsüredir RA olan hastalarda 1-18 (ort: 14) ile daha yüksek bulundu. Cinsiyet ve yaş uyarlamasından sonra da sonuç anlamlı bulundu. RA olan 76 hastada koroner arter kalsifikasyonu vardı ve FRS 12-17(ort:14) ile kalsifikasyonu olmayan 79 RA hastasından 5-14 (ort: 10) daha yüksekti. Yüksek FRS yüksek kalsiyum skoru ile ilişkili bulundu. Cinsiyet ve yaş uyarlamasından sonra da bu ilişki anlamlı bulundu. Sonuçta daha yüksek FRS'nin koroner kalsifikasyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (46). Giorgiadis ve arkadaşlarının hastalık süresi 1 yıldan daha az olan 40 erken RA hastasının alındığı bir çalışmada sigara içenler ve klasik risk faktörü olanlar dışlanarak serum total kolesterol (TC), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) bakılmış ve bu parametreler 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir. Karotid arter intima-media kalınlığı (IMT) ölçülmüş, RA hastalık aktivitesi 28 eklem göstergesinin kullanıldığı DAS-28 ile ölçülmüş ve klinik iyileşme Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) yanıt ölçütleri ile belirlenmiştir. Bütün hastalar metotrekstat ve prednizon ile tedavi edilmiştir. Aterojenik lipid profilinin ve subklinik aterosklerozun erken RA'nın özelliği olduğu saptanmış ve erken müdahale ve hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasıyla ateroskleroz ve KV olay riskini azaltabileceği belirtilmiştir (47). Yapılan bir çalışmada RA hastalarındaki mutlak KV riskin, RA hastaları ile karşılaştırıldığında 5-10 yaş daha büyük olan RA olmayan kontrol grubundakilere benzediği bulunmuştur. Mutlak riskin büyük oranda KV risk faktörlerinin varlığına göre değiştiği gösterilmiştir. Risk faktörü olmayan 60-69 yaş arasındaki RA

hastalarında mutlak KV riski % 16,8 iken sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve obezite gibi risk faktörlerinin varlığında bu oran % 60,4'e çıkmaktaydı (48).

Fransa'da KV olay öyküsü olmayan, haziran 1998 ile mart 1999 arasında başvuran 239 RA hastası üzerinde myokard infarktüsü, inme ya da KV ölümü değerlendirmek için 2004 yılında bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Ortalama 5.4 ± 1.8 yıllık bir süre sonunda olguların 10' unda myokard infarktüsü, 3'ünde inme, ve 9'unda KV ölüm gerçekleşmişti. Bu çalışmaya dayanarak genel popülasyonla karşılaştırıldığında RA hastalarında KV olay riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (49).

2.4.1. KVH Açısından CRP ve RA İlişkisi

60 ve üzeri yaşta, ACR kriterlerinin 6 sından 3 ya da daha çoğunu karşılayan 131 RA hastası (%2,5) ve bu kriterlerden hiçbiri bulunmayan 4444 kişilik kontrol grubu α -karoten, β -kriptoksantin, lutein/zeaksantin ve likopen gibi antioksidanlar açısından karşılaştırılmıştır. RA olmayan katılımcılara göre RA hastalarında anlamlı şekilde bu antioksidanlar daha düşük bulunmuş, CRP ise RA olmayanlarla karşılaştırıldığında RA hastalarında daha fazla arttığı gösterilmiştir (50). İnflamatuar poliartrit ve RA'da erken ölümle HLA-DRB1 gen ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada HLA-DRB1 geni, sigara, anti-CCP antikorları bu hastalarda yüksek erken ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (51). RA hastalarında yeni risk faktörlerinin belirlenmesi için 88 RA hastasıyla gerçekleştirilen bir araştırmada, klasik risk faktörleri ile karşılaştırıldığında, hastaların % 84,1'inde C-reaktif protein, % 97,1'inde yüksek duyarlıklı CRP ve % 39,5'inde homosistein değerleri daha yüksek bulunmuştur. Özellikle yüksek duyarlıklı C-reaktif protein olmak üzere ortalama C-reaktif protein değerleri, RF pozitif olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (52).

Toplumda CRP düzeylerinin 3 mg/L'nin üstünde ve 10 mg/L'nin üstünde olması sırasıyla yüksek ve çok yüksek KV risk olarak kabul edilmektedir. Doktor ve hastanın değerlendirdiği global hastalık aktivitesi değerlendirmesi, duyarlı ve şişmiş 28 eklem sayımı, ESH ve CRP ölçülerek 151 hasta ile bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalık aktivitesini ölçmek için Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) ve 28 eklem hastalık aktivite skoru (DAS-28-ESH ve DAS-28-CRP) kullanılmıştır. Hastaların % 68'inde CRP 3 mg/L'nin ve %25'inde de 10mg/L'nin üzerinde bulunmuştur. Bu çalışma sonunda hastalık

aktivitesinin kontrol altında tutulduğu düşünölen RA hastalarının önemli bir kısmında bile CRP düzeylerinin yüksek ve çok yüksek KV olay riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (53).

2.4.2. RA Hastalarında Fiziksel İnaktivite İle KVK İlişkisi

Metsios ve arkadaşlarının fiziksel inaktivite ile artmış KV risk arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi kullanılarak hastalar aktif, orta derecede aktif ve inaktif olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Fiziksel olarak aktif gruptan inaktif gruba doğru gittikçe kötüleşerek, sistolik kan basıncı ($P=0.006$), kolesterol ($P<0.001$), düşük yoğunluklu lipoprotein ($P=0.01$), tip-I plazminojen aktivatör inhibitör antijeni ($P<0.001$), doku-tipi plazminojen aktivatör antijeni ($P=0.019$), homosistein ($P=0.027$), fibrinojen ($P=0.001$), apolipoprotein B ($P=0.002$) ve von Willebrand Faktör ($P=0.001$), açısından gruplarda önemli farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmaya dayanarak fiziksel olarak inaktif RA hastalarında aktif RA hastalarına göre daha yüksek KV risk olduğu belirtilmiştir (54).

Brady ve arkadaşları kontrolle karşılaştırıldığında RA hastalarının sigara içmesinin daha muhtemel olduğunu, fiziksel olarak daha inaktif olduğunu, daha yüksek ortalama VKİ'ne ve bel çevresine sahip olduğunu göstermiştir. Ortalama plazma lipid veya glukoz seviyeleri ve diyabet veya hipertansiyon prevalansı açısından ise önemli bir fark bulunmamıştır. Ortalama mutlak KVH riskinin RA grubunda sigara içenler çıkarıldıktan sonra bile daha yüksek olduğu saptanmıştır (55).

2.4.3. Endokrinolojik ve Metabolik Durumlar

50 RA ve 150 de kontrol grubundan oluşan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, RA hastalarının daha fazla sigara içtiği, fiziksel olarak inaktif olduğu, VKİ'nin ve bel çevresinin daha büyük olduğu saptanmıştır. Sigara içenler dışlandıktan sonra bile KVH için mutlak risk, RA hastalarında daha yüksek bulunmuştur (55).

Hollanda'da birincil amaç olarak RA hastalarında hipotiroidinin, ikincil amaç olarak da bu hastalarda hipotiroidinin KVH riskine katkısının araştırıldığı bir çalışmada, 236 kadın hastanın 16'sında(%6,8) hipotiroidi saptanmıştır. Bu oran genel popülasyondaki kadınlardan 3 kat yüksek olduğu belirtilmiştir. Hipotiroidi olmayan kadın RA hastaları ile karşılaştırıldığında kadın RA hastalarında klinik hipotiroidinin, geleneksel risk

faktörlerinden bağımsız olarak KVH riskinde 4 kat artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (56). Aynı ekibin 2 yıl sonra yapmış olduğu çalışmada ise hipotiroidi olan RA hastalarında artmış metabolik sendrom prevalansı ve daha yüksek FRS'nin bulunduğu gösterilmiştir (57).

RA ile KVH arasındaki bu güçlü bağlantının kesin sebebi bilinmemekle birlikte, sistemik inflamasyonu da içine alan “yeni” KV risk faktörleriyle ve “geleneksel” risk faktörleriyle bağlantılı olması muhtemeldir (13,14). Geleneksel KV risk faktörleri düşünüldüğünde, tüm RA hastalarında bulunan risk faktörü, HDL seviyelerinin düşük olmasıdır (15,19). Bunun yanısıra, RA hastalarında regüler LDL kolesterolünden daha aterojenik olduğu bilinen LDL kolesterolünün yüksek seviyelerde olduğu fark edilmiştir. KVH ile bağlantılı olduğu bilinen ve kolesterolden zengin bir lipoprotein olan lipoprotein(a)'nın da medyan hastalık aktivitesine sahip RA hastalarında bile önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (58).

Karotis arter plağı için RA hastalarındaki risk etkenlerinin araştırıldığı çalışmada, geleneksel risk etkenlerinden 55 yaşın üstünde olma, hipertansiyon ve sigara, geleneksel olmayan risk faktörlerinden hastalık süresinin 8 yıldan fazla olması, polimorfonükleer hücre sayısının $4.5 \times 10^6/L$ ve hipotiroidizmin her birinin bağımsız olarak plak oluşumuyla ilişkili olduğu bulunmuştur. RA hastalarında hastalık süresi, polimorfonükleer hücre sayısı ve tiroid durumunun subklinik ateromu tahmin etmede doğruluğu arttırdığı düşünülmektedir (59).

RA ve diyabetin KV risk açısından karşılaştırıldığı çapraz kesitsel bir çalışmada, RA hastalarında en azından tip-2 DM hastalarıyla karşılaştırılabilecek ölçüde KVH prevalansı olduğu gösterilmiştir (60). VKİ ile uyarlanabilir KVH risk etkenlerinin ilişkisini araştırmak amacıyla 276' sı kadın olan 378 RA hastası ile gerçekleştirilen bir çalışmada, KVH risk etkenlerinden 3 ya da daha fazlası bulunan hastalarda metabolik sendrom (MetS) olduğu kabul edilmiştir. Bu çalışmada VKİ'de artışın artmış KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş (61).

Bir çalışmada, RA hastalarında serum aminotransferaz konsantrasyonlarının insülin rezistansı ve ateroskleroz ile güçlü bir ilişkisinin olduğu bu nedenle aminotransferaz konsantrasyon ölçümlerinin RA hastalarında KV riski derecelendirmede yararlı bir araç olabileceği bildirilmiştir (62).

Genel toplumda serum ürik asit düzeylerinin KVH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. RA'nın yüksek serum ürik asit düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmemekle birlikte artmış KV morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bütün geleneksel risk etkenlerinin ve serum ürik asit düzeyinin değerlendirildiği, ardışık 400 hastanın alındığı çapraz kesitsel bir çalışmanın sonunda serum ürik asit düzeyinin RA hastalarında KVH ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (63).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonunun aterosklerotik vasküler hastalıklarda yararı kanıtlanmış olduğundan, ateroskleroz ve RA arasında benzerlikler olduğundan, RA hastalarında erken dönemde bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan rampril ile terapötik müdahalenin bu hastalarda KV riski azaltıp azaltmadığını araştırmak için 11 hasta ile randomize, çift kör, çapraz bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile RA hastalarında endotelial işlevlerde belirgin iyileşme olduğu gözlenmiştir (64).

2.4.4. RA ve Ateroskleroz

Klasik risk etkenlerinin yokluğunda RA hastalarında arteriyel rijiditenin araştırıldığı bir çalışmada, 17 RA hastası ve KV risk etkeni olmayan sağlıklı 22 kişi alınmıştır. Sistolik, diyastolik, ve ortalama arterial basınç, kalp hızı, brakial ve aortal güçlendirme indeksi (AI), aort'tan dönen nabız dalgası zamanı (PW) , aortadaki PW hızı (PWVA), sistolik ve diyastolik PW bileşenlerinin düzenlemesi ölçüldü. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında arteriyel rijidite RA hastalarında artmış bulunmuştur (65). 312 RA hastasında ve 57 sağlıklı kontrol grubunda standart KV risk faktörlerinin insidansının incelendiği bir çalışmada geleneksel KV risk etkenlerinin RA hastalarındaki riski değerlendirmede yetersiz kaldığı, inflamasyon şiddeti, hemostazis ve arteriyel sertlik gibi etkenlerin de dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (66). İtalya'da 38 RA hastası, 42 tip1 DM hastası, 37 obezite hastası ve 30 normal katılımcı ile, KV risk etkeni olarak karotid arter intima-media kalınlığının ölçüldüğü çalışmada, RA hastalarında intima-media kalınlaşmasının varlığı ile hastalık aktivitesi ne olursa olsun bu hastalarda aterosklerotik risk etkeninin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Lipid profili ile ilişkisiz olarak bağımsız ve anlamlı şekilde sistemik inflamatuar kronik bir hastalık olan RA'nın tek başına KV risk etkeni olduğu ileri sürülmüştür (67).

Gonzalez ve arkadaşlarının toplam 603 RA hastası ve 603 de RA olmayan kontrol grubunu sırasıyla 15 ve 17 yıl izleyerek karşılaştırdıkları çalışmada, başlangıçta RA hastalarının eski ya da güncel sigara içme olasılığının daha fazla olduğunu saptanmışlardır. RA olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA hastalarında erkek cinsiyet, sigara ve kişisel kardiyak öykünün KV olaylarla daha zayıf ilişkisi vardı. Ailede kardiyak öykü, hipertansiyon, dislipidemi, VKİ ya da diyabet gibi diğer risk faktörleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (68).

2.4.5. RA ile İmmünolojik Belirteçlerin İlişkisi

İnflamasyon, özellikle hem KVH ve hem de RA için ortak olan yeni KV risk faktörleri arasında bulunur (13,14). Ateroskleroz ve RA hastalığında görülen inflamatuvar cevaplar arasında benzerlikler bulunmaktadır. Örneğin, makrofaj ve mast hücrelerinin aktivasyonu yoluyla oluşan kollajen degradasyonu, aterosklerotik plakların destabilizasyonunda majör rol oynamakta gibi görülmekte ve RA gibi inflamatuvar durumların patogenezinin de önemli bir parçası olmaktadır (38). Ayrıca, RA ve KVH arasındaki bağlantı, bu hastalarda sıklıkla kullanılan kortikosteroidlerin ve CSİ'nin aterojenik yan etkilerine bağlı olabilir (39, 40).

RA'dan yakınan hastalar yalnızca yüksek bir kronik hastalık yüküne sahip olmayıp aynı zamanda genel popülasyondan 4 kat daha fazla miyokard infarktüsü (Mİ) ve mortalite riskine sahiptir. RA'da koagülasyon sürecinin aktif olduğuna ilişkin yeterli kanıt bulunmaktadır. Sinovyumda fibrin birikmesi romatoid sinovitin en çarpıcı patolojik özelliklerinden birisidir ve anti-CCP gibi karakteristik RA antikörleri fibrin ve fibrinojen molekülleriyle çapraz reaksiyona girerek fibrinolizi bozabilir. İnflamasyon, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler, TNF- α ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ilişkisini içeren ortak bir mekanizma ile düzenlenmektedir. Çeşitli düzeylerde inflamatuvar süreçler ve koagülasyon yolları arasında yoğun karmaşık ilişkilerin bulunduğu uzun zamandan bu yana bilinmektedir ve bu etkileşimin artrit ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Büyük ölçekli ve uzun vadeli çalışmalar anti TNF- α tedavisinin hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar ölçütlerini iyileştirdiğini ve lokal ve sistemik inflamasyonu azalttığını göstermiştir. TNF- α blokajı böylece bozulmuş koagülasyonu ve RA ilişkili KV riskini de azaltabilir (69). Cuchacovich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, RA hastaları, 10' u TNF antagonistleri ile tedavi edilen, 13' ü metotreksat ile

tedavi edilen ve 14' ü de tedavi almayan olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Anti TNF alan RA hastalarında yükselmiş sTNFR_{II} ve IFN- γ düzeylerinin bu tedavi altındaki hastalarda inflamatuvar süreci tamamen baskılamadığı ve aterogenezise katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (70). Ateroskleroza katkıda bulunan sistemik inflamasyonun baskılanması, inflamatuvar hastalıklarda KV prognozda iyileşme sağlayabilir. Böylece, anti- TNF α tedavisiyle RA'da inflamatuvar eklem hastalığının azaltılmasının, en azından kısmen de olsa KV olay riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71).

Çok merkezli, çoğunluğunu beyaz ırkın oluşturduğu 4363 hasta ile gerçekleştirilen bir araştırmada uzun süreli metotreksat, sulfasalazin, glukokortikoid, anti-TNF α gibi anti romatizmal tedavilerin KVH riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, tüm örnekleme yaşam boyu MI % 3.2, strok % 1.9 ve her hangi bir KV olay % 9.3 idi. KV risk etkenlerinin yaygınlığı hipertansiyon için % 32, hiperlipidemi için % 14, diyabet için % 8, sigara için % 43, fiziksel inaktivite için % 73 ve obezite için % 18 idi. Geleneksel risk etkenlerine ek olarak, ekstraartiküler hastalığın da RA hastalarında MI oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72). Glukokortikoide maruziyetin RA hastalarında KV olayla ilişkisinin 603 hastanın tıbbi kayıtlarının incelenmesiyle araştırıldığı bir toplum temelli çalışmada glukokortikoide maruz kalmış RF (+) hastaların RF(-) hastalardan farklı olarak artmış KV olay riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (73). Gerçekte RA hastaları akut MI riski açısından %50 daha yüksek risk altındadır (74). Hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ile birlikte RA'nın akut MI riskinde yedi kat artışa yol açtığı bildirilmektedir (3).

RA olanlarda balık yağı ve yağlı balığın klinik semptomlarda iyileşme sağladığı bildirilmekle birlikte RA gelişimine karşı koruyucu olup olmadığı henüz bilinmemektedir. İsveç'te 1889 RA olgusu ve kontrol grubu olarak da 2145 randomize seçilmiş kişi ile toplum temelli olgu- kontrol çalışmasında, balık yağı almanın RA gelişme riskinde ılımlı şekilde bir azalma sağladığı ortaya konmuştur (75).

2.4.6. RA ve Kardiyovasküler Hastalık Birlikteliğinde Genetik

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 677 C>T ve 1298 A>C gen polimorfizmlerinin RA'ya duyarlılığa katkısının araştırılması amacıyla İspanya'da 612 RA hastası ve 865 kişilik kontrol grubuyla gerçekleştirilen çalışmada MTHFR 1298 A>C gen polimorfizminin RA hastalarında KV olay ve subklinik ateroskleroz için artmış risk taşıdığı gösterilmiştir (76).

Gonzalez-Gay ve arkadaşlarının 182 ardışık hasta ile HLA-DRB1 geni ve kalıcı kronik inflamasyonun RA hastalarında KV olaya katkısı olup olmadığını araştırmak için yaptıkları çalışmada, genetik olarak yatkın bireylerde kronik yüksek inflamasyon yanıtın RA hastalarında KV olay riski ve KV mortaliteye yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (77). Başka bir çalışmada ise nitrik oksit sentaz gen gen polimorfizmlerinin (NOS2A ya da NOS3) RA' da doğrudan KV olay için risk etkeni olmamakla birlikte, HLA-DRB1 alelleriyle bazı etkileşimlerinin KV olay gelişme riskinde artışa yol açtığı ileri sürülmüştür (78). PTPN22, STAT4 and TRAF1/C5 gen polimorfizminin endotelial disfonksiyonla ya da artmış karotid intima-media kalınlığı ile ortaya çıkmış olan subklinik ateroskleroz ve KV olay gelişiminde etkisinin olmadığı saptanmıştır (79).

RA için 1987 Amerikan Romatoloji Birliği kriterlerini karşılayan 587 hasta çalışmaya alınarak hastalarda önceden tasarlanmış TaqMan tek nükleotid polimorfizmi genotip yöntemi kullanılmış ve TNFA rs1800629 polimorfizmi için genotipleme yapılmıştır. Bu çalışmada ayrıca moleküler temelli yöntemler kullanılarak HLA-DRB1 genotiplemesi de yapılmıştır. Subklinik aterosklerozun vekil belirteçleri olarak kullanılan karotid arter intima-media kalınlığı, akım aracılı endotel bağımlı ve endotel bağımsız vazodilatasyon bir hasta alt grubunda ölçülmüştür. Sonuçta TNFA rs1800629 gen polimorfizminin RA'lı hastalarda KV komplikasyonlara yatkınlık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

Siyahi Afrikalıların aterosklerotik kalp hastalığı açısından belirgin şekilde düşük risk taşıdığı bildirilmektedir. RA olan siyahi Afrikalılar arasında da bu koruyucu durumun olup olmadığını belirlemek amacıyla, 291 siyah 335 de diğer ırklardan oluşan (229 beyaz, 64 Asyalı ve 42 melez) RA hastası ile bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet gibi major konvansiyonel KVH risk etkenleri, zayıflık, obezite, metabolik sendrom, kronik böbrek rahatsızlığı, alkol tüketimi, gerginlik, depresyon ve boy gibi diğer konvansiyonel risk etkenleri, RF durumu ve inflamasyon

belirteçleri ve arteriyel sertlik (brakial nabız basıncı) değerlendirildi. Bütün konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan aterosklerotik KV risk hastalığı riskinin ve arteriyel sertliğin siyahi Afrikalı RA hastalarında azalmadığı görülmüş, KVH riskinin etnik kökenden bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (81).

2.4.7. Geleneksel Risk Faktörlerini Yönetme

Hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri olan, tedavi için geçerli kriterleri karşılayan RA hastalarını tespit etmek önemlidir. KV risk değerlendirme araçları hastanın RA olup olmadığını dikkate almazsa, risk olduğundan küçük görülebilir. KV risk hesaplama yöntemi olan QRISK2 ile geleneksel risk faktörlerinin yanısıra RA, sosyal yoksunluk ve etnisite gibi diğer risk faktörleri de kullanılarak bir tahmin elde edilir. Bu nedenle bu hastalarda daha doğru bir risk tahmini elde edilebilir. Aşırı risk konusunda hastayla iletişim halinde ek ilaç tedavisine karar verme sürecinde hastaya yardımcı olmak, diyet, sigarayı bırakma ve kilo verme gibi türlü yaşam tarzı değişikliklerini teşvik etmek, KV risk faktörlerini azaltmaya yardımcı olacaktır.

Statinler RA hastalarında KV risk yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. RA'ya bağlı aktif doku iltihabı ve plazma lipid düzeyleri nedeniyle etkileşim oldukça karmaşıktır: aktif RA'daki düşük HDL-kolesterol düzeyleri ile HDL partikül işlev bozukluğu arasında bir ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Statinler ile RA'lı kişilerin tedavi edilmesi proaterojenik lipidlerde azalmaya ve inflamasyon belirteçlerinde iyileşmeye neden olmaktadır. Statinlerin anti-inflamatuar etkinliği nedeniyle de RA'da hastalık aktivitesinin azaltılmasında fazladan bir yararı olabilir. Atorvastatin 40 mg (TARA) ile bir plasebo kontrollü çalışmada, tedaviden altı ay sonra inflamatuvar göstergelerde ılımlı fakat klinik olarak anlamlı bir azalmanın yanında RA aktivitesinde de azalma olduğu saptanmıştır.

Norfolk Artrit Register (NOAR) bir grup RA hastasından (n = 1010) prospektif veri toplamaktadır.10 yıllık izlemde, deneklerin %17'sinin öldüğü bunların da % 52'sinin KVH'lara bağlı ölümler olduğu bildirilmiştir (82).

2.4.8. Romatoid Artrit Tedavisinin Kardiyovasküler Risk Üzerine Etkisi

RA'da, inflamasyonun derecesi KVH riski ile ilişkili olduğundan inflamatuvar hastalık tedavisinin bu aşırı riski azaltabileceği düşünülmektedir. RA tedavisinin inflamasyonu azalttığı ve bütün lipid profilini düzenlediği gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda hastalık sürecini kontrol etmek için kullanılan DMARD'ların aşırı KV riski biraz azaltabileceği gösterilmiştir. Metotreksat en sık tercih edilen DMARD'dır, ve KV mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. 15 ülkeden 4.363 hastanın katıldığı, klinik değerlendirme ve öz-rapor anketi içeren çok-uluslu, kesitsel seçilmemiş kohort tabanlı çalışmada, metotreksat (HR 0.85,% 95 0,81-0,89), sulfasalazin (HR 0.92,% 95 0,87-0,97), leflunomid (HR 0.59,% 95 0,43-0,79), glukokortikoidler (HR 0.95 ,% 95 0,92-0,98) ve anti-TNF α tedavisi (HR 0.42,% 95 0,21-0,81, p <0.05) gibi tedavilerin, uzun süreli kullanımının azalmış KV morbidite (anjina, miyokard enfarktüsü, ve inme) riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anti-TNF α tedavinin KVH üzerine etkisi birkaç kohort çalışmasında incelenmiştir. 8670 hasta İngiliz kohort 18 ay boyunca izlendi ve klinik olarak anti-TNF α tedavisine yanıt verenlerin miyokard infarktüsü oranlarının azaldığı gösterilmiştir. İngiliz Romatoloji Birliği anti-TNF α kullanımı ile ilgili yönerge yayınlamış ve ağır derecede kalp yetmezliği olan hastalarda bu tedavinin kullanılmamasının gerektiğini, orta derecede yetmezliği olanlarda ise dikkatli kullanılması gerektiğini belirtmiştir (82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2008-2009 yılları arasında, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi (eski adıyla Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, romatoloji dal polikliniğine kayıtlı ve 3 ay arayla düzenli takiplere gelen ve 1987 ACR klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış toplam 74 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak kliniğimize ağrısı aktivite ile artan, istirahatla azalan, gece ağrısı olmayan ve sabah tutukluğu 15 dakikadan az olan mekanik bel ağrı yakınması ile başvuran lomber disk hernisi ve lomber spondiloz tanıları alan hastalar alındı. Olguların yaşları 20 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $51,10 \pm 10,16$, kontrol grubunun yaşları 40 ile 70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $56,05 \pm 7,33$ idi. RA olguların 58'i (%78,4) kadın, 16'sı (%21,6) erkek, kontrol grubunun 38'i kadın (%97,4), 1'i (%2,6) erkektir.

Hastaların çalışmaya alınmasında yaş ve cinsiyete yönelik bir kısıtlama yapılmadı. Çalışmanın etik kurul onayı hastanemizin lokal etik kurul komitesi tarafından alındı. Çalışmaya giren tüm hastalardan yazılı onam belgeleri alındı

3.1. DEĞERLENDİRME GEREÇLERİ

3.1.1. Veri toplama

Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo) kaydedildi. Hastaların VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi (kg/m^2) formülüyle hesaplandı. Boy için stadiometre ve kilo için ayakkabısız ve ağırlıksız bir şekilde standart bir terazi kullanılarak kilogram cinsinden ağırlıkları kaydedildi. Hastaların sistolik ve diastolik arteriyel kan basınçları, 15 dakikalık bir istirahattan sonra civalı bir tansiyon aleti ile iki ölçümün ortalaması olarak kaydedildi.

Şikayetlerin başlama tarihi ve RA teşhis tarihleri kaydedildi. Teşhisten sonra kullanılan ilaçlar ve mevcut tedavileri kaydedildi. RA'lı olguların ve kontrol grubunun diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve herhangi bir kardiyovasküler hastalık mevcudiyeti ve varsa diğer sistemik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Birinci ve ikinci derece akrabalarında hipertansiyon, diyabet, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık olup

olmadığı soruldu. Sigara kullanımı ve egzersiz alışkanlığına ilişkin bilgiler hasta ile yapılan yüz yüze görüşmeden elde edildi.

Tüm deneklerin kanları, 13 saatlik bir diyet sonrası sabah alındı. Kan tetkiklerinde; hemogram, ESH, CRP, total kolesterol, TG, HDL, LDL bakıldı. Romatoid artritli hastaların RF, Anti-CCP değerleri bakıldı.

Hastalık aktivitesi, DAS 28 ile değerlendirildi. Bu amaçla eklem muayenesinde sağ ve sol olmak üzere 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MKF eklem, 10 PİF eklem, 2 diz ekleminde hassasiyet ve şişlik değerlendirildi. Hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) hesaplandı. DAS 28 skorunun hesaplanması için ESH ve VAS üzerinden genel sağlık durumu (GSD) kullanılarak DAS 28 için özel hazırlanmış hesap makineleri kullanıldı. $DAS\ 28 = (0,56 \times \sqrt{HES}) + (0,28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0,70 \log ESH) + (0,014 \times GSD)$

DAS 28 skoru; 2.6' dan küçük değerler remisyona, 2.6-3.2 arası değerler düşük klinik aktivite, 3.2-5.1 arası değerler orta klinik aktivite ve 5.1' in üzeri değerler ise yüksek klinik aktivite olarak kabul edildi (36).

RA hastalarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek için romatolojik hastalıklarda en çok kullanılan yöntem olan 'Sağlık Değerlendirme Anketinin kısa formu' (HAQ-DI) kullanıldı. Hastalara giyinme, yerden kalkma, yemek yeme, yürüme, vücut temizliği, uzanma, kavrama ve eylemler adı altında 8 kategori içinde 20 soruyu cevaplamaları istendi. Her kategori en az iki spesifik soru içermekte ve her soru "son bir hafta boyunca..... yapabiliyor musunuz?" şeklindedir. Sağlık değerlendirme anketinin kısa formunun hesaplamasında her soru için dört zorluk derecesi yer almaktadır; ['0' normal veya hiç zorluk yok, '1' biraz zor, '2' çok zor ve '3' hiç yapamıyorum].

Her kategorideki en yüksek skor o kategorinin skorunu belirler. Her kategorinin skoru toplandı ve toplam kategori sayısı olan 8'e bölünmek suretiyle HAQ-DI skoru elde edildi. HAQ-DI skorunu hesaplayabilmek için hastaların 8 parametreden en az 6'sını cevaplamış olması gerekmektedir. Elde edilen skor 0-1 arasındaki skorlar yumuşak ve orta derece fonksiyonel yetersizlik, 1-2 arası skorlar orta ve ciddi fonksiyonel yetersizlik, 2-3 arasındaki skorlar da çok ciddi fonksiyonel yetersizlik olarak sınıflandı.

3.1.2. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi

Kardiyovasküler risk değerlendirilmesi formunda tüm deneklerin cinsiyet, doğum tarihi, sigara alışkanlığı (içici ise paket/gün/yıl), alkol tüketimi, diyabet varlığı veya yokluğu, ayrıntılı diyet alışkanlığı, ailede kalp hastalığı öyküsü (aile üyelerinin 55 yaşından önce veya sonra ölüp ölmediği) ve fiziksel aktiviteleri sorgulandı.

Diğer sorular arasında katılımcıların “daha önce bir KVH tanısı alıp almadığı” veya “istirahatte veya egzersiz yaptığında göğüs ağrısı olup olmadığı” soruları yer aldı. Denekler ek olarak hipertansiyon ve dislipidemi ilaçları açısından da sorgulandı.

RA hastaları ve kontrol grubunun FRS; cinsiyet,yaş,diyabet ,sigara kullanımı,tedavi edilmiş/edilmemiş sistolik kan basıncı ,total kolesterol , HDL kolesterol belirteçleri kullanılarak “framinghamstudy.org” adlı internet sitesinde hesaplandı. Sonuçlar düşük (10 yıl içinde < %10 risk olması), orta (%10 - 20%) ve yüksek (%>20 olmak üzere üç kategoriye ayrıldı.

3.2. İSTATİSTİK METODU

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Niceliksel veriler arası ilişkileri saptamak için Spearman Korelasyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Olguların yaşları 28-72 arasında değişmekte olup, ortalaması $51,10 \pm 10,16$ 'dir. Kontrol grubunun yaşları 40-74 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $56,05 \pm 7,33$ dür. Olguların 58 i(78,4%) kadın. 16 sı (21,6%) erkektir. Kontrol grubunun 38 i kadın 97,4%, 1 i 2,6% sı erkektir.

Tablo 4: Demografik Özellikler

	Vaka	Kontrol	p
Yaş (Ort±Ss)	51,10 ±10,16	56,05± 7,33	0,013
Kilo (Ort±Ss)	74,29± 14,46	74,72± 9,60	0,897
Boy (Ort±Ss)	157,6±06,76	155,39± 5,66	0,114
VKİ (Ort±Ss)	30,03± 6,14	30,92± 3,37	0,277

Vaka grubundaki olguların yaş ortalaması, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. ($p < 0,05$). Vaka ve kontrol grubundaki olguların kilo, boy ve VKİ düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0,05$).

Tablo 5: Vaka Grubundaki Olguların Tedavi süresi, Hastalık süresi, Tedavide gecikme Dağılımı

N:74	Ort±Ss	Min-max
Tedavi süresi (yıl)	5,95 ± 6,78	0 - 29
Hastalık süresi (yıl)	8,64 ± 7,76	1 - 33
Tedavide gecikme (yıl)	2,69 ± 4,78	0 - 29

Vaka grubundaki olguların tedavi süresi ortalama $5,95 \pm 6,78$ yıl; hastalık süresi $8,64 \pm 7,76$ yıl; Tedavide gecikme süresi ortalama $2,69 \pm 4,78$ yıl idi.

Tablo 6: Vaka Grubundaki Olguların Steroid kullanımı ve DMARD Dağılımı

Steroid kullanımı N (%)	Yok	38 (51)
	Var	36 (49)
DMARD N (%)	L	10 (13,5)
	L+SSZ	2 (3)
	MTX	43 (58)
	MTX+L	1 (1,4)
	MTX+SSZ	8 (10,8)
	SSZ	8 (10,8)
	SSZ+MTX+HCQ	1 (1,4)
	SSZ+ HCQ	1 (1,4)

Vaka grubundaki olguların 36'sı (% 48,6) steroid kullanıyordu. Olguların 10'u (% 13,5) leflunomid (L), 8'i (% 10,8) sulfasalazin (SSZ), 2'si (% 2,7) L+SSZ, 43'ü (% 58,1) metotreksat (MTX), 1'i (% 1,4) MTX+L, 8'i (% 10,8) MTX+SSZ, , 1'i (% 1,4) SSZ+MTX+hidroksiklorokin (HCQ), 1'i (% 1,4) SSZ+HCQ olmak üzere DMARD tedavisi alıyordu.

Tablo 7: FRS Bulguları

	Vaka	Kontrol	P
FRS (Ort±Ss)	0,039± 0,051	0,027± 0,028	0,741

Tablo 8: FRS dağılımı

KONTROL N (%)	Düşük FRS	22 (57)
	Orta FRS	13 (33)
	Yüksek FRS	4 (10)
VAKA N (%)	Düşük FRS	36 (49)
	Orta FRS	22 (30)
	Yüksek FRS	16 (21)

Vaka ve kontrol grubundaki olguların FRS arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05).

Tablo 9: RF anti- CCP dağılımı

RF Pozitif N (%)	41 (55)
RF Negatif N (%)	33 (45)
Anti- CCP Pozitif N (%)	41 (55)
Anti- CCP Negatif N (%)	33 (45)

Vaka grubundaki olguların 41'inin (% 55) RF Pozitif, 33'nün (% 45) RF Negatif idi. Vaka grubundaki olguların 41'inin (% 55) Anti- CCP Pozitif, 33'nün (% 45) Anti- CCP Negatif idi.

Tablo 10: Laboratuvar Bulguları

(Ort±Ss)	Vaka	Kontrol	P
CRP	0,59±0,72	0,52±0,42	0,305
ESH	33,54±19,03	17,97± 10	0,014
Trombosit	283,05 ±70,30	270,1± 65,02	0,428
Total kolesterol	209,3±35,66	215,13±28,93	0,313
HDL	57,04±14,65	61,97± 18,03	0,225
VLDL	26,10±11,34	26,21± 12,22	0,973
LDL	126,2± 34,80	128,79±29,25	0,491
Trigliserit	131,03±56,11	129,71 ±61,24	0,837
SKB	140,8± 25,40	129,23±18,16	0,013
DKB	86,28± 14,24	76±9,42	0,012

Vaka grubundaki olguların ESH,sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. (p<0,05).

Tablo 11: KVH ve KVH aile öyküsü

		Vaka N (%)	Kontrol N (%)	P
Anjina	Evet	6(8,1)	5(12,8)	0,422
	Hayır	68(91,9)	34(87,2)	
Daha önce geçirdiği kalp krizi	Evet	2(2,7)	0(0)	0,300
	Hayır	72(97,3)	39(100)	
Daha önce Anjio	Evet	2(2,7)	5(12,8)	0,034
	Hayır	72(97,3)	34(87,2)	
Daha önce Stend	Hayır	74(100)	39(100)	-
Daha önce By pass	Evet	1(1,4)	1(2,6)	0,642
	Hayır	73(98,6)	38(97,4)	
Kalp hastalığı ile ilgili ilaç kullanıyor mu?	Evet	6(8,1)	5(12,8)	0,422
	Hayır	68(91,9)	34(87,2)	
Ailede Kalp hastalığı ve ya kalp krizi hikayesi	Evet	33(44,6)	21(53,8)	0,349
	Hayır	33(44,6)	21(53,8)	
Ailede SVH	Evet	19(25,7)	17(43,6)	0,052
	Hayır	55(74,3)	22(56,4)	

Tablo 12: Hastalık ve Aile Öyküsü Bulguları

		Vaka N (%)	Kontrol N (%)	P
DM	Var	8(10,8)	7 (18)	0,288
	Yok	66 (89,2)	32 (82)	
DM ilaç tedavisi	Var	7 (9,5)	7 (17,9)	0,193
	Yok	67(90,5)	32 (82,1)	
Ailede DM hikayesi	Var	37(50)	14(35,9)	0,152
	Yok	37(50)	25(64,1)	
HT	Var	24(32,4)	14(35,9)	0,711
	Yok	50(67,6)	25(64,1)	
HT ilaç tedavisi	Var	20(27)	14(35,9)	0,328
	Yok	54(73)	25(64,1)	
Dislipidemi	Var	11(14,9)	7(17,9)	0,670
	Yok	63(85,1)	32(82,1)	
Dislipidemi ilaç tedavisi	Var	5(6,8)	5(12,8)	0,281
	Yok	69(93,2)	34(87,2)	

Vaka grubundaki olguların Daha önce anjio olanların oranı, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$).

Tablo 13: Sigara, ve Egzersiz Alışkanlığı

		Vaka N (%)	Kontrol N (%)	p
Sigara kullanımı	Evet	14(19)	10(26)	0,406
	Hayır	60(81)	29(74)	
		Vaka N (%)	Kontrol N (%)	p
Egzersiz alışkanlığı	Evet	23 (31)	11(28,2)	0,717
	Hayır	51(69)	28(71,8)	

Tablo 14: Vaka Grubundaki Olguların DAS-28 ve HAQ Bulguları

N: 74	(Ort±Ss)	Min-Max
DAS 28	3,855±1,224	0,480- 6,88
HAQ	0,642±0,705	0,000-2,75

Vaka grubundaki olguların DA S28 ortalaması 3,855 ± 1,224; HAQ ortalaması 0,642 ± 0,705 olarak bulundu.

Tablo 15: Vaka Grubundaki Olguların Dislipidemi Tedavisi Almasının FRS'ye Etkisi

	N	(Ort±Ss)	P
Dislipidemi Tedavisi Var	5	0,026±0,013	0,785
Dislipidemi Tedavisi Yok	69	0,040±0,053	

Vaka grubundaki olguların, Dislipidemi tedavisi almasının FRS'ye etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05).

Tablo 16: Vaka ve Kontrol Grubundaki Olguların Dislipidemi Tedavisi Almasının FRS'ye Etkisi

	N	(Ort±Ss)	P
Dislipidemi Tedavisi Var	10	0,040±0,041	0,178
Dislipidemi Tedavisi Yok	103	0,035±0,045	

Vaka ve kontrol grubundaki olguların, Dislipidemi tedavisi almasının FRS'ye etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05).

Tablo 17: Vaka Grubundaki Olguların DAS 28, HAQ, CRP, ESH, Tedavi süresi ve Hastalık süresinin FRS ile ilişkisi

FRS		
DAS-28	r	-0,125
	p	0,288
	N	74
HAQ	r	-0,105
	p	0,373
	N	74
CRP	r	-0,154
	p	0,191
	N	74
ESH	r	0,096
	p	0,414
	N	74
Tedavi süresi (yıl)	r	0,042
	p	0,723
	N	74
Hastalık süresi (yıl)	r	0,071
	p	0,545
	N	74

Vaka grubundaki olguların DAS 28, HAQ, CRP, ESH, Tedavi süresi, Hastalık süresinin FRS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Tablo 18: Vaka Grubundaki Olguların Steroid Kullanımının FRS İlişkisi

FRS	(Ort±Ss)	p
Steroid Kullanımı Yok (N:38)	0,038±0,049	0,654
Steroid Kullanımı Var (N:36)	0,040±0,053	

Vaka grubundaki olguların Steroid kullanımının FRS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Tablo 19: Vaka Grubundaki Olguların RF pozitifliğinin FRS İlişkisi

FRS	N	(Ort±Ss)	p
RF Pozitif	41	0,046±0,060	0,628
RF Negatif	33	0,030 ±0,036	

Vaka grubundaki olguların RF Pozitifliğinin FRS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Tablo 20: Vaka Grubundaki Olguların anti-CCP pozitifliğinin FRS İlişkisi

FRS	N	(Ort±Ss)	p
Anti-CCP Pozitif	41	0,041±0,050	0,525
Anti-CCP Negatif	33	0,036±0,053	

Vaka grubundaki olguların anti-CCP Pozitifliğinin FRS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Tablo 21: Vaka Grubundaki Olguların RF ve anti-CCP titrasyonlarının FRS İlişkisi

FRS		
RF titrasyon	r	0,062
	p	0,599
	N	74
Anti-CCP titrasyon	r	0,042
	p	0,722
	N	74

Vaka grubundaki olguların RF ve anti-CCP titrasyonlarının FRS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Tablo 22: Vaka Grubundaki Olguların DAS 28 Bulgularının FRS İlişkisi

FRS		N	(Ort±Ss)	p
DAS-28	İnaktif ($=<3,2$)	22	0,041±0,038	0,435
	Orta ($3,2 - 5,1$)	40	0,041±0,061	
	Aktif ($>5,1$)	12	0,027±0,032	

Vaka grubundaki olguların DAS-28 bulgularının FRS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Tablo 23: Vaka grubunun HAQ dağılımı

HAQ	N(%)
Yumuşak- orta	51(72,9)
Orta -ciddi	18(24,3)
ciddi	5(6,7)

5. TARTIŞMA

Çalışmanın yapıldığı Bezmialem Vakıf Üniversitesi çeşitli tıp branşlarının bulunduğu bir vakıf üniversitesidir. Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Anabilimdalı polikliniği, romatoloji dal polikliniğinde kayıtlı olan ve Amerikan Romatoloji Birliği kriterlerine göre romatoid artrit tanısı ile takip edilen vaka grubu ve inflamatuvar olmayan mekanik bel ağrısı nedeniyle kliniğimize başvuranlar ise kontrol grubu olarak yazılı onamları alınarak çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamızdaki birinci amaç, RA hastalarının kardiyovasküler risk oranlarını Framingham skoru ile ortaya koymak ve bu risk oranının, hastalık aktivitesi, ve fonksiyonel durum ile ilişkisini araştırmaktır. Bu amaçla FRS hesaplanmış ve hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumla korelasyonuna bakılmıştır. İkinci amacımız, FRS ile KVH risk açısından RA'lı hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

RA hastalarında kardiyovasküler risk etkenlerinin saptanması ve gecikmeden tedavisine başlanması, romatoid artrit mortalite ve morbiditenin en çok sebebi olan kardiyovasküler olayların azaltılmasını sağlamaktadır. FRS hesaplamak için çalışmamıza dahil olan vaka grubundan ve kontrol grubundan geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olan yaş, diyabet, sigara, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve HDL kolesterol bilgileri toplandı. Cinsiyet, alkol tüketimi, ailede kalp hastalığı öyküsü ve fiziksel aktivite, semptomimetik etkileri nedeniyle kahve ve çay tüketimi hakkında da bilgi alındı. Diğer sorular arasında katılımcıların daha önce miyokard infarktüsü ve anjina gibi kardiyovasküler bir hastalık tanısı alıp almadığı, hipertansiyon, kalp hastalığı ve dislipidemi ile ilgili ilaç alıp almadıkları araştırıldı. Ayrıca anjio, stend, by-pass gibi girişimsel uygulamalar yapılıp yapılmadığı soruldu. Ailede serebrovasküler hastalık, diyabet gibi hastalıkların varlığı da araştırıldı.

RA hastalarında, hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla, hastanın 100 mm'lik bir skala üzerinde ağrı derecelendirmesi Visual analog skala (VAS) kullanılarak gerçekleştirildi. 28 eklem tutulum sayısına göre belirlenen şis eklem sayısı (ŞES), hassas eklem sayısı (HES) saptandı. İnflamasyon göstergesi olan ESH ve CRP bakılarak DAS28-

ESH hesaplandı. Romatolojide hastaların günlük yaşamdaki fonksiyonel durumunu değerlendirmek için Sağlık Değerlendirme Anketinin kısa formu (HAQ-DI) kullanıldı.

Olguların yaşları 28-72 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $51,10 \pm 10,16$ ' idi. Kontrol grubunun yaşları 40-76 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $56,05 \pm 7,33$ idi. Olguların 58' i (%78,4) kadın ve 16' sı (21,6) erkekti. Kontrol grubunun 38' i kadın (%97,4), 1' i (%2,6) erkekti.

FRS açısından vaka grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. RA grubunda 10 yıllık KVH riski; düşük, orta ve yüksek olarak sırasıyla %49, %30 ve %16 olarak tespit edildi. Bu oran kontrol grubunda sırasıyla %57, %33 ve %10 olarak hesaplanmıştır.

Vaka grubundaki olguların yaş ortalaması, kontrol grubundaki olguların yaş ortalamasına göre anlamlı olarak düşüktü. Bu durum kontrol grubunun, fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğimize başvuran hastaların ardışık ve rastgele seçilmesinden kaynaklanmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kontrol vakaları ile yapılmış çalışmalarda, RA hastalarının, kardiovasküler ölüm, iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi KVH'lar açısından daha çok riske sahip oldukları gösterilmiştir (83).

FRS'de yer alan parametrelerin biri sigaradır. Sigara içmek, KVH risk faktörleri arasında, inflamatuvar süreciyle sinerjik etkisinden dolayı, normal popülasyona göre, RA hastaların damar duvarında daha büyük bir tehlike oluşturmaktadır (84). Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu arasında sigara açısından anlamlı fark yoktu ve sırasıyla % 20 ve % 26 kullanma oranları ile birlikte genel popülasyona göre düşüktü. 1988 yılında yapılmış olan bir araştırmaya göre toplumumuzda 15 yaş üstü erkeklerin %62.8'i, kadınların %24.3'ü ve tüm nüfusun ise %43,6'sı sigara içmektedir (85). Diğer çalışmalarda ise RA hastalarının genel popülasyona göre eski içici veya halen içici olma ihtimalinin yüksek olduğu gösterilmiştir (44,86). Naranjo ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, 15 ülkeden toplam 4363 RA hastasında KVH prevalansını araştırmıştır (72). Yaş ortalaması 57 olan bu çalışmada, KVH risk faktörleri içinde sigara içme prevalansı %43 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hem hastaların yaş ortalaması 51 olarak daha düşüktü ve hem sigara içme oranı %20 olarak düşük bulunmuştur. Chung yaptığı bir araştırmada 141 RA hastası ve 227 kontrol vakasında, koroner arter kalsifikasyonunun yayılımını araştırmıştır. Yaş ve cinsiyet uyumundan sonra, sigara içmek, daha ciddi bir koroner arter kalsifikasyonu ile korelasyon göstermiştir (43).

Ateroskleroz; MI, inme ve diğer KVH için altta yatan en önemli nedendir ve kolesterol depoları, fibroz ve inflamasyondan oluşan fokal plaklarla karakterizedir. Genel popülasyonda, KVH risk ile düşük HDL, yüksek total kolesterol, yüksek trigliserid ve LDL düzeyleri gibi dislipidemi ilişkilidir (87). Özellikle TK/HDL yüksekliği, KVH riski için önemli bir prognostik göstergedir (88). Aktif hastalığı olan inflamatuvar artritli hastalar, düşük HDL'ye sahip oldukları için daha yüksek TK/HDL oranına ve trigliserid düzeyine sahiptir (89). RA tanısından sonra ilk kez MI geçiren ve MI geçirmeyen hastalar üzerinde yapılan geniş bir çalışmada, MI geçirmeyenlere göre, serum total kolesterol artışı ve düşük HDL kolesterolü, MI geçiren hastalarda gösterilmiştir (90). Bu istenmeyen lipid değişikliklerinin RA'nın başlamasından en az 10 yıl önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (91). RA'da atorvastatin kullanımının TK ve LDL düzeylerinde azalmayla birlikte hastalık aktivitesinde de ılımlı bir azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (92). Çalışmamızda bu kanıtların tersine, iki grup arasında fark bulunamamıştır. Muhtemelen RA ilaçları ve/veya inflamatuvar aktivite, lipid düzeylerini etkileyebilir ve iki grup arasındaki gerçek farkları saklayabilir fakat bu durumun başka çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

KVH geleneksel risk faktörleri içinde yer alan diyabet prevalansı Naranjo'nun çalışmasında %8 olarak (72) ve bizim çalışmamızda da %8 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın %7'si de diyabet tedavisi alıyordu.

Sistolik kan basıncı geleneksel KVH risk faktörlerinden biridir. Hipertansiyonun prevalansı, Naranjo'nun çalışmasında %32 ve bizim çalışmamızda ise bu oran %24 olarak kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Hipertansif hastaların %24'ü antihipertansif ilaç kullanıyordu. Kan basıncındaki orta derecedeki bir düşüşün, KVH riski düşürdüğü iyi bilinen bir gerçek olduğundan, RA hastalarının takiplerinde düzenli kan basıncı kontrollerinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (93).

Çalışmamızın her iki grubu arasında FRS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Mutlak riskin hesaplanmasında kullanılan geleneksel KVH risk faktörlerinden hipertansiyon hariç diğerleri arasında fark bulunmadığı için Framingham skorları da istatistiksel açıdan farklılık göstermemiştir. RA hastalarının osteoartrit hastaları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, koroner hastalık riski açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır (94). Bu konuda kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllülerin katılımının sağlanması aydınlatıcı olabilir.

RA'da dizabilite, KVH'nın major belirleyicisidir. Sedanter yaşam tarzı, KVH riskini genel popülasyonda arttırmaktadır ve yüksek fiziksel aktivite KVH mortalitesi ve morbiditesini azaltmaktadır. RA'da inflamasyonu kontrol altında tutmak ve fonksiyonel kapasiteyi arttırmak amacıyla kullanılan başarılı tedavi stratejileri KVH riskini büyük ölçüde azaltmaktadır ve fiziksel inaktivitenin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (95,96). Çalışmamızdaki vaka grubunda, fiziksel inaktivite yaygınlığı, kontrol grubu ile istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemektedir. RA hastalarında 14 kişi ve kontrol grubunda da 10 kişi haftada 3 kez yürüyüş ile egzersiz yapmaktaydı. RA'da sık gözlenen fonksiyonel sakatlık, eklem ağrıları ve tutukluk, bu hastaların düzenli egzersiz yapmasına bir engel oluşturabilir. Ayrıca kontrol grubunda da egzersiz alışkanlığının az olması kronik bel ağrılı hastalar olmalarına bağlanabilir. Bu durum her iki grup hastada da egzersiz ve fiziksel aktivite bilincinin az olduğunu göstermektedir. Koroner kalp hastalığı için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olan fiziksel inaktivitenin mutlak KVH risk hesaplanmasında yer almaması dikkati çekmektedir.

VKİ, vücuttaki yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. VKİ, kilo (kg) / boy² (m²) olarak hesaplanır ve $VKİ = 25-29.9$ ise fazla kilolu, $VKİ \geq 30$ ise obez olarak tanımlanır (97). Yapılan çalışmaların birçoğunda, VKİ ölçümleri açısından, RA hastaları ve kontrol grupları arasında bir tutarlık yoktur ve RA hastalarının VKİ değerleri, kontrol grubu hastalarının VKİ değerlerinden yüksek, eşit veya düşük olabileceği gösterilmiştir (98,99,100). Bizim çalışmamızda RA ve kontrol grubundaki olguların VKİ düzeyleri ortalama 30 (aşırı kilolu) idi ve bu nedenle iki grup arasında istatistiksel fark anlamlı değildi.

Literatürde, RA popülasyonunda risk formülleri kullanılarak, mutlak KVH riskinin hesaplandığı çok az çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada, 50 RA hastası ve 150 yaş ve cinsiyet açısından eşdeğer denek, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve kesin KVH (Framingham risk denkleminin uygulanmasıyla hesaplanan) riskleri açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna göre RA hastalarının sigara içmesinin daha muhtemel olduğu, fiziksel olarak daha inaktif olduğu, daha yüksek ortalama VKİ ve bel çevresine sahip olduğu gösterilmiştir. Ortalama plazma lipid veya glukoz seviyeleri ve diyabet veya hipertansiyon prevalansı açısından önemli bir fark bulunmamıştır. RA hastalarında kardiyovasküler risk değerlendirmesinde sigara kullanımının ve fiziksel inaktivitenin önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (55). Bizim çalışmamızın aksine, bu çalışmada

kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, RA hastalarının sigaradan bağımsız olarak yüksek mutlak KVH riskine sahip olduğu görülmektedir. Diğer bir çalışmada ise RA hastalarındaki KVH riskinin çalışmamızla uyumlu olarak RA olmayanlardan farklı olmadığı bulunmuştur (94).

RA hastalarında geçerliliğini arttırmak için mutlak risk skorlarının ikiye katlanması ve sonucunda RA hastalarındaki gerçek KV riske yaklaştırılması (101), RA hastalarının en azından “orta risk” kategorisine otomatik dağılımı (102) ve RA hastalarında girişimler açısından eşiğin daha düşük tutulması önerilmektedir (94). RA daki KV riskinin büyüklüğünün tip II DM hastalarınınkine eşit olabileceği bildirilmiş ve diyabetik hastalara KV risk açısından verilen önemin RA hastalarına da uygulanması önerilmiştir (60). RA popülasyonunda yoğun KV risk değerlendirmesinin yararlarını gösteren uzun dönem çalışmaların yokluğuna rağmen RA popülasyonunun en azından genel popülasyon kadar agresif bir KV risk faktör modifikasyonu alması gerektiği akıllıcadır. RA’da atorvastatin kullanımının TK ve LDL düzeylerinde azalmayla birlikte hastalık aktivitesinde de ılımlı bir azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (103).

Çalışmamızda RA hastalarında inflamatuvar belirteçler olan ESH ve CRP ile FRS arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Toplumda CRP düzeylerinin 3 mg/L’nin üstünde ve 10 mg/L’nin üstünde olması sırasıyla yüksek ve çok yüksek KV risk olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 151 RA hastası, doktor ve hastanın global hastalık aktivitesi, 28 eklem üzerinden duyarlı ve şiş eklem sayısı, ESH ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesi için klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve 28 eklem hastalık aktivite skoru (DAS28-ESH ve DAS28-CRP) kullanılmıştır. Hastaların % 68’inde CRP 3 mg/L’nin ve %25’inde de 10mg/L’nin üzerinde bulunmuştur. Bu çalışma sonunda hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulduğu düşünülen RA hastalarının önemli bir kısmında bile CRP düzeylerinin yüksek ve çok yüksek KV olay riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (53). Çalışmamızda RA hastalarının % 35’ inde CRP 3 mg/L’nin ve % 18’ inde 10mg/L’nin üzerinde bulunmuştur. Hastalar steroid ve DMARD tedavisi almaktaydı ve % 47’ sinin CRP düzeyi 3 mg/L’ nin altında olduğundan görece daha düşük KV riske sahipti. Çalışmamızda RA hastalarında ESH kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada ateroskleroza olan RA hastalarında ateroskleroza olmayanlara göre daha yüksek ESH olduğu gösterilmiştir. Bu durum, geleneksel risk faktörlerinin ve

inflamasyonun her ikisinin KVH gelişme sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6).

Hastalık süresi, RF ya da anti-CCP'nin pozitif olması KV hastalık riski için prognostik belirteçlerdir (104,105,106). Naz ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada hastalığı 55 yaştan önce başlayan inflamatuvar poliartritli 1098 hasta izlenmiştir. Tüm sebepler ve KVH mortalitesi için 5 ve 10 yıllık izlem ile SMR (standardize edilmiş mortalite oranı) hesaplanmıştır. Hastaların 224'ü (%20) takip sonunda ölmüştür. KV mortalitenin hastalık süresi daha uzun olanlarda ve seropozitif hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (107). Vaka grubundaki olguların 41'inin (% 55,4) RF pozitif, 33'nün (% 44,6) RF negatif, 41'inin (% 55,4) Anti-CCP pozitif, 33'nün (% 44,6) Anti-CCP negatif idi. Çalışmamızdaki vaka grubunun KV mortalitesinin saptanması için uzun süreli izleme gereksinim olduğu açıktır.

Bir metaanalizde hastalık süresi 2 yıldan az olanların SMR'si 1,2, yerleşmiş RA olanların SMR'si ise 1,9 olarak bulunmuştur (104). Çalışmamızda vaka grubundaki olguların tedavi süresi ortalama $5,95 \pm 6,78$ yıl, hastalık süresi $8,64 \pm 7,76$ yıl, tedavide gecikme süresi ortalama $2,69 \pm 4,78$ yıl idi. Çalışmamızda vaka grubundaki olguların tedavi süresi ve hastalık süresinin FRS ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Vaka grubundaki olgularımızın 36'sı (% 48,6) steroid kullanıyordu. Monoterapi olarak hastalarımızın 43'ü (% 58,1) metotreksat, 10'u (% 13,5) leflunomid, 8'i (% 10,8) sulfasalazin ve kullanıyordu. Yine RA hastalarımızın 2'si (% 2,7) leflunomid + sulfasalazin, 1'i (% 1,4) metotreksat + leflunomid, 8'i (% 10,8) metotreksat + sulfasalazin, 1'i (% 1,4) sulfasalazin + metotreksat + hidrosiklorokin, 1'i (% 1,4) sulfasalazin + hidrosiklorokin olmak üzere kombine DMARD tedavisi almaktaydı. Vaudo ve arkadaşlarının genç RA'lı hastalarda endotel işlev bozukluğunu araştırdığı çalışmada hastaların 20'si metotrexat (≤ 15 mg/hafta) ile birlikte düzenli olarak 7.5 mg/hafta folik asit desteği alıyordu, 13'ü prednizolon (≤ 5 mg/gün), 6'sı hidrosiklorokin (200 mg/gün), 2'si azatioprin (100 mg/gün) ve 2'si sulfasalazin (2 g/gün) ile tedavi ediliyordu (108).

Erken ve TNF- α bloker ya da metotreksat gibi etkili tedavilerin kullanımının bağımsız olarak daha düşük KV risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Etkili tedaviler, fiziksel inaktivitede de gelişmeye ve ardından KVH, hipertansiyon, obezite, ve diyabet gibi bütün önemli öğelerinin riskinin azalmasına yardımcı olabilir (109). RA tedavisinde

kullanılan DMARD'ların, hastalığın seyri ve hastaların yaşam kalitesinde gelişmeye yardımcı olduğu bilinmekle birlikte, KV risk ve endotel işlevi üzerine etkileri hakkındaki bilgiler yetersizdir. Yapılan bir çalışmada erken RA (ERA) hastalarında uzun dönem DMARD kullanımının hastalık aktivitesi ve endotel işlevi üzerine etkileri incelenmiştir. 25 kardiyolojik olay yaşamamış ERA hastası (ortalama 52 ± 14.6 yaş, hastalık süresi 6.24 ± 4.10 ay) hastalık aktivitesi skoru (DAS 28) için değerlendirilmiştir. 2D-kaynaklı koroner akım rezervi (CFR), karotid arter intima-media kalınlığı (IMT) ve plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyi başlangıçta ve DMARD tedavisinden 18 ay sonra (10 hasta metotreksat ve 10 hasta adalimumab ile) değerlendirilmiştir. DMARD'ların, anlamlı şekilde DAS 28'i azalttığı (6.0 ± 0.8 'den 2.0 ± 0.7 'ye) ve CFR'yi arttırdığı, karotid arter IMT ve plazma ADMA düzeylerinin ise anlamlı değişim göstermediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada DMARD'ların iyi bilinen antiflojistik özelliklerin ötesinde aterosklerozun klinik belirteçleri olan IMT ve ADMA üzerine doğrudan etkisi olmaksızın, koroner mikrosirkülasyonda iyileşmeyi sağlayabildiği gösterilmiştir (110).

Kortikosteroid kullanımının erken dönem RA hastalarında HDL kolesterolde daha fazla olmak üzere hem HDL kolesterol hem de TK'da artışa yol açarak TK/HDL kolesterol oranını düşürdüğü böylece olumsuz lipid profilinin düzenlenmesinde katkısının olduğu gösterilmiştir (111). Kortikosteroidler lipid profili, glikoz toleransı ve insülin rezistansı üzerine olası zararlı etkisi ile kardiyovasküler riski artırırken; diğer taraftan inflamasyonu baskılayarak ateroskleroz riskini ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (112).

Başka bir çalışmada ise bir TNF- α blokleri olan infliksimab ile 12 haftalık tedavi sonrasında, hastalık aktivite skorunda (DAS28) anlamlı düzeyde azalma (5.6 ± 0.3 'den 3.5 ± 0.6 'a), ESH'da (34 ± 7 mm/saat'dan 19 ± 5 mm/saat'a) düşme ve CRP düzeyinde (38 ± 11 'den 15 ± 10 mg/L'e) de düşme gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastaların endotelial disfonksiyonunu değerlendirmek için brakial arterde akım aracılı vazodilatasyon (FMV) ölçülmüştür. Bu yöntemde brakial arterde oluşturulan geçici iskemi sonrası ortaya çıkan vazodilatasyon düzeyi ultrasonografik olarak değerlendirilmiştir. Sözü edilen çalışmada % 3.2 ± 0.4 olan bazal FMV değeri tedavi sonrası % 4.1 ± 0.5 olarak saptanmıştır (113). Çalışmamızda vaka grubundaki olguların DAS-28 ortalaması $3,855 \pm 1,224$ yani orta hastalık aktivitesi olarak bulunmuştur ve Framingham skoru ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı gösterilmemiştir. Hastalarımızın tümü DMARD tedavisi almakta idi ve hastalık

aktivite skorları yukarıdaki çalışmalara göre düşük olduğundan, framingham skoru ile ilişkisi anlamsız çıkmış olabileceği muhtemeldir.

Radovitz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, RA tanısı konduktan sonra ilk kez MI geçiren hastalar ve hiç MI geçirmeyen hastaların hastalık aktivite skoru ile miyokard infarktüsü gelişmesi arasında ilişkinin olup olmadığını araştırmıştır. Hastalık süresi her iki grupta benzer olan bu çalışmada, MI için geleneksel risk etkenleri ve hastalığa özgü risk etkenleri araştırılmıştır. MI geçiren RA hastalarının daha fazla klasik risk etkenlerine sahip oldukları saptanmış ancak hastalık aktivitesi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (90).

Başka bir çalışmada arteriyel hastalığı olmayan, yaşları 40-65 arasında ardışık 114 RA hastada, kan basıncı, arteriyel kalınlık, lipidler, glukoz, ESH ve RF düzeyleri bakılmış ve HAQ ile arteriyel kalınlık arasındaki ilişki araştırılmıştır. Alınan hastaların yaş ortalaması 54 (81% kadın), medyan HAQ 1.13, medyan RA süresi 10 yıl, medyan ESH 16 mm/saat ve hastaların %83'ünde RF pozitif idi. Ortalama arteriyel kalınlık 31.5 (SD 7.7), kan basıncı 125/82 mmHg, total kolesterol 5.3 mmol/l olarak saptanmıştı ve hastaların %24'ü sigara içiyordu. Hastaların %90'ı DMARD, % 11'i prednizolon, ve %18'i antihipertansif tedavi almaktaydı. Bu çalışmada arteriyel kalınlık ile HAQ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çoklu regresyon analizinde, HAQ dizabilitesinde 1 puanlık artış, arteriyel kalınlıkta 2.8 puanlık artışla ilişkiliydi. Hasar görmüş her ek eklem, arteriyel kalınlıkta 0.17' lik bir puan artışı ile ilişkiliydi. Bu çalışmanın sonunda açıkça arteriyel hastalığı olmayan RA hastalarında, daha yüksek RA dizabilitesinin, geleneksel kardiyovasküler risk etkenlerinden ve RA özelliklerinden bağımsız olarak arteriyel kalınlıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir (114). Bizim çalışmamızda RA grubundaki olguların HAQ ortalaması $0,642 \pm 0,705$ olarak bulundu ve framingham skoru ile ilişkisi anlamlı değildi. RA grubuna bakıldığında orta hastalık aktivitesine sahip olmalarına rağmen HAQ değerleri iyi bir fonksiyonel durumda olduklarını göstermektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler risk taramaları genel popülasyon için geliştirilmiştir ve Framingham skoru gibi kardiyovasküler risk skoru hesaplamalarına dayanmaktadır. Bu modelde geleneksel risk faktörleri yaş, cinsiyet, sigara, kan basıncı ve lipid düzeyleri olarak belirlenmiştir. Sayılan bu risk faktörü tahminleri genel popülasyona dayandığından, RA gibi inflamatuvar artritler için gerçekte var olan riski doğru ve etkin biçimde temsil etmeyebilir. İnflamatuvar artriti olan hastalarda, geleneksel risk faktörlerine ek olarak hastalığa özgü başka risk faktörlerini de içeren yeni risk skoru hesaplamalarına gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalık aktivitesi ve fonksiyonel yetersizlik ile KV risk arasında anlamlı ilişki bulamamamıza karşın literatürde bu konuda anlamlı ilişkilerin gösterildiği çalışmalar vardır. Daha geniş örneklem grubunun alınması ve uzun süreli prospektif çalışmaların yapılmasıyla daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Wong JB, Ramey DR, Singh G. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2746-2749.
2. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, et al: Long-term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25(6):1072-1077.
3. Goodson NJ, Symmons DP. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61(11):955-956.
4. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20(2):123-127.
5. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):60-67.
6. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman MI, et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26(12):2562-2571.
7. Warrington KJ, Kent PD, Frye R.L, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):984-991.
8. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-873.
9. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, et al. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):338-347.
10. Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, et al. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2007;195(2):354-360.
11. Kao AH, Krishnaswami S, Cunningham A, et al. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(1):61-69.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
13. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791-1796.

14. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, et al. Usefulness of the Framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscatine Study). *Am J Cardiol* 2001;88:509-515.
15. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Cardiovascular risk scores underestimate the presence of subclinical coronary- artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:562-569.
16. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52(2): 412-420.
17. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):22-29.
18. Davis JM, Roger VL, Crowson CS, et al. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58(9):2603-2611.
19. Lipsky PE. Romatoid Artrit. Sağlık Y, çev ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 3. Cilt içinde. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004:1928-1937
20. Brown MA, Newton JL, Wordsworth BP. Connective Tissue Disease. In: Genetics for Rheumatologists - The molecular genetic basis of rheumatological disorders first edition. Remedica Publishing, 2002:2-20.
21. 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(11):1205-1213.
22. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):133.
23. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):38-46.
24. Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(3):284-288.
25. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Apmis* 2007;115(5):422-38.
26. Nell V, Machold K, Hueber W, et al. The diagnostic significance of autoantibodies in patients with very early rheumatoid arthritis. *Arthritis res ther* 2003;5(suppl 1):16.
27. Kroot EJ, De Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2000;43:1831-1835.

28. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-1743.
29. Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002;41:809-814.
30. Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific antibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-281.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-324.
32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis and Rheumatism* 2010;62(9): 2569–2581
33. Navarro-Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez-Cruz B, et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 2005;20(3): CD005113. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab005113.html>
34. Epidemiological Background and Design: The Framingham Heart Study. <http://www.framinghamheartstudy.org/>
35. Rezzan G, Altınay G, Taciser K. RAlı Olgularda Klinik Hastalık Aktivite indeksinin Performansı. *Romatizma* 2006;21:45-48.
36. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-257.
37. Küçükdeveci AA, Şahin H, Ataman S, et al. Issues in crosscultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):14-19.
38. Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-256.
39. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously—predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-845.
40. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-1719.
41. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-1497.

42. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003;82:407-413.
43. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-3053.
44. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444-3449.
45. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1403-1405.
46. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. <http://arthritis-research.com/content/8/6/R186>.
47. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(1):13-19.
48. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2268-2274.
49. Assous N, Touze E, Meune C, et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France. *Joint Bone Spine* 2007;74(1):66-72.
50. De Pablo P, Dietrich T, Karlson EW. Antioxidants and other novel cardiovascular risk factors in subjects with rheumatoid arthritis in a large population sample. *Arthritis Rheum* 2007;57(6):953-962.
51. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(2):359-369.
52. Obradovic-Tomasevic B, Vujasinovic-Stupar N, Tomasevic R. New risk factors for cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Med Pregl* 2008;61(11-12):601-606.
53. Graf J, Scherzer R, Grunfeld C. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PloS One* 2009;4(7):e6242. <http://www.plosone.org/>
54. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(2):188-194.

55. Brady SRE, De Courten B, Reid CM, et al. The Role Of Traditional Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:34-40.
56. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2008;67(2):229-232.
57. Raterman HG, van Eijk C, Voskuyl AE, et al. The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:39-42.
58. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):845-852.
59. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, et al. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(5):943-951.
60. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1395-1400.
61. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2): 242-245.
62. Dessein PH, Woodiwiss AJ, Joffe BI. Aminotransferases are associated with insulin resistance and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:31. <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/7/31>
63. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(9):1466-1470.
64. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008;117(17):2262-2269.
65. Rebrov AP, Nikitina NM. Risk factors of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Klin Med (Mosk)* 2008;86(2):56-59.
66. Nikitina NM, Rebrov AP. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 2009;81(6):29-34.
67. Coaccioli S, Capito G, Valentini M, et al. Intima-media thickness of common carotid as cardiovascular risk factor in rheumatoid arthritis and metabolic disorders. *Clin Ter* 2007;158(6):505-508.
68. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):64-69.

69. Cugno M, Ingegnoli F, Gualtierotti R, et al. Potential effect of anti-tumour necrosis factor- α treatment on reducing the cardiovascular risk related to rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8(2):285-292.
70. Cuchacovich R, Espinoza LR. Does TNF- α blockade play any role in cardiovascular risk among rheumatoid arthritis (RA) patients? *Clin Rheumatol* 2009;28(10):1217-1220.
71. Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(7):1121-1128.
72. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(2):30.
73. Davis JM, Maradit Kremers H, Crowson CS. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):820-830.
74. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198-200.
75. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, et al. EIRA study group. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2009;20(6):896-901.
76. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):R71. <http://www.springerlink.com/content/u0350812w2176840/>
77. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57(1):125-132.
78. Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Palomino-Morales R, et al. Influence of nitric oxide synthase gene polymorphisms on the risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1):116-119.
79. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR. Lack of association of PTPN22, STAT4 and TRAF1/C5 gene polymorphisms with cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5):695-701.
80. Rodriguez-Rodriguez L, Gonzalez-Juanatey C, Palomino-Morales R, et al. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011;216(1):125-130.
81. Solomon A, Christian BF, Norton GR, et al. Risk factor profiles for atherosclerotic cardiovascular disease in black and other Africans with established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(5):953-960.
82. Kelt I, Uren N. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Br J Cardiol* 2009;16(3):113-115.

83. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121(10 suppl 1):9-14.
84. Gerli R, Sherer Y, Bocci EB, et al. Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis: role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors . *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:372-381.
85. Sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası kamuoyu araştırması raporu, PİAR, 1988.
86. McEntegart A, Capell HA, Creran D, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 2001;40:640-644.
87. Castelli WP, Garison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The framingham study. *JAMA* 1986;256:2835-2838.
88. Kinoshian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641-647.
89. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis- the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005;32(12):2311-2316.
90. Radovits BJ, Popa-Diaconu DA, Popa C. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1271-1276.
91. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):184-188.
92. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double - blind, randomised placebo - controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-2021.
93. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 2003;42(5):607-613.
94. Erb N, Pace AV, Douglas KMJ, et al. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33:293-299.
95. Turesson C, Matteson EL. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(2):190-196.
96. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996;94:857.
97. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

98. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-2745.
99. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444-3449.
100. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, et al. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:444-448.
101. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:286-292.
102. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology Oxford* 2005;44:1473-1482.
103. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double - blind, randomised placebo - controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-2021.
104. Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1467-1469.
105. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2293-2299.
106. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1045-1053.
107. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, et al. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis *Arthritis Rheum* 2008;58(4):985-989.
108. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid. *Ann Rheum Dis* 2004;63:31-35.
109. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-1177.
110. Turiel M, Tomasoni L, Sitia S, et al. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ther* 2010;28(5):53-64.
111. Munro R, Morrison E, McDonald AG, et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56(6):374-377.
112. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):842-845.

113. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor- Treatment Improves Endothelial Function in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-2187.
114. Crilly MA, Clark HJ, Kumar V, et al. Relationship Between Arterial Stiffness and Stanford Health Assessment Questionnaire Disability in Rheumatoid Arthritis Patients without Overt Arterial Disease. *J Rheumatol* 2010;37(5):946-952.

ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Yerleşmiş Romatoid Artritli Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile fonksiyonel yetersizlik ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

Hastanın adı – soyadı:

Yaşı:

Doğduğu yer:

Cinsiyeti:

Büyüdüğü yer.

Mesleği:

RA teşhis tarihi:

Şikayetlerin başlangıç tarihi:

RA için kullandığı ilaçlar:

RF: Pozitif (1) negatif (-) son titrasyon:

Anti CCP: Pozitif (1) negatif(-) titrasyon:

CRP: Sedim: trombosit:

Hastanın kilosu:

Hastanın boyu:

BMI:

Diabetes mellitus: var (1) yok (2) ilaç tedavisi: var (1) yok (2)

Ailede diabet hikayesi : var (1) yok (2)

Hipertansyon: var (1) yok (2) ilaç tedavisi: var (1) yok (2)

Dislipidemi: var (1) yok (2) ilaç tedavisi: var (1) yok (2)

Anjina: var (1) yok (2)

Daha önce geçirdiği kalp krizi var (1) yok (2)

Daha önce anjio olmuş mu? Evet (1) hayır (2)

Stent takılmış mı? Evet (1) hayır (2)

By pass olmuş mu? Evet (1) hayır (2)

Kalp hastalığı ile ilgili ilaç kullanıyor mu? Evet (1) hayır (2)

Ailesinde kalp hastalığı veya kalp krizi geçiren var mı? Evet (1) hayır (2)

Ailesinde serebrovasküler hadise geçiren var mı? Evet (1) hayır (2)

Sigara içiyor mu? Evet (1) hayır (2)

Kaç paket içiyor? Günde 1 paketten az (1) günde 1 paket(2) günde 1 paketten çok (3)

Kaç yıldan beri sigara içiyor? 5 yıldan az (1) 5 yıl -10 yıl (2) 10 yıldan çok (3)

Alkol kullanıyor mu? Evet (1) hayır (2)

Ne sıklıkla? Nadiren (1) hafta sonları ve özel günler (2) her gece (1)

Kahve içiyor mu? Evet (1) hayır (2) Kaç fincan günde?

Çay içiyor mu? Evet (1) hayır (2) kaç fincan günde?

Egzersiz alışkanlığı var mı? Evet (1) hayır (2)

Ne tür egzersiz yapıyor?

Ne sıklıkla egzersiz yapıyor? Haftada 3 kez (1) haftada 2 kez (2) daha az (3)

HAQ:

DAS 28:

HAQ 1**Geçtiğimiz hafta boyunca:**

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

Yukarıda sorulan aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin.

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

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

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

HAQ 2**Geçtiğimiz hafta boyunca:**

Hiç zorluk çekmeden yapıyorum

Biraz zorlukla yapıyorum

Çok zorlukla yapıyorum

Hiç yapamıyorum

Hijyen Yardımcı araç kullanıyor

Kendi kendinize yıkanıp kurulanabiliyor musunuz?

Küvette banyo yapabiliyor musunuz?

Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?

Kavrama Yardımcı araç kullanıyor

Araba kapılarını açabiliyor musunuz?

Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?

Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?

Uzanma Yardımcı araç kullanıyor

Başınızın biraz üzerinde duran 2.5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, alabiliyor musunuz?

Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?

Aktiviteler Yardımcı araç kullanıyor

Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?

Arabaya binip inebiliyor musunuz?

Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işler yapabiliyor musunuz?

Yukarıda sorulan aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin.

 Yükseltilmiş tuvalet oturağı Bir yere uzanmak için uzun saplı gereçler Küvet oturağı veya sandalyesi Banyoda kullanmak için uzun saplı gereçler Kavanoz açacağı (önceden açılmış kavanozlar için) Küvet tutamağı Diğer

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

 Hijyen Elle kavrama ve bir şeyleri açma Uzanma Günlük işler (ev işleri, alış-veriş)