

**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTTE PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYİ**  
**VE ATEROSKLEROZ BİRLİKTELİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emrullah HAYTA**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2008**

**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTTE PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYİ**  
**VE ATEROSKLEROZ BİRLİKTELİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emrullah HAYTA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr. Sami HİZMETLİ**

**SİVAS**

2008

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../.../2008

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır. Prof.Dr.Sami HİZMETLİ tarafından yönetilmiştir.

## TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalındaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan yetişmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız tez hocam Sayın Prof.Dr. Sami HİZMETLİ'ye, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr. Hasan ELDEN'e ve Sayın Doç.Dr.Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilir ve sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca emeğini ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Vedat NACİTARHAN'a teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince ve tez çalışmamda yardım ve önerilerini esirgemeyen Sayın Dr. Mustafa KISA'ya, Mikrobiyoloji AD Başkanı Sayın Prof.Dr. M. Zahir BAKICI'ya, Radyoloji AD öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet ATALAR'a;

Aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm personelimize sonsuz teşekkür ederim.

Tüm asistanlık sürem boyunca bana gösterdiği destek ve yardımlarını hiçbirşeyle ödeyemeyeceğim eşim Dr.Sibel BERKSOY HAYTA'ya ve tezi yazmamam konusunda beni hep ikna etmeye çalışan kızım Simay'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emrullah HAYTA

## ÖZET

Romatoid Artritli (RA) hastaların koroner kalp hastalığından ölüm oranlarının normal populasyondan daha yüksek olması, buna neden olabilecek risk faktörlerinin yoğun olarak araştırılmasına yol açmıştır. Bilinen klasik risk faktörleri dışında, plazma homosistein düzeylerinin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, RA'li hastalarda serum homosistein düzeyini tespit etmeyi ve aterosklerozla olan ilişkisini yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi (US) ile karotid arterlerde oluşan aterosklerotik plakları değerlendirmeyi araştırmaktır.

American College of Rheumatology (ACR) 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş hastalık süresi en az iki yıl olan 58 RA'li bayan hasta ile 22 mekanik bel ağrılı bayan hasta çalışmaya alındı. Plazma homosistein düzeylerinin RA'li hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla  $16.88 \pm 6.84$  ve  $10.37 \pm 2.54$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p=0.001$ )). Sadece homosistein plak oluşumu ile ilişkiliydi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.020$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda RA'li hastalarda plazma homosistein seviyesinin arttığını, özellikle kombine methotreksat ve sulfasalasin tedavisinin homosistein düzeyini arttırdığını, bu tedaviyi alanlarda aterosklerotik plağın daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Homosistein, Ateroskleroz, B-mode ultrasonografi

## SUMMARY

In RA patients, the incidence of death caused by coronary heart disease is higher than normal population. Because of that, all of the regarding risk factors were detected by different studies on literature. Homocysteine is one of a well known independent risk factor for atherosclerotic vascular disease. In this study we aimed to investigate serum homocysteine levels and relationship between atherosclerotic process and these levels in RA patients by using high resolution B-mode ultrasonography on carotid arteries.

80 female patients were taken to the study. 58 patients who fulfilled 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria had disease duration at least 2 years and remained 22 had mechanical back pain. We detected the serum homocysteine levels higher in RA patients than control group (respectively  $16.88 \pm 6.84$  and  $10.37 \pm 2.54$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p=0.001$ )) serum homocysteine levels were only correlated with atherosclerotic plaque formation and it was statistically significant ( $p=0.020$ ).

In conclusion, in our study we observed that in RA patients, particularly who takes with MTX and sulphasalazine combination therapy, have higher serum homosistein levels than controls and these patients had more extensive atherosclerotic plaque than controls.

Key words: RA, Homosistein, atherosclerosis, B-mode Ultrasonography

**TABLÖLAR**

**Tablo 1** RA da patojenik olayların özellikleri

**Tablo 2** ACR tarafından belirlenmiş RA klasifikasyon kriterleri

**Tablo 3** ACR klasifikasyon kriterlerinin sensitivite ve spesifiteleri

**Tablo4** Romatoid artrit ve kontrol grubundaki bireylerin özellikleri



**ŞEKİLLER**

Şekil 1 Homosistein Metabolizması

Şekil 2 Gruplara göre Yaş (yıl) Ortalaması Dağılımı

Şekil 3 Gruplara göre Homosistein düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri

Şekil 4 Gruplar Arası Plak Ölçüm (cm) Değerleri

Şekil 5 Gruplar Arası Aterosklerotik Plak Dağılımı

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

RA	Romatoid Artrit
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KV	Kardiyovasküler
İMK	İntima Media Kalınlığı
US	Ultrasonografi
MKP	Metakarpofalengeal
PİF	Proksimal interfalengeal
MTF	Metatarsofalengeal
DİF	Distalinterfalengeal
K/MK	Karpallerin/Metakarpallere oranı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
CRP	C-reaktif protein
MAT	Metiyonin adenzil transferaz
CBS	Sistasyon-β-Sentaz
MS	Metyonin Sentaz
tHcy	Toplam plazma homosisteini
VKİ	Vücut kitle indeksi
CCA	Common Carotid Arter

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET .....	vi
SUMMARY .....	vii
TABLolar .....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	x
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
ROMATOİD ARTRİT .....	3
Tanım .....	3
Tarihçe .....	3
Epidemiyoloji.....	3
ETYOLOJİ VE PATOGENEZ .....	4
Genetik .....	4
Çevresel Faktörler .....	5
Enfeksiyonlar .....	5
Cinsiyet ,Gebelik ve Hormonal Faktörler .....	5
Kişisel alışkanlıklar ve risk faktörleri .....	6
PATOGENEZ .....	6
1. Başlangıç fazı:.....	6
2. Erken İnflamatuvar Faz :.....	7
3. Kıkırdağın İrreversible Destruksiyonu :.....	7
KLİNİK.....	9
1-Yavaş veya Sinsi başlangıç:.....	9
2-Akut veya Subakut Başlangıç .....	9
EKLEM TUTULUMU.....	11
Eller .....	11
Dirsekler.....	11
Omuzlar.....	11
Ayaklar ve ayak bilekleri .....	12
Diz.....	12
Kalçalar .....	12
Servikal Omurga .....	12
Torakal, Lomber ve Sakral Omurga.....	13
Temporomandibuler Eklem .....	13
Krikoaritenoid Eklem.....	13
Eklem Dışı Tutulum.....	14
Kemik.....	14
Romatoid Nodüller.....	14
Akciğer Tutulumu .....	15
1- Plevral hastalık.....	15
2- İnterstisyel Pnömonitis ve Fibrozis .....	15
3- Nodüler akciğer hastalığı.....	15

4- Bronşiyolitis.....	16
5- Pulmoner hipertansiyon .....	16
6- Küçük hava yolları hastalığı.....	16
Kalp Tutulumu .....	16
Perikardit.....	16
Myokardit.....	17
İletim Defektleri .....	17
Koroner Arteritis .....	17
Granümatöz Aortitis veya Kapak Hastalığı .....	17
Göz tutulumu.....	17
Romatoid vaskülit .....	18
Böbrek tutulumu .....	18
Karaciğer.....	19
Hematolojik anormallikler .....	19
TANI .....	19
TEDAVİ.....	21
Romatoid Artrit Tedavisinde Kısa Etkili İlaçlar .....	21
Romatoid Artrit Tedavisinde Uzun Etkili İlaçlar.....	22
Romatoid Artritte Yeni Tedaviler .....	24
ROMATOİD ARTRİT VE ATEROSKLEROZ .....	26
Aterosklerotik Risk Faktörleri .....	26
Hiperlipidemi .....	27
Sigara .....	27
Obezite .....	28
Hipertansiyon .....	28
Homosistein .....	28
İnflamasyon Belirteçleri.....	29
İlaçların Ateroskleroza Etkisi.....	29
Diğer Risk Faktörleri .....	30
HOMOSİSTEİN.....	31
Damar Hastalıklarında Risk Faktörü Olarak Homosisteinin Öyküsü.....	31
Homosistein Metabolizması.....	32
Şekil 1-Homosistein Metabolizması.....	33
Homosistein Konsantrasyonlarının Belirleyicileri.....	34
A. Yaş ve Cinsiyet .....	34
B. Diyetle ve Destek B Vitamini Alımı .....	34
C. Yaşam Tarzı Faktörleri.....	35
D. Genetik .....	35
Homosistein Konsantrasyonunun Belirleyicisi Olarak İlaçlar Ve Hastalıklar .....	36
B.Homosistein Konsantrasyonunu Etkileyen Hastalıklar .....	36
Homosistein Etki Mekanizması .....	38
HASTALAR VE YÖNTEM .....	40
Olgular .....	40
İstatiksel Analiz.....	41
Bulgular.....	41
TARTIŞMA .....	49
KAYNAKLAR .....	54

## **GİRİŞ ve AMAÇ**

Romatoid Artrit (RA), dünya popülasyonunun yaklaşık % 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. RA ile HLA-DR4 ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır. Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi RA'da kadınlarda daha sık görülür.

RA özellikle eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyonla seyretmektedir. RA başlangıçta el, el bilekleri ve ayakları ,daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik ,poliartriküler bir hastalıktır.Asıl tutulum yeri sinovya olmakla birlikte hastaların tamamına yakınında sistemik belirtiler de görülür. Halsizlik , yorgunluk , hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte başlangıçta asimetrik de olabilir.RA nadir olarak akut başlangıçlı olabilir. RA sistemik bir hastalık olduğu için daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümleri ve organları da etkilenir.

RA'li hastalarda mortalite ve morbiditenin, genel toplumla kıyaslandığında daha fazla olduğu bilinmektedir. Hastalık süresi uzun olan RA'li hastalarda erken RA'lilere göre, seropozitif RA'lilerde da infamatuar poliartritli hastalara göre artmış mortalite tespit edilmiştir. Ölümlerin büyük kısmında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) sorumlu tutulmasına rağmen, artmış kardiyovasküler (KV) risk ve mortalite geleneksel risk faktörleri ile ve de antiromatizmal tedavinin yan etkileriyle açıklanamamıştır.

Son zamanlarda RA'li hastaların koroner kalp hastalığından ölüm oranlarının normal populyasyondan daha yüksek olduğunun ortaya çıkması, buna neden olabilecek risk faktörlerinin yoğun olarak araştırılmasına yol açmıştır. Ateroskleroz ve RA'da gözlenen inflamatuvar ve immünolojik mekanizmanın benzerliğinin bu artmış riskle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Subklinik ateroskleroz çalışmalarında da karotis arterde intima-media kalınlığının (İMK) ya da plak sıklığının arttığı gösterilmesi RA'da aterosklerozun erken başladığına işaret etmektedir.

Yeni kanıtlar kardiyovasküler risk faktörlerinin bir bölümünde homosisteinin önemini göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek homosistein düzeylerinin ateroskleroz ve arteriyal tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. RA'li hastalarda geleneksel KV risk faktörlerini değerlendiren birçok klinik çalışmada, plazma homosistein düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve yüksek homosistein düzeyinin RA'li hastalarda önemli KV risk faktörü olduğunu öne sürülmüştür.

Bu çalışma, RA'li hastalarda serum homosistein düzeyini tespit etmeyi ve aterosklerozla olan ilişkisini yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi (US) ile karotid arterlerde İMK ölçülerek aterosklerotik plakları değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## GENEL BİLGİLER

### A.ROMATOİD ARTRİT

#### Tanım

RA başlangıçta el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, sistemik, progressif , multifaktoryel orjinli olup; uygun genetik zeminde immün yanıt ve kronik inflamasyonla karakterize, fonksiyon kaybına ve uzun dönemde mortaliteye neden olan inflamatuvar artritler içinde en sık görülen otoimmün bir hastalıktır (1,2).

#### Tarihçe

Tıp tarihçileri, medikal yazılarda RA teriminin ilk kez ne zaman kullanıldığı konusunda hala net bir bilgiye sahip değillerdir. Kimi yazarlar RA'nın yakın zamanlarda ortaya çıktığı yorumunu yaparken, Soranus'un yazılarını yorumlayan diğer bir grupta ikinci yüzyılda RA'li bir hastanın tanımlandığını ileri sürmektedirler. İngiliz genetikçi ve klinisyen olan Sir Alfred Garrot 1876'da ilk kez RA terimini kullanmıştır. Storey ve ark. İngiltere'deki hastane kayıtlarındaki araştırarak yaptıkları bir çalışmada, hastalığın 1600'lü yıllarda Sydenham tarafından tarif edildiğini tespit etmişlerdir. Paleopatolojik çalışmalar, Missisipi bölgesinde 6500 sene öncesine ait birçok Amerikan iskeletinde RA ile uyumlu kemik erozyonlarını ortaya koymuştur (2).

#### Epidemiyoloji

RA'nın prevalansı çeşitli toplumlarda % 0.3-1.5 arasında değişmektedir. Ancak yapılan prevalans çalışmaları RA sıklığının dünyanın tüm coğrafi bölgelerinde benzer olmadığını göstermiştir. Örneğin Amerikan Pima yerlilerinde prevalans %5,3-%6,8 iken Kuzey Avrupa'da RA prevalansı %1, Güney Avrupa'da ise azdır. İlginç olarak Nijerya'da, kırsal kesimde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada

hiç RA olgusu saptanamamıştır. Ülkemizde RA epidemiyolojisine yönelik ilk çalışma 1968 yılında yapılmış ve yaklaşık 10.000 kişi taranmış ve kaba prevalansı %0.22 olarak bulunmuştur. Daha sonra yapılan bölgesel çalışmalarda prevalans %0.36 ile %3,7 arasında bulunmuştur (3). Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. RA insidansı erişkin dönemde dramatik olarak artar; ancak erkeklerde 40 yaşından 60 yaşına doğru artış vardır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (2,4).

### **A1.ETYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Hastalığın spesifik etyolojisi hala belli değildir.1970'lerden beri tekrarlanan “genetik risk taşıyan hastalarda, bilinmeyen bir patojen yada antijen sonucu tetiklenen ve bunun sonucu oluşan kalıcı immün yanıt” hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır. Genetik faktörlerin yanında seks hormonlarının ve bazı immün tetikleyici etkenlerin (non-spesifik enfeksiyon, çevresel faktör) de patogeneizde rol oynadığı düşünülür(5).

#### **Genetik**

RA'li hastaların birinci derece akrabalarında hastalık görülme oranı serbest toplumda beklenenden daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde RA konkordansı %30'larda iken dizigotik ikizlerde bu oran %5'e düşer. Bunlar genetik faktörlerin hastalığa eğilimde %60 civarında rol oynadığını düşündüren verilerdir. Etiyoloji mültifaköryeldir ve genetiği kompleks ve poligeniktir. Hastalıkla ilişkilendirilen en önemli genetik faktör HLA-DR4 allelidir. HLA-DR ve RA arasındaki genetik bağlantı ilk olarak 1978 yılında tarif edilmiştir Bu allel RA'li hastaların % 70'inde HLA-DR4'ün bulunduğu gözlenmiştir, kontrol grubunda bu oran %30'dur; Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sık görülen etnik topluluklarda RA için 3-6 rölatif risk lousluğu görülmektedir. DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda ise DR1, DR6 ve DR10 alt gurupları incelenmiş ve RA için risk oluşturduğu görülmüştür (5,6).Tüm bu istatistiklere rağmen RA'e genetik yatkınlığın açıklanmasında tek başına HLA yeterli değildir. Molokhia ve ark. yaptıkları bir çalışmada Amerikan yerlileri ve Avrupa kökenli Amerikalılar arasında gözlenen risk oranı yaklaşık 4 olmasına karşın HLA-DRBI loküsü için popülasyon risk oranı yalnızca 1.4 bulunmuştur (7).



### **Çevresel Faktörler**

RA'nın ailesel tekrar riskinin beklenildiği kadar yüksek olmaması, monozigotik ikizlerde konkordansın %100 olmaması ve ikizlerde görülen değişkenliğin ancak %50'sinin genetik faktörlerle açıklanabiliyor olması, RA gelişiminde çevresel faktörlerin de rolü olduğunu düşündürür. Çevresel faktörler genelde saptanabilen genetik faktörlerin dışında hastalığa yatkınlık oluşturabilecek tüm faktörler olarak ifade edilirler. Ancak bu faktörlerin bir kısmı, diyet, sigara, kahve kullanımı, enfeksiyonlar gibi gerçekten çevresel faktörler olmasına karşın bir kısmı hormonal değişiklikler, gebelik, laktasyon gibi açıkça genetik temeli olmayan internal faktörler de olabileceğinden “genetik dışı konakçı faktörleri” daha uygun bir tanımlama olabilir (3).

### **Enfeksiyonlar**

RA'e etken olan ajanlar arasında enfeksiyöz nedenler üzerinde de çok durulmakla birlikte, bu güne kadar herhangi bir mikroorganizma ortaya çıkarılamamıştır. Ancak insanlarda birçok bakteri (Mycoplazma Fermantas, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberkulozis, E. Coli), virüs (Ebstein- Barr Virüs, , Parvovirüs B-19) ve spiroketler (Lyme artriti) poliartrit oluşturabilirler. Başlıca parvovirus, rubella, Borrelia burgdorfeni, Ebstein-Barr virus ve diğerleri sorumlu ajan olarak araştırılmış olmasına karşın hastaların tümüne genellenebilecek tek bir enfeksiyon ajanı ile ilgili epidemiyolojik kanıt henüz elde olunamamıştır (8).

### **Cinsiyet ,Gebelik ve Hormonal Faktörler**

RA kadınlarda daha sık görülen birçok otoimmün inflamatuvar hastalıktan birisidir. Birçok çalışmanın işaret ettiği gibi kadınların erkeklere oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. Sistemik lupus eritematozusta (9:1) veya Tip I diabetes mellitusta (5:1) gibi yüksek K/E oranı olmasa da RA'da ki oran anlamlıdır. Cinsiyet farklılığının temeli bilinmemektedir, ancak muhtemelen hormonal durumun immün fonksiyon üzerine etkileri ile ilişkilidir. RA li gebe hastaların %75'inden fazlasında birinci veya ikinci trimesterde başlayan remisyon görülür, ancak bunların %90'ında doğumdan haftalar veya aylar sonra RF fitrelerinin artışıyla birlikte hastalık alevlenir. Bu geçici remisyonun mekanizması henüz belli olmayıp, gebelik boyunca IL-10 gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımına veya hücrel immünitedeki

değişikliklere bağlı olabilir. Bir diğer nedende HLA sınıf II fenotiplerindeki maternal-fetal uyumsuzluk gebelikteki remisyonla ilişkili olabilir (9).

Son dönemde yapılan pek çok çalışmada özellikle genç yaşlarda ve yüksek dozda östrojen ve progesteron içeren preparat kullanımının koruyucu olabileceği yolunda bulgular elde edilmiştir, Ancak oral kontraseptif kullanımının gerçekten koruyucu mu olduğu, yoksa hastalık gelişimini geciktiren bir faktör mü olduğu bu aşamada net değildir. Östrojen replasman tedavisi alanlarda hastalık aktivitesi bir miktar azalabilmektedir (3,10).

### **Kişisel alışkanlıklar ve risk faktörleri**

Sigara içimi RA gelişimi ve hastalık şiddeti ile ilişkili görülmektedir. Wolfe 2000 yılında yaptığı yayında sigara içiminin romatoid faktör gelişimi ile doğru orantılı olduğu, ayrıca romatoid nodul ve radyolojik değişikliklerle de ilişkili olabileceği yolunda veriler elde etmiştir. Ancak henüz sigaranın nasıl olup da hastalık riskini ve şiddetini artırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır, Ayrıca kahve tüketiminin RA gelişimi ve romatoid faktör pozitifliği ve vücut kitle indeksinin RA ile ilişkili olabileceğine dair bulgular da bildirilmiştir (3,11).

### **A2.PATOGENEZ**

Tam olarak aydınlatılamasa da RA patogenezi konusunda bildiklerimiz geçmiş yıllara göre artmıştır. RA muhtemelen T hücreye bağımlı antijen spesifik bir süreç sonucu başlar. Antijenin ne olduğu bilinmese de bu bir enfeksiyöz ajan olabilir. Risk oluşturan HLA haplotipleri ve diğer genetik özellikleri olan duyarlı bir kişide immün reaksiyon tetiklenir ve T hücre yanıtı oluşur. Ortama T hücre sitokinleri salınır ve nötrofil makrofaj ve B hücreleri sinovyuma çekilir. Proses olgunlaştıktan sonra yönetimi makrofaj kaynaklı sitokinler (TNF-a ve IL-1) alır. Sonuç olarak RA patogenezinde hem T hücreleri hem de makrofaj ve sinovyal fibroblastlar önemli rol oynar (5) . RA patogenezi 3 farklı fazlara ayrılabilir.

#### **1. Başlangıç fazı:**

RA da sinovit muhtemelen ilgili antijenlerin duyarlı konaklara sunulmasıyla başlar. Şimdiye kadar neden olan etyolojik faktörün antijenik kalıntıları bilinmemektedir. Superantijenler, Retroviruslar, Mikobakteri, Mikoplazma gibi ekzojen antijenler, Kollogen tipII gibi doku matriks proteinleri ve HCgp-39 gibi

kartilaj glikoproteinleri endojen antijenler olarak periferal kanda yutulur ve makrofaj ve dentritik hücreler tarafından işlenir ve son olarak T lenfositlerine sunulur. Bu immün tanımlamanın ve antijen sunumunun erken olayları süresince hastalar çoğunlukla klinik semptomlara sahip değildirler (12).

## **2. Erken İnflamatuvar Faz :**

Antijenik stimulasyondan sonra T hücreleri kan damarlarının endotelial duvarından göç eder ve sinovyumda birikirler. Aktive T hücreleri IFN- $\gamma$  gibi sitokinleri üretirler ve bu daha sonra ( inflamasyonun makroskopik belirtileri ortaya çıkmadan önce ) sinovyal iç yüzey tabakasında monosit/ makrofaj birikimini stimule eder. Bu aktive makrofajlar sinovyumda proinflamatuvar mediatörleri salgılatır. Bu sitokinler (IL-1 ve TNF- $\alpha$ ) endotelial hücre proliferasyonunu stimule eder ve endotelial hücreler üzerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu başlatır, böylelikle lenfositlerin ve makrofajların trans-endotelial migrasyonuna katkıda bulunur. Ek olarak, progresif pannustaki proliferasyon hücrelerine besin sağlamak için yeni kan damarları oluşur. Hastalığın bu fazı süresince semptomlar ortaya çıkar. Sinovyal sıvının eklem kavitesinde birikmesi sabah tutukluğu ve eklem şişliğin neden olur. Ancak, sadece eklemden birikmiş makrofajlar belirli bir eşik değerini aştıktan sonra klinik manifestasyonlar ortaya çıkar (12,13).

## **3. Kıkırdığın İrreversible Destruksiyonu :**

RA'daki kıkırdak destrüksiyonu etkilenmiş eklemden sitokinler ve growth hormon ekspresyonu ile bağlantılıdır. IL-1 ve TNF- $\alpha$  anahtar destrüktif mediatörlerdir, çünkü kıkırdak destrüksiyon enzimlerinin üretimi bu sitokinlerin sekresyonu ile bağlantılıdır. Üstelik koruyucu ve destrüktif sitokinlerin dengesi net hasar için bu mediatörlerin tam seviyelerinden daha önemlidir. Hastalığın bu fazında sinovyal hücreler proliferer olur ve radyografik değişiklikler görünür hale gelir.

Sinovyal pannus formasyonu ve kemik ve kıkırdak destrüksiyonu tek bir hücre tipinden ileri gelmez. T hücreleri, makrofajlar, dentritik hücreler ve sinovyal hücreler kendi sitokinleri ile hastalığın patogenezinde önemlidirler (12,14).

**Tablo 1:** RA da patojenik olayların özellikleri (Kaynak 12'den uyarlanmıştır)

<b>FAZ</b>	<b>OLAY</b>	<b>İLİŞKİLİ HÜCRE</b>	<b>SEMPTOM</b>
<b>BAŞLANGIÇ</b>	Antijen Sunumu	Makrofaj / Dentritik Hücre	Semptom Yok
	İmmun Yanıt Tetiklenmesi	T Hücre	Semptom Yok
<b>ERKEN İNFLAMASYON</b>	Sinovyumda Birikme	B / T hücreler	Sabah Tutukluğu Şişlik Kızarıklık
	IFN- $\gamma$ Üretimi	T Hücre	
	IL-1 / TNF- $\alpha$ Sekresyonu	Monosit / Makrofaj	
	Adhezyon Moleküllerinin Ekspresyonu	Endotelyal Hücreler	
	Transendotelyal Migrasyon	T Hücre	
	Hücre Aktivasyonu	Sinovyosit	
	Parçalayıcı Enzimlerin Salınımı	Sinovyosit	
<b>İRREVERSİBLE DESTRÜKSİYON</b>	Pannus Formasyonu	Sinovyosit	Kemik ve Kıkırdak
	Destrüksiyon	Sinovyosit	Destrüksiyonu

### **A3.KLİNİK**

RA el ve ayakların küçük eklemleri başta olmak üzere tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen, poliartiküler bir hastalıktır. Asıl tutulum yeri sinovyum olmakla birlikte sadece eklemleri değil kaslar, akciğer, karaciğer, hematolojik sistem, kalp, göz, böbrekler da dahil olmak üzere birçok organ ve sistemi tutabilir (15).

#### **1-Yavaş veya Sinsi başlangıç:**

RA genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Hastalığın %55-65'i bu şekilde başlar. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Bazı hastalarda yorgunluk, halsizlik, ellerde şişlik veya yaygın muskuloskeletal ağrı gibi nonspesifik şikayetle başlayıp eklemler daha sonra tutulabilir. Tendon kılıflarındaki tutulum öncelikli ise, dikkatin periartiküler yapılara odaklanmasına neden olabilir. Hikayede, hasta sıklıkla ilk olarak bir eklemının tutulduğunu, daha sonra hızla diğer eklemlerin tutulduğunu ifade edebilir. Asimetrik tutulum (genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde simetri daha belirgin hale gelir) nadir değildir. Eklem tutulumundaki simetrimin nedeni, eklemlerdeki terminal sinir uçlarında nöropeptidlerin (substans P gibi) bilateral serbest kalışları ile ilgili olabilir(16). Sabah tutukluğu, ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu olabilir. Bu fenomen büyük olasılıkla uyku esnasında inflame dokularda ödeme bağlı olabilir. Hareketin başlamasıyla kasların kullanımına bağlı olarak damarlarda dolaşımın hızlanmasıyla ödem azaldıkça tutukluluk azalır(4).

#### **2-Akut veya Subakut Başlangıç**

Hastaların % 8-15 'inde akut başlangıç görülür. Bir kaç gün içinde semptomlar tepe noktaya ulaşır. Bir hastanın spesifik bir aktivite veya zamana göre semptomlarının başladığını kesin olarak söyleyebilmesi nadirdir. Diğer eklemlerde ağrı ortaya çıkarken semptomlarda artış gösterir. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır. Akut başlangıçlı RA 'da teşhis koymak zor olabilir. Sepsis veya vaskülitin mutlaka dışlanması gerekir (16).

Hastaların %15-20'sinde subakut başlangıç vardır. Semptomlar günler veya haftalar içinde ortaya çıkar (16).

Tek veya az sayıda eklemi tutan başlangıç, nadir görülen başlangıç şekillerinden biridir. Bu tür başlangıç daha çok genç kadın hastalarda görülür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklemde kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz yanıtı yoktur ve romatoid faktör (RF) negatiftir. Diğer hastalıkları dışlamak için sinovyal biyopsi gerekebilir (17).

Palindromik tipte başlangıç da ağrı genellikle bir eklemde veya periartiküler dokularda başlar; semptomlar bir kaç saat veya bir kaç gün içinde kötüleşir, şişlik ve eritem de vardır. Ataklar arasındaki dönem gut hastalığına benzer şekilde asemptomatiktir. Palindromik romatizması olan hastaların yarıya yakını, özellikle HLA-DR4 taşıyanlar daha sonra RA geliştirirler. Ne eklem sıvısının özellikleri ne de sinovyal biyopsinin patolojik bulguları, palindromik romatizmadan RA gelişeceğini önceden tahmin imkanı vermez. Guerna ve arkadaşları yayınladıkları bir seride palindromik romatizmalı hastaların sadece % 15'i 5 yılın sonunda asemptomatik hale gelmiştir. Hastaların geri kalanında birçok eklem tutulmuş, ataklar arasında şişlik tamamen yatışmamış ve RF pozitif hale gelmiştir (18). Youssef ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada Palindromik romatizmalı 51 hastanın 41'inde klorokin ile tedavi süresince atakların süre ve sıklığında belirgin düzelme olduğunu gözlenmişlerdir (19).

Polimiyaljik başlangıç, ileri yastaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile boyun, omuz ve pelvik kuşakta ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konur (17). RA gelişen yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstü) sıklıkla eller, el bilekleri ve ön kolda diffüz şişlik, tutukluk, omuz kuşağında ağrı vardır. Polimiyalji romatikayı taklit eden klinik başlangıç da sık görülür. Altmış yaşında ve daha sonra hastalığı başlayan bireylerde, bu yaş grubu genel popülasyonunda RF prevalansı yüksek olmasına rağmen, subkutan nodüller veya RF, hastalık başlangıcında daha az görülür. Genel olarak RA geliştiren yaşlı bireyler, genç hastalara göre daha iyi bir seyir gösterirler. RF pozitifliğinin sıklığı daha düşüktür. Ancak HLA-DR4 ile güçlü bir birliktelik vardır (16).

#### **A4. EKLEM TUTULUMU**

Romatoid artrit tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. RA'da çoğunlukla metakarpofalangeal (MKP) %90-95, el bileği %80-90, proksimal interfalangeal (PİF) %65-90, diz %60-80, ve metatarsofalangeal (MTF) %50-90, omuz % 50-60, ayak bileği ve subtalar eklem %50-80, dirsek %20-65, servikal omurga %40-50, kalçalar %40-50 oranında tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibüler %20-30, sternoklaviküler ve krikoaritenoid eklemler de tutulabilir (20).

#### **Eller**

RA'da elde birçok eklem tutulabilir. MKP eklemlerde şişmeyle birlikte PİF eklemlerdeki simetrik füziform şişlik RA için tipiktir. Osteoartritte ve psoriatik artrit tutulabilen Distalinterfalangeal (DİF) eklemleri RA'da daha az sıklıkta tutulur ve hiç bir zaman tek başına veya ilk tutulum bölgesi olarak ortaya çıkmaz; ayrıca, özellikle yaşlılarda eşlik eden osteoartritten de ayırmak gerekir. RA'da elde birçok deformite görülebilir. Düğme iliği (boutonniere) deformitesi (%10), kuğu boynu deformitesi (%40) ve bas parmakta Z deformitesi (%40) olarak tanımlanan sekil bozukluklarıdır. Bu deformiteler kollateral ligamanların desteğinin kaybına bağlıdır. MKP eklem tutulumuna bağlı olarak gelişen iki deformite ise parmakların metakarplara göre volar subluksasyonu ve ulnar deviasyonudur (%45). Ulnar deviasyon çoğunlukla el bileklerindeki radial deviasyonla birlikte (21). El bileklerinde tutulumun erken dönemlerinde ise ulnar stiloidde, şişme ve bilekte ekstansiyon kısıtlılığı görülür (15,17).

#### **Dirsekler**

Hasta populasyon çalışmalarında dirsek eklemi tutulumunun sıklığı, hastalık şiddeti ile ilişkili olarak %20-65 oranında değişir. En erken bulgulardan biri, sıklıkla hastanın dikkatinden kaçabilen dirsekteki ekstansiyon kaybıdır (16).

#### **Omuzlar**

Omuz tutulumu progresif hastalığa ve geç döneme ait bir bulgudur (15). RA omuzda sadece glenohumeral eklem içindeki sinoviyumu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda klavikulanın distal üçte birini, çeşitli bursaları, rotator manşonu, boyun ve

göğüs duvarının etrafındaki birçok kası etkiler. RA'da rotator manşonun tutulumu morbiditenin temel nedeni olarak kabul edilir (16)

### **Ayaklar ve ayak bilekleri**

Ayaklar, hastaların %20'sinde ilk tutulan eklemlerdir. Yük taşımaları nedeni ile bu eklemlerin tutulması üst taraf eklemlerine göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar (17). Ayak bilek tutulumunun klinik bulguları malleollerin ön ve arkasında kistik şişliklerdir. Ayak bileği tutulumu genellikle MTF eklemlerin ve ayağın orta bölümünün tutulumu ile birlikte dir.

### **Diz**

Diz tutulumu sıktır ve erken dönemde, bazen RA'li hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemlerdir (17). Diz tutulumunun erken döneminde, genellikle semptomların başlamasından bir hafta sonra kuadriseps kas atrofi si saptanabilir ve bu durum patellanın femur yüzeyine doğru alışıldığından çok daha fazla kuvvet uygulanmasına neden olur. RA'da bir diğer erken evre diz hastalığına ait bulgu, tam ekstansiyon hareketinin kaybıdır. RA'da dizde sık görülen bir diğer patoloji de Baker kistidir. Orta derecede veya aşırı effüzyonu olan dizin intraartiküler basıncı belirgin şekilde artması eklemin arka komponentlerinin kese halini almasına neden olur, bu durum da popliteal veya Baker kistin in oluşmasına yol açar (22.)

### **Kalçalar**

Kalça eklem tutulumu dikkatli klinik muayene ile incelenmelidir. Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması ve hareket kısıtlılığı kalça eklem inin tutulumunu gösterir kalça sinovitin in semptomları kasıkta veya kalçanın alt kısmında ağrıdır. Kalçanın lateral bölgesindeki ağrının sebebi sıklıkla, sinovitten ziyade trokanterik bursit le hinedir. RA'li hastaların hemen hemen yarısında kalça hastalığına ait radyolojik bulgu vardır (16). Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler (23).

### **Servikal Omurga**

Hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısı boyun tutulumunun klinik bulgularıdır. Atlantoaksiyal eklem sinovyal bir eklemdir ve diğer sinovyal eklemler gibi proliferasyon ve instabiliteye maruz kalabilir. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Aksisin odontoid çıkıntısı ile atlasın



arkusu arasındaki, normalde 3 mm'yi geçmeyen boşluğun genişlemesi atlantoaksiyal subluksasyon olarak adlandırılır. Bu durumda boyun fleksiyonu sırasında odontoid çıkıntının spinal korda bası yapma tehlikesi vardır (15).

RA'da periferik eklem erozyonlarının ilerlemesi, servikal omurga hastalığı ile paralellik gösterir. Şiddeti ve süresi aynıdır; servikal subluksasyon gelişimi el ve ayaklarında erozyonu olan hastalarda daha sık görülür. Kalça veya diz artroplastisine gönderilen 113 RA'li hasta serisinde, radyolojik olarak yüzde 61 oranında servikal instabilite saptanmıştır. (24).

### **Torakal, Lomber ve Sakral Omurga**

Omurganın torakal, lomber ve sakral bölümleri RA'da genellikle korunmuştur. Ancak apofizer eklemler istinadır; nadiren apofizer eklemlerde sinoviyal kistler spinal korda epidural kütle olarak taşabilir ağrıya, nörolojik defisite veya her ikisine birden sebep olabilir (16).

### **Temporomandibuler Eklem**

Temporomandibuler eklem (TME) RA'da sıklıkla tutulur. Hastaların %55'inde anamnezde, hastalıklarının seyri sırasında çene semptomları vardır. Radyolojik inceleme, muayene edilen eklemlerin %78'inde yapısal değişiklikler olduğunu gösterir. RA'sı olmayan kişilerde de TME anormalliklerine sık rastlanılabildiğini unutmamak gerekir. TME'de RA için tek spesifik bulgu, BTveya MRG ile saptanan mandibuler kondilde erozyon ve kistlerdir. RA'da TME'in klinik ve BT bulguları arasında korelasyon yoktur (16,25)

### **Krikoaritenoid Eklem**

Dikkatli anamnez alınırsa RA'li hastaların % 30'unda ses boğukluğu olduğu ortaya çıkar. Otopsi muayeneleri RA'li hastaların hemen hemen yarısında krikoaritenoid artrit olduğunu gösterir. Bu anormalliklerin bulunduğunu düşündürecek hiç bir semptom olmadığı halde, CT taramalarında orta şiddette RA'li hastaların % 54'ünde laringeal patoloji saptanması bu görüşü destekler. Bunun aksine, indirekt laringoskopi bulgularında mukozal ve önemli fonksiyonel anormallik (romatoid nodüller dahil) saptanmış olup, aynı hastaların %32'sinde patolojik bulunmuştur. Bundan da anlaşılacağı gibi, semptomatik romatoid hastalarda laringoskopik inceleme mutlaka yapılmalıdır (16,26).

### **Eklemler Dışı Tutulum**

RA'nın eklem dışı bulguları, genellikle şiddetli aktif eklem hastalığı olan ve RF (+) olan olgularda daha sık görülür (27). RA hastalarının yaklaşık %40'ında hayatlarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülür. Hastaların bir kısmında eklem dışı tutulum hastalığın ilk bulgusu olabilir. Eklem dışı tutulum romatoid faktör (RF) pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ilişkili bulunmuştur (15). Eklem dışı tutulumu olmayan RA hastalarında yaşam süresi genel popülasyonla benzer iken eklem dışı tutulum olanlarda mortalite riski artmıştır. Özellikle vaskülit, perikardit, plörit, amiloidoz ve Felty sendromu prognozu kötüleştirir (15,28).

### **Kemik**

Romatoid artritte enflamasyona bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Buna bağlı olarak erozyonlar, periartiküler osteopeni ve yaygın olarak osteoporoz gelişebilir. TNF ailesinden sitokinler ve reseptörlerinin osteoklastik kemik rezorpsiyonunda rol oynadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. RA hastalarında sık olarak kullanılan steroidler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir (15). Postmenopozal kadınlar hem RA hem osteoporoz açısından daha fazla risk altında oldukları için bu grup erken ve agresif şekilde tedavi edilmelidir. Haugeberg ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, RA'li hastaların hem RA hem de osteoporozla yönelik yeterli tedavi almaları halinde, kemik kaybına karşı korunabilecekleri gösterilmiştir (29)

### **Romatoid Nodüller**

Romatoid nodüller hastalık aktivitesinin düzeyini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Tedaviyle hastalık aktivitesi azaldıkça cilt altı nodülleri de azalabilir. Ancak methotreksat kullanımı ile birlikte hastalık aktivitesi azalmasına rağmen nodüllerin artabildiği bildirilmiştir. Nodüller hemen hemen her zaman RF pozitif hastalarda ortaya çıkar. Cilt altı nodüllerinin sıklığı gelişmiş ülkelerde %20-30 olarak bildirilirken gelişmemiş ülkelerde ise %10 civarındadır (15). Romatoid nodüller, olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansor yüzeylerde bulunur. Bunlar cilt altı yerleşimli olup yoğunlukları değişkendir; yumuşak, amorf, tamamen hareketli olabildikleri gibi periosta sıkıca yapışık, sert, lastik kıvamında da

olabilirler. Nodüllerin alışılmamış bölgelerde görülmesi tanıda karışıklığa yol açabilir. Sakral nodüller, üstündeki deri bütünlüğünde bozulma varsa yanlılıkla yatak yarası zannedilebilir. Oksipital nodüller aynı zamanda yatalak hastalarda da oluşabilir. Larinkste, kord vokal üzerindeki romatoid nodüller progressif ses boğukluğuna neden olurlar. Visseral nodüller en sık akciğerde olmak üzere kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde görülebilir. Birçok klinisyen, methotreksat (MTX) tedavisi sırasında sinoviti başarılı bir şekilde kontrol altına alırken, mevcut nodüllerin büyüebildiği ve yenilerinin ortaya çıkabildiğini gözlemişlerdir; bu fenomende altta yatan patofizyoloji MTX veya adenozinle ilişkili olmakla birlikte tam bilinmemektedir (16).

### **Akciğer Tutulumu**

RA'da en az altı formda akciğer hastalığı vardır:

#### **1- Plevral hastalık**

Plöritis, RA'li hastaların otopsilerinde sıklıkla bulunur. Ancak yaşam sırasında klinik hastalık daha az sıklıkta görülür. Hastaların yaklaşık %20'sinde artrit başlangıcı ile aynı anda gelişir. Plevra ağrısı genellikle temel şikayet değildir(16). Otopsi serilerinde RA hastalarının yaklaşık %50'sinde plevral tutulum olduğu bildirilmektedir. (15)

#### **2- İnterstisyel Pnömonitis ve Fibrozis**

RA'da mezansimal hücrelerin artmış aktivitesinin bu hastalıkta pulmoner fibrozisin sebebi olduğuna inanılır. Sklerodermadaki bulgulara benzer şekilde fizik bulgular ince, yaygın kuru rallerdir. Radyografide her iki akciğerde diffüz retiküler (interstisyel) veya retikülonodüler özellik söz konusudur; bu durum direkt grafilerde bal peteği görünümüne doğru ilerleyebilir ve yüksek rezolüsyonlu CT taramalarında karakteristik kafes örgü görünümü saptanır. Sigara içen RA'li hastalarda genel popülasyona nazaran, akciğerlerde fibrotik komplikasyon riski daha yüksektir (16,30).

#### **3- Nodüler akciğer hastalığı**

Pulmoner nodüller tek başına görülebildiği gibi üzüm salkımı gibi birleşmiş halde de görülebilirler. Tek nodüller "metal para gibi" lezyon olarak ortaya çıkar. Ciddi periferik artrit ve nodüller mevcut ise, torakotomi yapmadan iğne biyopsisi ile

teşhis konabilir. Pnömokonyozis ve RA'nın birlikte ortaya çıktığı Caplan sendromu şiddetli fibroblastik reaksiyona neden olarak obliteratif granüloamatöz fibrozise yol açar, bu sendrom madencilikle uğraşanların çevre koşulları geliştiği için daha az görülmeye başlamıştır. Shenberger ve arkadaşları yaptığı olgu sunumunda RA hastalarında soliter pulmoner nodüllerin bronkojenik karsinoma ile birlikte bulunabileceği bildirmişlerdir (31).

#### **4- Bronşiyolit**

Nadiren interstisyel pnömonitis, alveoler tutulum ve bronşiyolitise ilerleyerek, solunum yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilir. Patoloji çalışmaları hücreden fakir fibrozisi, bronşiyol ve alveollerde proteinden zengin eksüdayı, interstisyel lenfosit infiltrasyonlarını gösterir ki bunlar hastalığın immünolojik görünümünü destekleyen bulgulardır.(16)

#### **5- Pulmoner hipertansiyon**

RA'da pulmoner hipertansiyon, önceden kabul edildiğinden çok daha sık görülür. Noninvasiv ekokardiyogramlar, RA'li hastaların % 30'dan fazlasında hafif pulmoner hipertansiyon bulunabileceğini göstermektedir. Bu hastaların çoğu asemptomatiktir (32).

#### **6- Küçük hava yolları hastalığı**

Radoux ve arkadaşları yaptığı küçük hava yolları hastalığının fonksiyonel vital kapasitenin % 50'sinde azalmış maksimal mid ekspiratuvar akım hızı ve maksimal ekspi-ratuvar akım hızı ile belirlenen bir çalışmada kontrol grubunda % 22'ye karşın, 30 RA hastasının % 50'sinde gözlenmiştir (33). Sassoon ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada RA'da küçük hava yolları disfonksiyonunu bulamamış, mevcut küçük hava yolları hastalığı olanlarda ise muhtemelen RA'dan çok başka faktörlerle ilişkili olacağını ileri sürerler (34).

#### **Kalp Tutulumu**

##### **Perikardit**

RA'in en sık görülen kardiyak komplikasyonu perikardittir. RA'da anamnez ve fizik muayene temeline dayanarak nadiren teşhis edilen perikardit, otopsi çalışmalarında hastaların % 50'sinde mevcuttur. Ülkemizde ise İmeryüz ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada RA hastaları arasında perikardit sıklığı %5.5 olarak

bildirilmiş ve gelişmekte olan ülkelerde RA'nın daha hafif bir seyir izlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (35). Perikardit, seropozitif ve nodülleri olan hastalarda görülür. Perikardial effüzyon yüksek protein, düşük şeker ve kompleman düzeylerine sahip, RF ve immün kompleks içeren eksuda karakterinde bir sıvıdır (15).

### **Myokardit**

RA'da miyokard tutulumu ve buna bağlı ileti bozuklukları görülebilir. Miyokardit ya granümatöz hastalık veya interstisyel miyokardit şeklinde ortaya çıkar. Granümatöz süreç subkutan nodülleri hatırlatır ve hastalık için spesifik olarak kabul edilebilir (16).

### **İletim Defektleri**

Atriyoventriküler blok RA'da alışılmış değildir, ancak muhtemelen direkt granümatöz tutulum ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Patolojik muayene proliferatif lezyonlar veya iyileşmiş skarları ortaya koyabilir. Genellikle yerleşik eroziv nodüler hastalığı olanlarda görülür (36).

### **Koroner Arteritis**

Miyokard infarktüsü gelişen, şiddetli RA'sı ve aktif vaskülitisi olan hastalarda muhtemelen sürecin temelinde koroner arteritis bulunmaktadır(16).

### **Granümatöz Aortitis veya Kapak Hastalığı**

Ciddi romatoid kalp hastalığında, granümatöz hastalık yayılabilir ve hatta aort kökünü tutabilir. RA' e eşlik eden granümatöz hastalık, nadiren aort yetmezliği nedeni ile acil kapak replasmanı gerektirebilir (37).

### **Göz tutulumu**

Sjögren sendromunun bir komponenti olan keratokonjunktivitis sikka RA hastalarının %10-35'inde görülür. Sikka semptomlarının şiddeti, RA'nın şiddeti ile paralel olmayabilir. Episklerit ise nadir görülür ve genellikle hastalık aktivitesine paralel seyredir. Episklerit doğrudan görme kaybı yapmaz, ancak sekonder olarak keratit veya katarakt gelişebilir (15). Watson PG ve ark. yaptığı bir çalışmada sklerit, episklerit veya her ikisi RA 'lı hastaların %' den de daha az olduğunu rapor etmişlerdir (38).

### **Romatoid vaskülit**

RA'da başlangıç patolojik değişiklikler, küçük kan damarlarında inflamatuvar değişiklikleri içerebildiğinden, vaskülitleri RA'nın bir komplikasyonu olarak düşünmek abartılı olur. Ancak *vaskülit* terimini proliferatif granülomalar için değil, inflamatuvar vasküler hastalıkla ilişkili eklem dışı komplikasyonlar için kullanmak daha uygundur. Sistemik romatoid vaskülit, bu hastalığın en korkulan komplikasyonlarından birisidir. Son on yılda giderek daha nadir hale gelmiştir. Bu durum muhtemelen MTX'in kullanımının yaygınlaşması ve yeni biyolojik ajanlar ile ilişkili olarak tedavideki belirgin gelişmeler nedeniyledir.

Romatoid vaskülit gelişimi ile ilişkili değişkenler şunlardır:

- 1- Erkek cinsiyet
- 2- Yüksek titrede serum RF
- 3- Eklem erozyonları
- 4- Subkutan nodüller ve diğer eklem dışı tutulumlar
- 5- Mevcut glukokortikoid tedavi
- 6- Dolaşımda kriyoglobulin varlığı (39)

### **Böbrek tutulumu**

Böbrekler RA'da nadiren direkt olarak tutulan organlara bir örnektir. Daha çok indirekt olarak, uygulanan tedaviden etkilenirler. RA'ye bağlı böbrek tutulumu nadirdir. Helin HJ ve ark.yayınladıkları bir seride, böbrek biyopsisi yapılan RA olgularının %36'sında mezengial glomerülonefrit, %30'unda amiloidoz saptanmıştır. Uzun süren hastalığı olanlarda proteinüri varlığı öncelikle amiloidozu düşündürmelidir. Amiloidoz böbrekler dışında, barsaklar, kalp, karaciğer, dalak ve ciltte de amiloid birikimi olabilir Siklosporin membranöz nefropati ve interstisyel nefrite neden olabilir. Fenasetin suistimali renal papiller nekroza neden olur, salisilatlar ve diğer Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) da anormalliklere neden olabilir (15,16).

### **Karaciğer**

Aktif hastalığa ve kullanılan ilaçlara (methotreksat, leflunomid, NSAİİ'lar) bağlı olarak karaciğer enzimleri yükselebilir(15)

### **Hematolojik anormallikler**

RA'li hastaların büyük çoğunluğunda, hastalık aktivitesi ve ESH yüksekliği ile uyumlu olan hafif normositer hipokrom anemi vardır. Eozinofili ve trombositozis sıklıkla RA'e eşlik eder. Şiddetli seropozitif hastalığı olan bireylerin %40'ında eozinofili gözlenmiştir (total beyaz kürelerin %5'i). Benzer şekilde trombositozis ile hastalık aktivitesi ve hastalığın eklem dışı tutulumları arasında anlamlı ilişki vardır (16). Romatoid hastalarda monoklonal gammopatiler tarafından belirlenen paraproteinemi ortaya çıktığında, bu kötü prognozu gösterir. Bu monoklonal B hücre proliferasyonu, lenfoma veya miyelomaya doğru malign transformasyona yol açar (40).

### **A5. TANI**

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir (Tablo 2).

**Tablo 2.** ACR Klasifikasyon Kriterleri

<b>Kriter</b>	<b>Tanım</b>
1.Sabah sertliği	Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2.Üç veya daha fazla bölgede artrit	En az 3 eklemden hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
3.El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda artrit

4.Simetrik artrit	Vücutun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral MTF eklemlerin artrit.
5.Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar veya ekstensör yüzeyler üzerinde ya da juksta-artiküler bölgede subkutan nodüller olması
6.Radyografik değişiklikler	Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve /veya periartiküler osteopeni.
7.Serum RF pozitifliği	Anormal düzeylerde pozitif olması( Çalışılan metod ne olursa olsun, sağlıklı bireylerin %5'ünden daha azında pozitif olmalı)

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması gerekir. İlk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile romatoid artrit tanısında % 90 oranında sensitivite, % 89 oranına spesifite sağlanabilmektedir (41).



**Tablo 3'**de ACR klasifikasyon kriterlerinin sensitivite ve spesifiteleri (16)

ACR kriterleri	Sensitivite	Spesifite (Yüzde)
Sabah tutukluğu	68	65
Uç bölgeden fazla artrit	80	43
El eklemlerinde artrit	81	46
Simetrik artrit	77	37
Romatoid nodüller	3	100
Romatoid faktör	59	93
Radyografik değişiklikler	22	98

## A6. TEDAVİ

RA tedavisinde son yıllardaki gelişmeye bağlı olarak 1990'ların ortalarından bu yana büyük değişiklikler olmuştur. Genel olarak, hastalığın erken tanınması , hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD), var olan ilaçların agresif dozlarda kullanılması, kombinasyon tedavisi ve antisitokin tedavilerin kullanımları girmesine yönelik yaklaşımlar hedeflenmiştir. Erken tedavi girişimi gereksinimini destekleyen birçok kanıt vardır. Bunlardan bazıları RA 'lı hastalarda fonksiyonel sağlık durumunun erken bozulması, mortalitenin artması, hastalıkta radyografik değişikliklerin erken görülmesi( çoğunlukla ilk 2 yıl içinde) gibi nedenler sayılabilir (42). Aşağıda tedaviye etkili ilaçlar kısaca değinilmiştir.

### Romatoid Artrit Tedavisinde Kısa Etkili İlaçlar

**1- Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİ):**RA 'lı hastalarda NSAİ ilaçlar, eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak hastaları oldukça rahatlatır. Ancak

analjezik ve anti-inflamatuvar özelleklerine karşın, hastalığın seyrini değiştirdikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir (43)

**2- Kortikosteroidler:** Anti-inflamatuvar ve immün supresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Düşük doz (< 10mg/gün prednizolon eşdeğeri), pulse (100-1000 mg/gün İV metil prednizolon) ve lokal intra-artikular steroid enjeksiyonları, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidir (42). Son yıllarda erken RA tedavisinde düşük doz steroid kullanımı hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bunun nedeni ise düşük dozlarda kemik hasarını durdurulması yanı sıra eklem şişliği ve duyarlılığını belirgin şekilde azaltmasıdır. Van Everdingen ve arkadaşları 10mg/gün steroid kullanırken (44), Landewe ve arkadaşları RA'li hastalara 1 hafta boyunca 60mg/gün steroid kullanmış ve tedavinin ardından 6 ay içinde steroidi azaltarak kesmişlerdir. Sonuçta birlikte verilen anti-romatizmal tedaviden bağımsız olarak kemik koruyucu etkisini 5 yıl sonunda da izlemişlerdir

(45). Yüksek doz steroid tedavisi, düşük doz steroide yanıt vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, akciğer tutulumu ve sklerit gibi ekstra-artiküler tutulumlarda, mononöritis multipleksde verilebilir. Yapılan çalışmalarda 1000 mg İV, 320 mg İV ve 320 mg İM metil prednizolon kullanan 3 hasta grubunda klinik yanıt ve yanıtın süresi açısından farklılık bulunmamıştır (43).

### **Romatoid Artrit Tedavisinde Uzun Etkili İlaçlar**

Uzun etkili ilaçlar ile tedaviden beklenen, hastalığın seyrini değiştirerek hastalığı kontrol altına almaktır. Bu grup ilaçların özellikleri

- 1- Yavaş etkili ve etkisi haftalar aylar sonra başlar
- 2- İnflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan CRP ve sedimentasyon hızında düşüşe neden olur
- 3- Fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlar

Her ne kadar altın ve d-penisilamin pek fazla kullanılsa da yine de tarihi gelişimi göz önüne alarak geleneksel olan bu ilaçları aşağıda kısaca değinilmiştir (45).

**1-Antimalaryal İlaçlar:** RA tedavisinde genellikle günlük dozlar klorokin için 4mg/kg/gün hidroklorokin için ise 6mg/kg/gündür. Antimalaryal ilaçlar hafif orta

derecede romatoid artritte etkilidir. İlacın klinik cevabını görmek için çoğunlukla 6 ay beklemek gerekir (43). Erken ve hafif hastalıkta yararı ile ilgili güçlü kanıtlar olmasına karşın (47) , bugüne kadar hidrosiklorokin radyografik ilerlemeyi yavaşlattığına dair ikna edici bir veri yoktur (42).

**2-Sülfasalazin:** İlacın genelde 2000-3000 mg/gün dozlarda etkili olduğu düşünülmektedir. Hannonen ve arkadaşları erken RA’da hem inflamasyonu, hem de klinik hastalık aktivitesini azaltmada sülfasalazinin plesoboya üstün olduğunu göstermiştir (48).

**3-Altın Tuzları:** Ülkemizde mevcut olmayan altın tuzları iki parenteral şekli gold sodium ve gold thioglucose; ve bir oral formu, triethylphosphine gold thioglucosetetra-acetate vardır. Ülkemizde olmayan d-Penisilaminin etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen , RA etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (43).

**4-Azatoprin :** Azatoprinin RA kullanılan günlük dozu 1.25-2.5/mg/kg/gün olup , çoğu kez “steroid’den sakınma ajanı” olarak tek başına ve kombinasyon biçiminde kullanılmıştır (42).

**5-Siklofosfamid:** Siklofosfamidin günlük dozu 1.25-2.5/mg/kg/gündür. Son zamanlarda RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve başka ilaç seçeneğinin olması nedenlerinden dolayı pek tercih edilmemektedir (43).

**6-Methotreksat:** MTX hem tek başına hem de diğer ilaçlarla birlikte kombine kullanılabilen en sık ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır. MTX esas olarak folik asit antagonistidir ve yüksek dozlarda folik asidin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. Ülkemizde 2.5 mg’lık tabletleri, 5-50 mg’lık ampülleri vardır. RA için haftada bir gün , 7.5mg gibi düşük dozlarla başlanılır. Bu doz hastanın yanıtına göre ayda bir, 2.5mg kadar arttırabilir. RA’da genellikle kullanılan idame doz haftada bir 7.5-15 mg’dır (43). MTX RA tedavisinde en etkileyici olan tarafi eklem hasarının radyografik olarak azaltabileceğinin kanıtlanmış olmasıdır. Erken RA hastalarında 2 yıllık kullanım sonucunda, methotreksat neredeyse etenercept kadar etkin bulunmuştur (49). MTX folik asit antagonisti olmasından dolayı yan etkilerinden korunmak için folik asit tedavisi

verilir . Her ne kadar birçok klinisyen günde 1 mg RA hastalarına reçete etse de , haftada bir 5 mg folik asit verilmesinin yeterli olduğu görülmektedir. MTX ile tedavi edilen hastalarda folik asit kullanımının bir diğer nedeni de plazma homosistein düzeylerini azaltmakta da ki etkinliğidir (42,50).

**7-Leflunamid:** RA hastalarına leflunamid tedavisi verilirken kararlı plazma düzeyine ulaşmak için ilk 3 gün günlük 100 mg yükleme dozu, daha sonra da 20 mg leflunamid ile devam edilir. Klinik kullanımda monoterapi olarak kullanılabilir gibi kombine kullanımda da kullanılabilir (43). RA'nın radyolojik ilerlemesini yavaşlattığını iddia eden birçok çalışma mevcuttur (51).

### **Romatoid Artritte Yeni Tedaviler**

Romatoid artrit DMARD'lar ile tedavisi etkili olmak ile birlikte halen birçok hastada hastalık aktivitesi tam olarak kontrol edilememektedir. Romatoid artrit tedavisinde yeni gelişmeler klasik tedaviye yanıtız hastalar için alternatif tedavi rejimleri sağlamıştır. Anti-TNF ve anti-IL-1 ajanlar en sık kullanılan yeni ilaçlardır. Yeni ajanların methotreksat ile kombinasyon tedavisinin romatoid artitte tek başına kullanıldıklarından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Anti TNF ilaçlar ile klasik tedaviye dirençli hastalarda iyi sonuçlar alınabilmekte ve radyolojik hasarın ilerlemesi engellenebilmektedir (52).

1- **Etenercept :** Etenercept soluble TNF resöptör füzyon proteinidir. Kontrollü çalışmalarda daha yüksek dozda etkinliğinde değişme yapmaksızın yan etkilerde artmaya neden olduğu için önerilen doz haftada 25mg deri altı uygulamadır (52). Etenerceptin RA'da kullanımına ilişkin ilk çalışmalar 1997 yılına dayanmaktadır. Moreland ve arkadaşları (53) yaptığı etenerceptin monoterapi olarak kullanıldığı çalışmada ACR yanıtlarına göre tedavide kullanımı için iyi olmakla birlikte yeterli görülmediği için, Weinblatt ve arkadaşları etenercept methotreksat ile birlikte kullanılmasıyla ACR yanıtlarının dahi iyi olduğunu tesbit etmişlerdir (54).

**2- İnfliksimab :** İnfliksimab anti-TNF monoklonal antikorudur olup RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. Önerilen doz 3mg/kg, 0. 2 ve 6 haftada daha sonra 8 haftada birdir Bazı hastalarda idame 4-6 haftada bir verilecek şekilde kısılabılır.İnfliksimabın diğer DMARD'lar ile kombinasyonu ilk çalışmaların ardından yapılmıştır.Yapılan bir çalışmada methotreksat ile kombine infliksimab alan grubun radyolojik ilerlemesi 54 ayın sonunda %0.5 olurken sadece methotreksat alan grubun aylık radyolojik ilerlemesi %10 bulunmuştur (52).

**3- Adalimumab :** İnsan monoklonal antikorudur.RA tedavisinde deri altı 40 mg 15 günde bir yapılır (52).

**4- Anakinra:** Amerika'da FDA tarafından diğer DMARD'lara cevap vermeyen ve ağır bir seyir gösteren hastalar için onaylanmış rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Tek başına veya MTX ile kombine kullanılabilir. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (52)

**5- Rituksimab :** Rituksimab anti-CD20 monoklonal antikorudur. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2006 yılında diğer anti-TNF ilaçlara dirençli olan hastalarda rituksimab bir seçenek olarak kullanılabilceğine onay vermiştir (52).

## **B.ROMATOİD ARTRİT VE ATEROSKLEROZ**

KVH gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedeni olarak görülmektedir. Birçok çalışma da KVH'nin, RA'da gözlemlenen mortaliteden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. KVH RA'li hastaların ölümlerinin %40-50'sinden sorumlu tutulmaktadır (55). Subklinik ateroskleroz çalışmalarında da karotis arterde intima-medya kalınlığının (İMK) ya da plak sıklığının arttığına gösterilmesi RA'da aterosklerozun erken başladığına işaret etmektedir. Öte yandan bazı araştırmacılar RA'yi artık diabetes mellitus ya da hipertansiyon gibi başlı başına bir risk faktörü olarak kabul etmektedir. RA'te aterosklerozun artması, aterosklerozun da inflamatuvar olduğu görüşü ve hatta RA ile immünoopatogeneze benzer yollara sahip olduğunun gösterilmesi ile desteklenmektedir. Bu verilerin ışığında RA'li hastanın takip ve tedavisinde de artık farklı bir görüş belirmelidir. Hastalık şiddetinin baskılanmasının yanı sıra ateroskleroz risk faktörleri de değerlendirilmeli ve kardiyovasküler hastalığın eşlik etme olasılığı unutulmamalıdır (56). Aterosklerotik KVH'nin geleneksel risk faktörleri olan ailesel yatkınlık, cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, diabet, obezite, sigara kullanımı gibi nedenler koroner arter hastalığının yüksek sıklığını tamamen açıklayamamaktadır (57). Fakat bu bilinen risk faktörlerinin genel popülasyon üzerindeki koroner kalp hastalığı vakalarının sadece %50'sini oluşturduğu gözlemlenmiştir (58). Yeni kanıtlar KVH risk faktörlerinin bir bölümünde homosisteinin önemini göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek homosistein düzeylerinin ateroskleroz (AS) ve arteriyal tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (59).

### **Aterosklerotik Risk Faktörleri**

RA'da KVH riskinin artmasını klasik risk faktörlerinin artışı ile ilişkilendiren çalışmaların yanı sıra risk faktörlerinden bağımsız bulan çalışmalar çoğunluktadır. Bu çalışmalarda hastalık süresi, hastalık aktivitesi, ekstra-artiküler tutulum, CRP gibi akut faz reaktanları ateroskleroz gelişiminde önemli gözükmektedir. Bu nedenlerden ötürü bazı araştırmacılar RA'in diabetes mellitus ya da hipertansiyon gibi ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşünde birleşmişlerdir. Bazıları da RA'ın klasik risk faktörlerinin etkisine karşı vücudu daha hassaslaştırdığını düşünmektedir. Sonuçta hem RA'e özgü sebepler, hem de geleneksel risk faktörleri ayrıca tedavi

ajanları hepsi ateroskleroz gelişiminde söz sahibi olabilir. Bu aşamada geleneksel ya da geleneksel olmayan bazı risk faktörlerine değinmek gerekir (56).

### **Hiperlipidemi**

Total ve LDL kolesterol yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, koroner kalp hastalıkları için risk faktörleridir. Birçok çalışmada RA'de lipid düzeyleri araştırılmış ancak tutarlı bir ilişki izlenmemiştir (56). Daha düşük seviyelerdeki toplam kolesterol seviyesi DMARD tedavisi kullanılan ve kullanılmayan RA hastası kohortlarda tanımlandı (60). Bunun artan ateroskleroz riski üzerinde olumlu bir etkisinin olacağı düşünülebilir. Fakat, RA hastaları üzerinde yapılan daha detaylı bir lipid profil analizi, toplam kolesterol ile düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün sıklıkla düşürülmesinin yanında, bunun tam tersi bir lipid profiline sebep olduğunu göstermektedir. Lipid seviyeleri ve akut faz yanıtları arasında ters orantı ilişkisi olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır. RA ateroskleroz ilişkisini araştıran çalışmaların ışığında lipid düzeyleri ile ateroskleroz arasında yaştan bağımsız bir ilişki olduğunu söylemek imkansızdır (56).

### **Sigara**

Sigara kullanımı, genel popülasyon üzerinde artan ölümler ve koroner kalp hastalığı ile ilişkilidir. Sigara kullanımının RA ile karmaşık bir ilişkisinin olduğuna dair kanıtlar gittikçe artmaktadır. Sigara kullanımı, şu anda RA'nın gelişiminde bir risk faktörü olarak görülmektedir. Hutchinson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sigara kullanımı ve RA gelişimi arasında doza dayalı bir ilişki olabileceğini göstermiştir (61). Wolfe ve arkadaşları RA ile sigara ilişkisini araştıran çalışmalarında sigara içenlerde daha fazla RF pozitifliği, radyografik erozyon ve romatoid nodul varlığı göstermişlerdir (62). Ancak Harrison ve ark yaptıkları çalışmada, radyografik sonuç ve mevcut sigara kullanımı arasında bir ilişki saptayamamıştır (63). Sigara kullanımının RA riskini artırdığı ve hastalık belirtileriyle ilişkili olduğu gerçeği, sigara kullanımının RA sonucu artan KV ölüm oranıyla ilişkilendirilmesi gerektiğini göstermektedir (64).

### **Obezite**

Obezite normal popülasyonda koroner kalp hastalığı ve genel ölümcüllük açısından önemli bir risk faktörüdür. Ancak paradoksal olarak RA'li hastaların hastalığın özellikle aktif döneminde düşük kiloya sahip oldukları bilinir. Yine paradoksal olarak yakın zamanda yapılan çalışmalarda RA'li hastalarda düşük vücut kitle indeksinin tek başına ölümcüllük ve veya kardiyovasküler ölümcüllük açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra metabolik sendrom ve bununla ilişkili bel çevresi kalınlığının RA'li hastalarda ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56).

### **Hipertansiyon**

Genel toplumla karşılaştırıldığında RA'li hastalarda hipertansiyon sıklığı artmıştır. NSAİD ilaçlarının RA'li hastalarda aşırı kullanımının bu yüksek tansiyonun sorumlusu olabileceği muhtemel görünmektedir (56,64). McEntegart ve arkadaşları RA'li hastaların önemli ölçüde yüksek diyastolik kan basıncına sahip olduklarını ve daha yüksek sistolik kan basıncı eğiliminde olduklarını gözlemlemişlerdir (65). İlginç olarak kan basıncı yüksek olan insanlarda IL-6 ve ICAM-1 gibi inflamatuvar göstergelerin artmış olduğunun gösterilmesi inflamasyonun hipertansiyonu tetiklediği yönünde yorumlanabilir (56).

### **Homosistein**

Homosistein, sülfür içeren esansiyel bir aminoasittir ve metioninin metabolizmasında meydana gelen bir ara üründür. Genetik ve edinilmiş olmak üzere birçok faktör plazmadaki homosistein düzeylerini etkilemektedir. Homosistein metabolizmasındaki bazı enzimlerin (sistasyon beta sentetaz) doğuştan eksikliklerinde plazma homosistein konsantrasyonları ciddi şekilde yükselir ve hastaların % 50'sinde 30 yaşlarından önce vasküler bozukluklar şeklinde kendini gösterir (66). MTX dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek plazma ve eritrosit folat düzeylerini düşürür ve bu da metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim düzeylerini düşürerek homosistein düzeyinde yükselme yapar. Homosistein



doğrudan endotel hücrelerine toksiktir. LDL'nin okside olmasını sağlar ve protrombotik etkisi vardır. Homosistein yüksekliğinin ateroskleroz ile ilişkisi kesin gösterilmiştir. RA'da özellikle MTX ile tedavi edilenlerde homosistein yüksekliği mevcuttur. Folik asit replasmanı homosistein düzeylerini düşürmede yardımcı olmaktadır. Bu veriler ışığında RA'li MTX kullanan hastalarda homosistein yüksekliğine bağlı aterosklerozun artmış olması beklenirken mortalite çalışmaları aslında bunun tam tersini söylemektedir. MTX ile tedavi sonrasında RA'li hastalarda belirgin olarak ölümcüllüğün azaldığı saptanmıştır (56).

### **İnflamasyon Belirteçleri**

CRP, vasküler hasara akut faz yanıtının bir parçası olarak yükseltilebilir. CRP ayrıca sigara kullanımı, yaşlanma, diyabet ve vücut kütle indeksini içeren diğer KV risk faktörleriyle de ilişkilidir. Tedavi edilmemiş RA hastalarında görülen CRP seviyeleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) değerleri arasında bir ters orantı olduğuna dair kanıt vardır. RA hastalarında inflamasyon ve kalp damar hastalığı arasında bir ilişki gözlemlenmiştir (64). Wallberg-Jonsson ve arkadaşları, yüksek sedimantasyonu oranının kalp damar vakalarıyla ilgili olduğunu ve KV ölümlerin habercisi olduğunu bulmuşlardır (67). İnflamasyonun yükseltilmiş belirteçleri ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin sebeplerinden biri mi sonuçlarından biri mi olduğu net değildir (64). Bunun yanında yükseltilmiş CRP'nin kardiyak zarara aracılık edebileceği ve inflamasyonun bazı prokoagülan ve aterosklerotik etkilerinin olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (68).

### **İlaçların Ateroskleroza Etkisi**

Kortikosteroidler lipid ve glukoz metabolizmasına olan etkileri, ayrıca kan basıncını yükseltmeleri sebebiyle, potansiyel olarak ateroskleroz riskini arttıran ajanlardır (56). Del Rincon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karotis arterde plak sıklığı kümülatif steroid dozu ile ilişkili bulmuşlardır (69). Fakat bu etki SLE'deki kadar belirgin değildir. Aslında kortikosteroidler hastalık aktivitesini baskıladıklarından ateroskleroz gelişimini önleyebilirler. Nitekim, RA'li hastalarda, büyük olasılıkla anti-inflamatuar etkiyle periferik insülin rezistansını azalttıkları

gösterilmiştir. Anti-malaryaller lipid metabolizmasında koruyucu etkiye sahiptirler. MTX kullanan hastalarda yaşam süresi uzayabilir, ancak hiperhomosisteinemi yaparak aterosklerotik risk de taşırlar. Sonuçta DMARD'ların koruyucu ya da tam tersi risk faktörü oldukları açıklık kazanmamıştır. Ancak şimdiye kadar, DMARD tedavisinin mortaliteyi arttırdığına dair bulgu yoktur (56)

### **Diğer Risk Faktörleri**

Diyabetes mellitus prevalansının RA'te arttığı gösterilememiştir. Ancak RA'li hastalarda insülin rezistansının geliştiğine dair veriler mevcuttur. Ağrılı ve iş görmez eklemler sonucu gelişen hareketsizlik de ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olabilir (56).

### **C.HOMOSİSTEİN**

Yüksek homosistein konsantrasyonu toplumumuz içinde önemli bir risk faktörü olabilir. Çünkü, Türk toplumu nisbeten total kolesterol seviyesi düşük, buna karşılık koroner arter hastalığı sıklığı yüksek bir topluluktur. Homosistein gibi lipid dışı risk faktörleri bunda rol oynayabilir. Nitekim Aksoy ve ark. yaptıkları bir çalışmada homosisteinin toplumumuz için önemli kardiyovasküler risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Yüksek homosisteinin konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceğinin gösterilmesi halk sağlığı açısından bu amino asidin kandaki düzeyini belirleyen etkenlerin belirlenmesini önemli kılar. Homosisteinle ilgili yapılan çalışmalar genellikle bu amino asidin kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde bir risk faktörü olabileceğini ve bunu nasıl bir mekanizma ile oluşturabileceğini göstermeye yöneliktir. Oysa, halk sağlığı açısından sağlıklı kişilerde homosistein düzeyini belirleyen etkenleri ortaya koymaya yönelik çalışmalara da gereksinim vardır. Bu konuda diğer toplumlarda yapılan az sayıda çalışmada plazma homosistein konsantrasyonu çeşitli biyokimyasal ölçümler, demografik veriler, yaşam tarzı ve diyet özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (70).

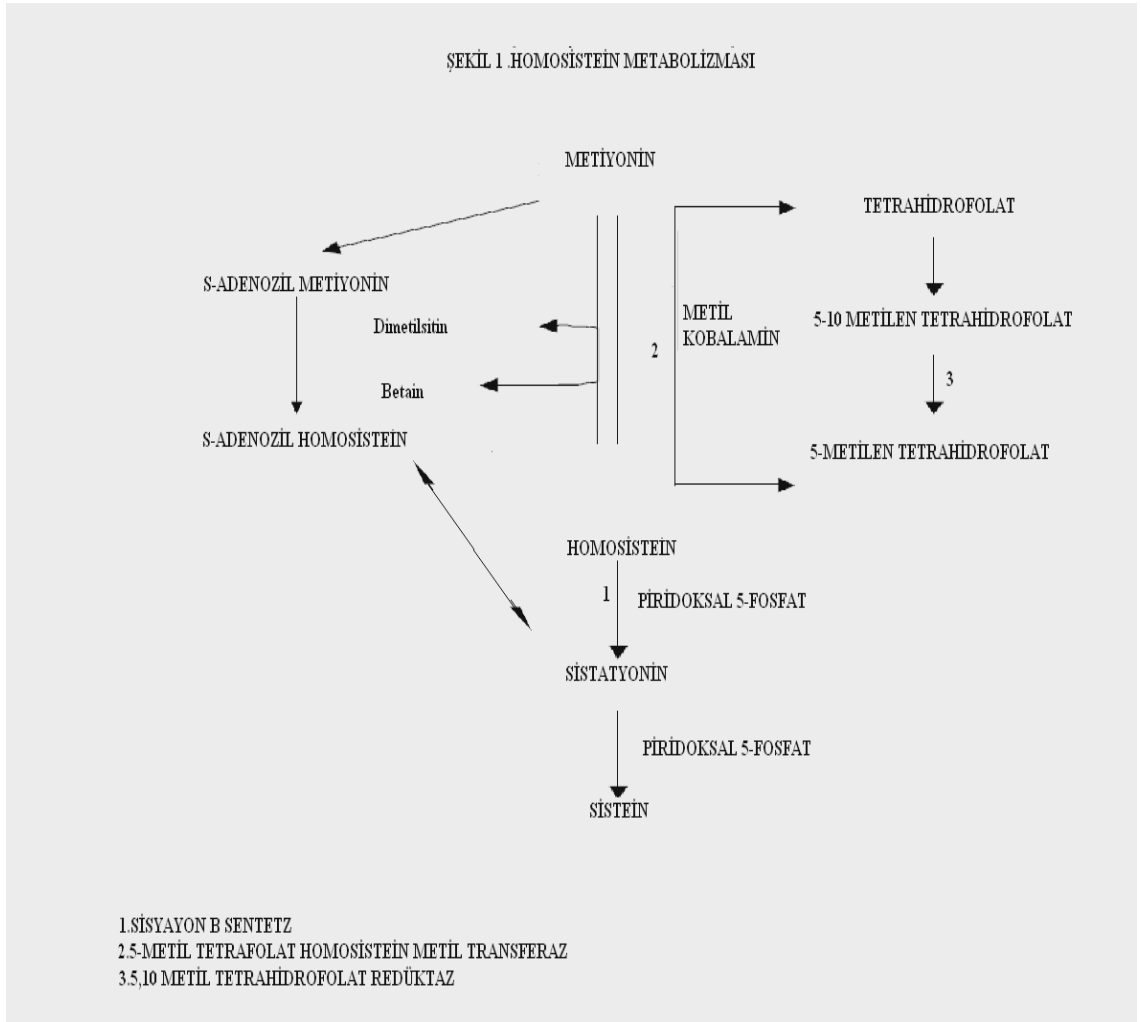
#### **Damar Hastalıklarında Risk Faktörü Olarak Homosisteinin Öyküsü**

Homosisteinin damar hastalıkları için olası risk faktörü olarak tanımlanması süreci 1964 yılında başlamıştır. 1964 yılında Mudd ve arkadaşları sistasyon- $\beta$ -sentaz (CBS) enzim eksikliğin homosisteinin kanda ve homosistinüriye neden olacak şekilde idrarda birikiminin bağlı olduğunu göstermiştir (71). 1969 yılında McCully tarafından homosistein birikiminin kendisi veya türevlerinden birinin aterosklerozu başlattığı hipotezin ortaya atılmıştır. Bu homosisteinin orta derecede artışlarının toplumda ateroskleroz için risk faktörü olabileceği varsayımının temelini oluşturmuştur (72). 1976 yılında Wilcken ve ark. KVH' dan yakın hastaların kontrol gruplarına göre daha sık anormal homosistein metabolizmasına sahip olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır (73). 1998 yılında Danesh ve arkadaşları retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde hiperhomosisteinemin, koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğu fikrini ortaya atmışlardır (74).

### **Homosistein Metabolizması**

Homosistein protein sentezinde kullanılmayan sülfür içeren bir amino asittir. Homosistein metiyonin metabolizması ara ürünü bir aminoasittir. Proteinlerin yapısında yer almaz. Metiyonin, esansiyel bir aminoasit olup homosisteinin tek kaynağıdır. Metiyoninden Metiyonil adenozil transferaz (MAT) enzimi varlığında transmetilasyon reaksiyonu ile homosistein oluşur. Hücre içi homosistein temel olarak karaciğer ve böbrek hücreleri ile kısıtlanan transülfürasyon yolu üzerinden sisteme geri dönüşsüz olarak yıkılabilir. Bu yoldaki CBS ve  $\gamma$ -sistatyonaz enzimleri kofaktör olarak B<sub>6</sub> vitaminin biyolojik aktif şekli olan piridoksal-5' fosfata bağlıdır. Homosistein aynı zamanda metiyonin sentaz (MS) ile yeniden metillenerek metiyonine dönüşebilir. Bu enzim kofaktör olarak metilkobalamin (B<sub>12</sub> vitaminin biyolojik aktif şekli) kullanır. İkinci reaksiyon için metil grubu 5-metil-tetrahidrofolat (5-metil-THF) tarafından sağlanır. Folatın bu şekli 5,10- MTFHR ile üretilir. MTFHR kofaktör olarak flavin adenin dinükleotid ( B<sub>2</sub> vitaminin biyolojik aktif şekli) kullanır. Sadece karaciğer ve böbrek ile sınırlı bir alternatif bir yeniden metilasyon yolunda da metil vericisi olarak betain-homosistein metiltransferaz enzimi tarafından betain kullanılır (75).

**Şekil 1-Homosistwin Metabolizması**



Hücre içi homosistein konsantrasyonu çok sıkı düzenlenir ve herhangi bir fazlalık plazmaya taşınır. Homosisteinin plazmada yaklaşık %99'u sülfidlere okside olur. Homosisteinin büyük çoğunluğu (yaklaşık %70) proteinlere bağlıdır. Protein olmayan homosistein bağları homosistin (homosistein disülfidleri) ve sistein örnek olmak üzere karışık homosistein disülfidlerden oluşur. Homosistein parçalarının sadece %1'i serbest homosisteine indirgenir. Toplam plazma homosisteini (tHcy) de plazmadaki tüm bu homosistein şekillerini kapsar. Normal plazma düzeyleri 5-15  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişmektedir. tHcy konsantrasyonundaki hafif artış plazma konsantrasyonun  $>15\mu\text{M}$  ila  $30\mu\text{M}$  arasında olmasını, orta derecede hiperhomosisteinemi  $30\mu\text{M}$  ila  $100\mu\text{M}$  arasındaki homosistein konsantrasyonları ve ciddi hiperhomosisteinemi ise  $>100\mu\text{M}$  homosistein konsantrasyonunu yansıtır (75,76).

### **Homosistein Konsantrasyonlarının Belirleyicileri**

#### **a. Yaş ve Cinsiyet**

İleri yaş ve erkek cinsiyeti daha yüksek tHcy konsantrasyonları ile birliktedir. Bu fazlalığı açıklayan çeşitli nedenler ileri sürülmektedir. Yeni kas oluşumu kreatin/kreatinin sentezi ile bağlantılı olarak eş zamanlı homosistein oluşumu ile ilişkili olduğu için, cinsiyetler arasındaki farklılık erkeklerdeki daha büyük kas kitlesine bağlı olabilir. Kadınlarda yaşla olan ilişkinin bir kısmı menopoz tarafından açıklanabilir. Çünkü tHcy konsantrasyonları menopoz öncesi kadınlara kıyasla menopoz sonrasında daha yüksek bulunmuştur (75,77).

#### **b. Diyetle ve Destek B Vitamini Alımı**

Birçok çalışmada B vitaminlerinin homosistein metabolizmasındaki önemiyle ilgili kanıtlar vardır. Özellikle folik asit içeren ve B2, B6 ve B12 vitamin kombinasyonları, artmış veya normal bazal seviyesi olan kişilerde tHcy konsantrasyonlarını etkin bir şekilde düşürür. Oniki çalışmanın meta-analizi, günlük  $500\mu\text{g}$  ila  $5000\mu\text{g}$  dozunda folik asit desteğinin benzer etki ile tHcy konsantrasyonunu %25 düşürdüğünü göstermiştir (75).

### c. Yaşam Tarzı Faktörleri

1.Kahve. Kahve tüketimi, gözlemsel çalışmaların çoğunda hem kadınlarda hem de erkeklerde tHcy konsantrasyonları ile pozitif ilişkiye sahiptir. Kafein tHcy konsantrasyonlarını yükselten faktör olabilir, çünkü B6 vitamini antagonisti olarak davranarak homosisteinden sisteine dönüşümü baskılayabilir (78).

2.Sigara Kullanımı: Sigara içimi tHcy konsantrasyonu ile pozitif ilişkiye sahiptir. tHcy konsantrasyonunun artışının arkasındaki kesin mekanizma tanımlanmamıştır, ama sigara içimi sigara dumanına maruz kalan hücrede yerel etkileri başlatabilir ve tHcy konsantrasyonunu plazma tiyol indirgenme durumunu değiştirerek veya metyoinin sentaz gibi enzimleri baskılayarak etkileyebilir (79 ).

3. Alkol. Alkol tüketimi: tHcy konsantrasyonu ilginç bir ilişki söz konusudur. Az alkol tüketenler hiç alkol almayanlara kıyasla daha düşük tHcy konsantrasyonuna sahipken alkolikler yükselmiş tHcy konsantrasyonuna sahiptir ( 75).

4. Fiziksel Aktiviteler: Plazma homosistein düzeyininin obezlerde normal kilolu kişilere göre hafif derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. BMI ile homosistein arasındaki ilişki Panagiotakos ve arkadaşları tarafından da gösterilmiş ve BMI'daki her 5 kg/m<sup>2</sup> artışın homosistein konsantrasyonunu % 10 yükselttiği bildirilmiştir (80)

### d. Genetik

Son yıllarda spesifik ısıya duyarlı folik asit bağımlı MTHFR enziminde parsiyel eksiklik tanımlanmıştır. MTHFR'i kodlayan gendeki nokta mutasyon sonucu yani 667. nükleotidde Timidin'in yerine Sitozin'in geçmesi.(667C-T) sonucu oluşan bu polimorfizm, tHcy konsantrasyonu ile ilişkisine bağlı olarak, diğer enzim defektlerine göre daha sık görülür. Bu polimorfizmin genel toplumda görülme sıklığı Kanada popülasyonunda %5-15, beyazlarda %12 oranında saptanmıştır. Bu mutasyon ile MTHFR enziminde aktivite azalması ile HCY metiyonine dönüştürülemediği için hiperhomosisteinemi gelişir. Ancak termolabil varyant MTHFR orta derecede Hiperhomosisteinemiye sebep olur ve kardiyovasküler anormallikler ile ilişkisi gösterilmiştir (75,81)

## **Homesistein Konsantrasyonunun Belirleyicisi Olarak İlaçlar Ve Hastalıklar**

Toplum genelinde tHcy konsantrasyonunu etkileyen faktörlerin yanı sıra özgül gruplarda tHcy konsantrasyonunu belirleyen ilaçlar ve hastalıklar gibi başka faktörlerde vardır. Bunların tHcy konsantrasyonuna etkileri aşağıda kısaca tanımlanmıştır.

### **A. Homosistein Konsantrasyonunu Etkileyen İlaçlar**

1. Hormonlar: Steroid seks hormonlarının tHcy konsantrasyonları üzerine etkisi cinsiyet farklılıkları ve menopozdaki kadınlarda ve gebelik sırasında düşük tHcy konsantrasyonlarının gözlenmesi ile belirlenir. Östrojen benzeri hormonlar ile menopoz sonrası hormon tedavisi tHcy konsantrasyonunu düşürür (75).

2. Anti-epileptik İlaçlar: Anti-epileptik ilaçların tHcy konsantrasyonu üzerine etkisi ile ilgili çok fazla insan çalışması olmamasına rağmen, folat metabolizmasına katılan enzimlerin baskılanması, folat Emilimi ve katabolizması ile etkileştiği düşünülmektedir. Folat eksikliği ile en sık birlikte görülen ilaç fenitoin dir; ama fenobarbital, karbamezapin, pirimidon ve valproat gibi ilaçlar homosisteinin yeniden metillenmesi ile etkileşebilir. Bunların yanı sıra homosisteinin transsülfürasyon yolu, azalmış B6 vitamini durumu tarafından bozulabilir (82).

3. Methotreksat: MTX dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek plazma ve eritrosit folat düzeylerini düşürür ve bu da MTHFR enzim düzeylerini düşürerek homosistein düzeyinde yükselme yapar. Sulfosalazine, raltriteksat, trimetreksat ve metoprim gibi diğer antifolatların tHcy konsantrasyonu üzerine benzer etkileri olduğu düşünülmektedir (75).

### **Homosistein Konsantrasyonunu Etkileyen Hastalıklar**

1. Böbrek Fonksiyonlarının Bozukluğu: Böbrek yetmezliği ile tHcy konsantrasyonu arasındaki yakın ilişkiyi açıklayabilecek birçok süreç olmasına



rağmen, böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteineminin temeli pek açık değildir; böbrek başka dokularda homosistein metabolizmasını etkileyebilir veya düzenleyebilir ve kanda bulunan homosisteinin büyük miktarını dönüştürebilir

2.Proliferatif Hastalıklar. Kanser ve psöriazis gibi hastalıklar yüksek tHcy konsantrasyonu ile birlikte. Hızlı hücre bölünmesinin eşlik ettiği bu tür durumlarda protein dahil yaşamsal hücre bileşenlerinin metilasyonu için gerekli metil gruplarına yüksek oranda gereksinim duyulur. Metyonin metil grubunu verince geriye homosistein kalır. Bu hastalıklarda yüksek tHcy konsantrasyonu ile sonuçlanan başka bir süreç ise THF'den bir karbon biriminin öncelikle DNA ve RNA sentezinde kullanılarak, homosisteinin yeniden metilasyonunda harcanmasıdır (75).

3. Romatoid Artrit. Hiperhomosisteinemiye RA'da yaygın şekilde rastlanır ve sadece MTX kullanımına bağlı değildir. Bu hastalarda hiperhomosisteineminin nedeni hala açık değildir; kombine ilaç kullanımı, vitamin eksiklikleri, MTHFR 677 C>T genotipi ve gastrointestinal fonksiyon bozukluğu gibi durumların hepsi rol oynayabilir (83).

4. Endokrin Bozukluklar. Tip I diyabet sadece hastalığın ileri döneminde yüksek tHcy konsantrasyonu ile birlikte. Bu evrede, kreatinin düzeyleri de artmıştır ve hastalarda makroalbuminüri vardır. Bu yüzden bu hastalardaki hiperhomosisteinemi de azalmış böbrek fonksiyonlarına bağlı olabilir. Ancak tHcy konsantrasyonu Schneede ve arkadaşlarının belirttiği gibi insülinin etkisine bağlı olabilir (84).

tHcy konsantrasyonu hipotirodizmde yüksek ve hipertirodizmde düşüktür. Bu bulgu tiroidin metabolik döngüye etkisine bağlı olabilir ancak B vitamini durumu ve böbrek fonksiyonu gibi diğer faktörler de sorumlu olabilir (85).

### **Homosistein Etki Mekanizması**

McCully'in 1969 yılında yayınladığı homosisteinin arter hasarından sorumlu olduğu varsayımı, günümüzde birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma tarafından belirtilse de, hiperhomosisteineminin hangi mekanizma ile damar hastalığı gelişiminden sorumlu olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hali hazırdaki çalışmaların ana odağı; vasküler hasarın başladığı yerler olan endotel, daha az oranda ise platelet ve pıhtılaşma faktörleri ile ilişkilidir. *In vitro* çalışmalarda, homosisteinin normalden yüksek seviyelerinin doğrudan endotel sitotoksitesine neden olduğu gösterilmiştir (86).

*1. In Vitro Çalışmalar:* *In vitro* olarak yapılan çalışmalar yüksek tHcy konsantrasyonlarının birçok düzeyde endotel hücrelerini etkilediğini göstermiştir. Endotel hücre hasarı: platelet aktivasyonu, trombomodulin ekspresyonuna zararlı etkiler, protein C aktivasyonu, doku faktörü aktivitesi ve LDL'nin artmış okside olabilirliği homosisteinin ateroskleroza ve trombozu nasıl başlattığı mekanizmalardan bir kaçını tanımlanabilir.(75)

*2. Homosistinürisi Olan Hastalar ile Yapılan Çalışmalar:* Minno ve arkadaşları yaptıkları çalışmada homosistinürisi olan hastalarda platelet aktivasyonun bir ölçütü olan tromboksan metabolitlerinin atılımının arttığını bulmuşlardır (87).

*3. Homosistein ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu:* Lang ve arkadaşları homosistein ile inkübe edilen çeşitli izole damar preparatlarında endotel bağımlı gevşemelerin bozulduğunu tesbit etmişlerdir. İnsanlarda ve maymunlarda yapılan *in vivo* çalışmalarda endotel bağımlı arteriyel gevşemelerdeki azalma ile yüksek plazma homosistein düzeyleri arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Homosisteinin homosistin, mikst disülfidler ve homosistein tiolaktona otooksidasyonu sırasında potent reaktif oksijen radikalleri (hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikali) açığa çıkararak oksidatif zarar oluşturması ateroskleroza yola açan olası mekanizmalar arasında yer aldığını iddia edilmiştir. Literatürde çeşitli arterlerden elde edilen endotel

ve düz kas hücresi kültürü çalışmaları bulunmasına rağmen homosisteinin koroner arter endotelinden NO salıverilmesini nasıl etkilediği ve bu etkiyle ilgili olası mekanizmalar henüz incelenmemiştir (88).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2005 ile Nisan 2006 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

### Olgular

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen ACR'nın 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş hastalık süresi en az iki yıl olan 58 RA'li bayan hasta ile 22 mekanik bel ağrılı bayan hasta çalışmaya alındı. Hastalara çalışmaya başlamadan önce, çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma için sözlü onayları alındı.

Çalışmada yer alan RA'li hastalar iki ayrı grupta sınıflandırıldı. Birinci grup, en az iki yıl boyunca kombine MTX ve sulfasalasin tedavisini alanlar, ikinci grup ise MTX ve sulfasalasini son iki yıl boyunca kullanmamış hastalardan oluşturuldu. Ayrıca çalışmada yer alan RA'li bireylerin, DAS28 skorları hesaplandı. Homosistein seviyesi, kadın ve erkeklerde farklılık gösterdiğinden, tüm gruplar bayan hastalardan oluşturuldu. Her bir olgunun klinik özellikleri ile birlikte, menopoza, hipertansiyon, aile öyküsü, beslenme özellikleri, fiziksel aktivite dereceleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, eğitimi ve ailesinin geliri gibi sosyo-kültürel özellikleri sorgulandı. Öyküde anti-epileptik, statin grubu ilaçlar, sigara kullanımı ve aterosklerotik komplikasyonları (SVH, MI) olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar incelemeleri için çalışmaya alınan kişilerden bir gecelik açlık sonrası antekubital venden homosistein ölçümü için 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 5 ml kan alındı. En geç 1 saat içerisinde 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı, 2-8 derece ısı şartları sağlanarak ölçümün yapılacağı laboratuvara nakledilerek çalışılması için -20 derecede derin dondurucuda 8-10 hafta süre ile saklandı. Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ ) düzeyleri plazmada ELx-800 cihazında ELISA yöntemiyle, Axis-Norway ticari kitleri kullanılarak belirlendi. RF, sedimentasyon, CRP, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve glikoz ölçümü günlük yapıldı..

Radyolojik görüntüleme için tüm bireylerde yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi ile İMK ölçüldü ve aterosklerotik plak araştırıldı.

### **İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analizler, SPSS 10.0 paket programında yapıldı. RA ve kontrol gruplarının ortalamalarının karşılaştırılmasında, bağımsız gruplarda t testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. Gruplar arasında farklılıkların tespiti için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğer sistemik hastalıkların varlığı ve methotreksat ve diğer hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların kullanımlarının homosistein düzeylerini ( homosistein plazma düzeyi 5-15 µmol/L normal, 15 µmol/L üzeri artmış olmak üzere 2 gruba ayrıldı) etkileyip etkilemediğini saptamak için ki-kare testi uygulandı. Homosistein düzeylerinin hastalık süresi, DAS28 ve laboratuvar ölçümleri ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı. Plak oluşumu ile ilişkiyi saptamak için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

### **Bulgular**

Olgular 3 grupta toplandı. Birinci grupta, en az iki yıl boyunca kombine methotreksat ve sulfasalasin tedavisini alan 32 RA'li hasta, ikinci grupta bu iki ilacı hiç kullanmamış 26 RA'li hasta, üçüncü grupta ise 22 mekanik bel ağrılı kontrol grubu bulunmaktaydı. Grup 1'deki hastaların MTX dozları en az 7.5mg/hafta ve en fazla 15 mg/hafta idi. MTX kullanan hastaların hepsi folik asit suplementasyonu alıyordu. Bu çalışmaya alınan 58 RA'li ve 22 mekanik bel ağrılı kontrol grubunun tamamı (%100'ü) bayan bireylerden oluşturuldu. Çalışmaya alınan RA'li ve kontrol grubundaki olguların özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 1. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması 45.50±11.69 yıl iken, 2. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması 47.88±10.15 yıl, 3.Gruptaki hastaların yaşları ortalaması 47.36±8.86 yıl idi. RA'li 2 grup ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.658).

Vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri açısından grup 1'deki hastaların VKİ değeri 26.15±3.86, grup 2'de VKİ değeri 26.24±3.49 bulunurken, grup 3'de VKİ değeri 27.07±2.12 olarak bulundu ve anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.500).

Hipertansiyon Grup 1'de 4 hastada (%12.5), grup 2'de 3 hastada (%11.5), kontrol grubunda ise 3 hastada (%11.6) mevcuttu ve gruplar arası fark yoktu ( $p=0.976$ ).

Kan şekeri (KŞ) değeri Grup 1'de  $96.50 \pm 27.27$ , Grup 2'de  $95.23 \pm 12.95$  ve Grup 3'de  $93.18 \pm 13.11$  olarak bulundu ve gruplar arası bir fark yoktu ( $p=0.532$ ).

Ailede koroner damar hastalığı öyküsü Grup 1'de 5 hastada (%15.6), Grup 2'de 4 hastada (%15.4) ve Grup 3'de 3 hastada (%13.6) olarak bulundu ve anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.978$ ).

Total kolesterol değerleri açısından Grup 1 total kolesterol değeri  $183.93 \pm 36.63$ , Grup 2 total kolesterol değeri  $179.23 \pm 38.44$  iken bu değer Grup 3'de  $189.13 \pm 11.63$  olup anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.530$ ).

LDL değerleri Grup 1'de  $89.75 \pm 16.10$ , Grup 2'de  $89.23 \pm 13.48$ , Grup 3'de LDL değeri  $85.31 \pm 9.73$  olup gruplar arası bir fark yoktu ( $p=0.487$ ).

HDL değerleri Grup 1'deki değeri  $38.56 \pm 10.10$ , Grup 2'de bu değer  $36.34 \pm 10.31$  bulunurken Grup 3'de HDL değeri  $35.09 \pm 4.70$  ( $p=0.560$ ) olarak bulunup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hastaların romatoid faktör (RF) pozitifliği Grup 1'de 20 hastada pozitifken (%62.5) iken, Grup 2'de 19 hastada pozitif (%73.1) olup gruplar arası bir fark bulunmadı ( $p=0.393$ ).

Grup 1'de homosistein düzeyi ( $16.88 \pm 6.84$ ), Grup 2'de homosistein düzeyine ( $11.94 \pm 5.30$ ) ve Grup 3'de homosistein düzeyine ( $10.37 \pm 2.54$ ) göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

Romatoid artritli gruplarda hastalık süresi Grup 1'de hastalık süresi  $8.90 \pm 8$  yıl iken Grup 2'de  $8.69 \pm 6.02$  yıl idi ve gruplar arası istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p=0.844$ ).

Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivite skoru olarak DAS28 kullanılırken bu değer grup 1'de DAS28 değeri  $5.36 \pm 0.66$  iken grup 2'de DAS28 değeri  $5.30 \pm 0.75$  olarak bulundu ve bu fark anlamlı değildi ( $p=0.913$ ).

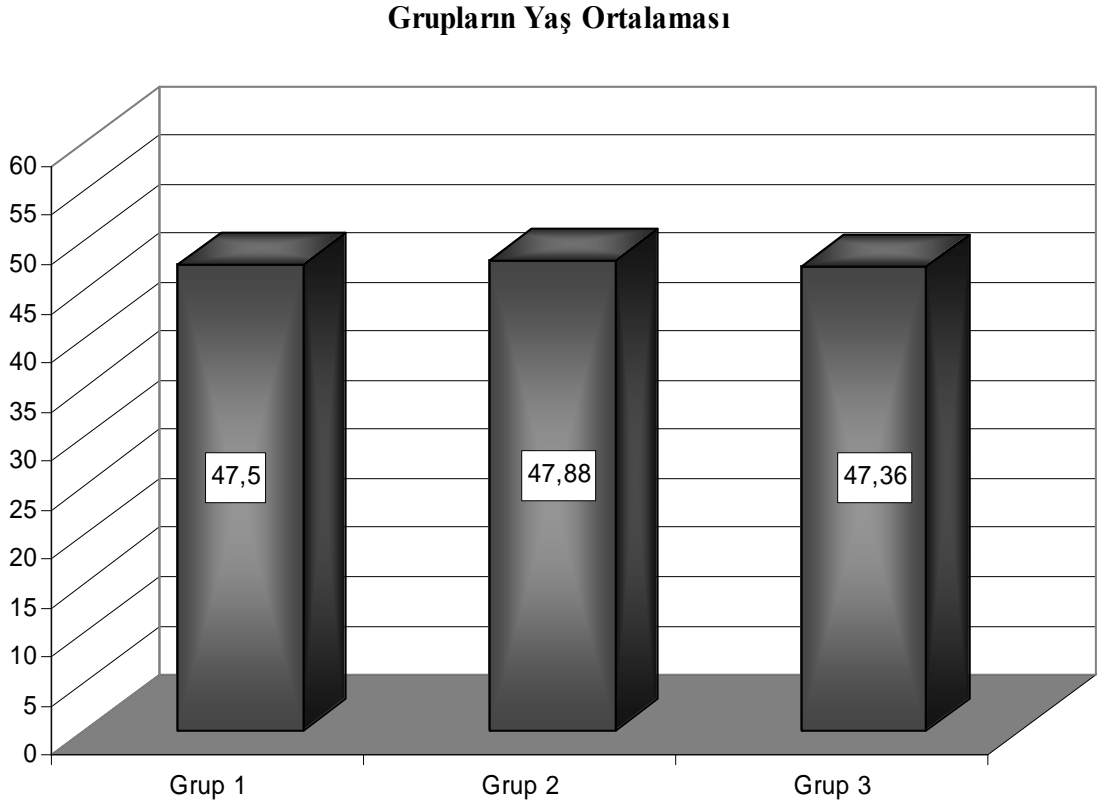
Ayrıca RA'li iki grup arasındaki diğer değerlendirmelerde ise ESR (p=0.931), CRP (p=0.684) olarak bulundu ve istatistiksel olarak bir fark bulunmadı

**Tablo4** : Romatoid artrit ve kontrol grubundaki bireylerin özellikleri (ort±SD)

	Grup 1 (n:32)	Grup 2 (n:26)	Grup 3 (n:22)	P
Yaş	45.50±11.69	47.88±10.15	47.36±8.86	0.658
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.15±3.86	26.24±3.49	27.07±2.12	0.500
Aile öyküsü (12) %	5 (15.6)	4 (15.4)	3 (13.6)	0.978
Hipertansiyon (10) %	4 (12.5)	3 (11.5)	3 (11.6)	0.976
KŞ (mg/dl)	96.50±27.27	95.23±12.95	93.18±13.11	0.532
Total kolesterol (mg/dl)	183.93±36.63	179.23±38.44	189.13±11.63	0.530
LDL (mg/dl)	89.75±16.10	89.23±13.48	85.31±9.73	0.487
HDL (mg/dl)	38.56±10.10	36.34±10.31	35.09±4.70	0.560
RF pozitifliği (39) %	20 (62.5)	19 (73.1)		0.393
Homosistein (µmol/L)	16.88±6.84	11.94±5.30	10.37±2.54	0.001
Hastalık süresi	8.90±8.69	8.69±6.02		0.844
DAS28	5.36±0.66	5.30±0.75		0.913

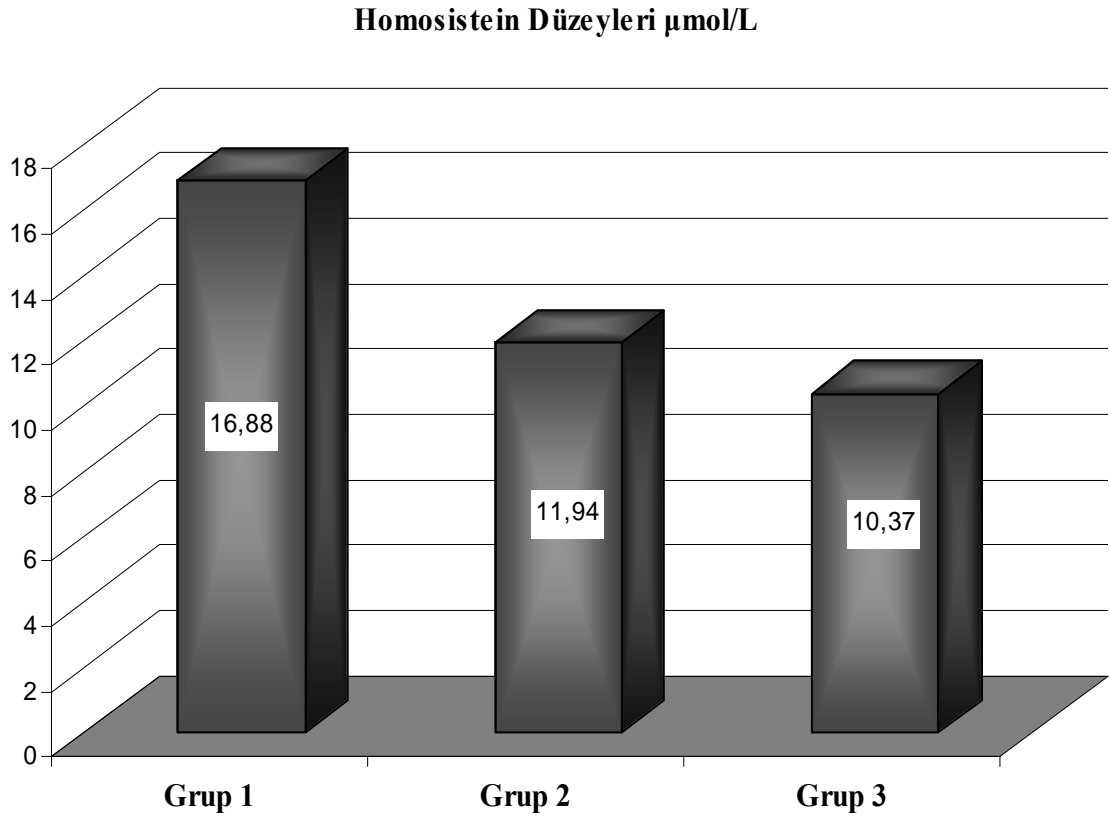
Grup 1’de 11 hastada (%34.5), Grup 2’de 4 hastada (%15.4), Grup 3’de ise 1 hastada (%4.5) aterosklerotik plak saptandı. Lojistik regresyon analizinde, sadece homosistein plak oluşumu ile ilişkiliydi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.020$ ). Grup 1’de, İMK’ı diğer iki gruba göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). Pearson korelasyon analizinde, birinci grupta İMK, homosistein düzeyi ile korele ( $r=0.490$   $p=0.006$ ) iken, diğer iki grupta da İMK ile ilişkili parametre saptanmadı.



**Şekil 2** Gruplara göre Yaş (yıl) Ortalaması Dağılımı

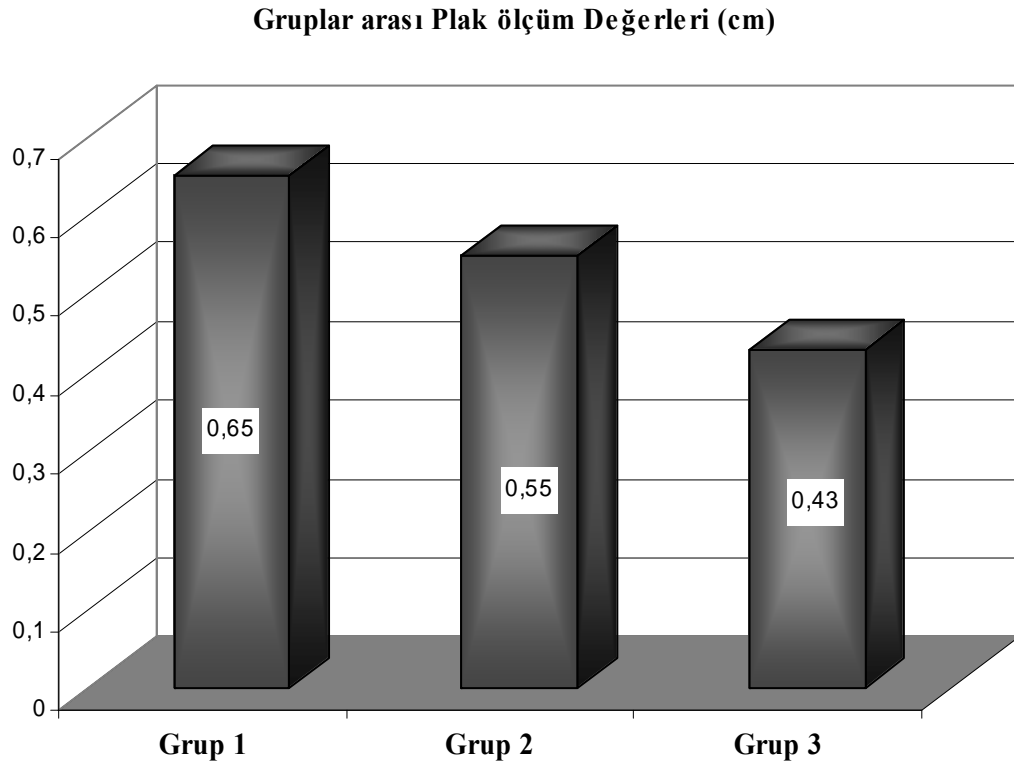
Çalışmaya alınan 1. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması  $45.50 \pm 11.69$  yıl iken, 2. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması  $47.88 \pm 10.15$  yıl, 3. Gruptaki hastaların yaşları ortalaması  $47.36 \pm 8.86$  yıl idi. RA'li 2 grup ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.658$ ).

**Şekil 3** Gruplara göre Homosistein düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri



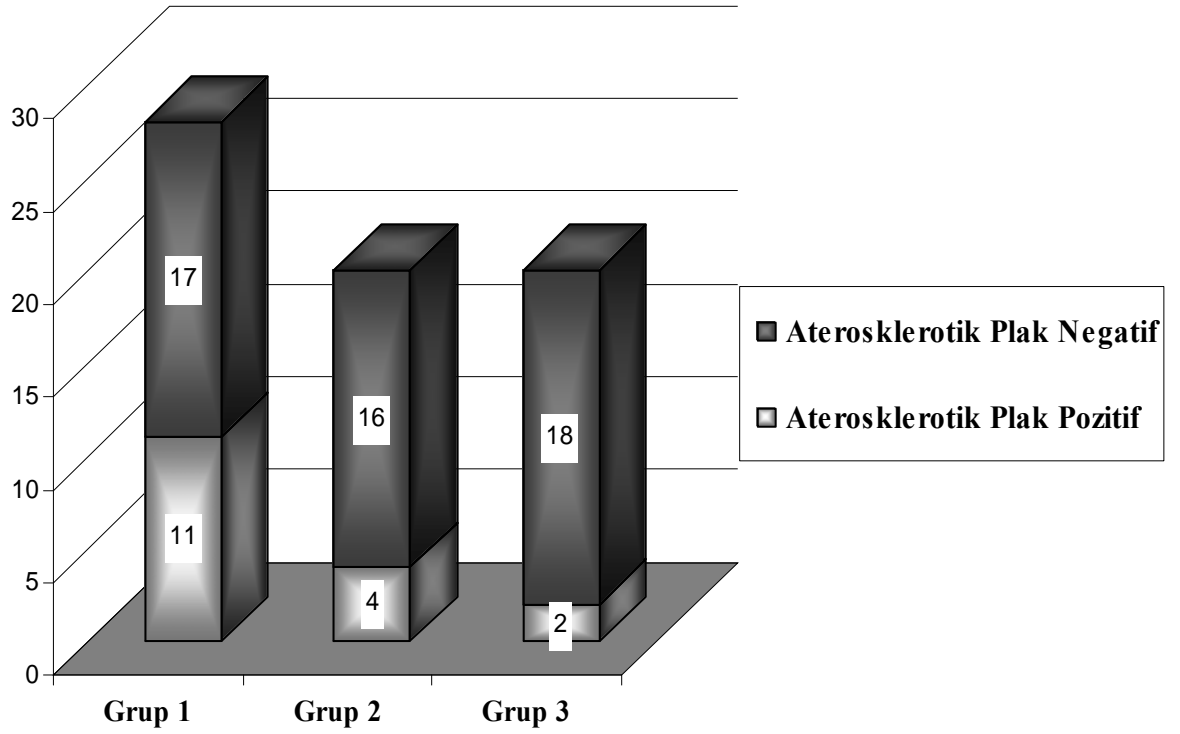
Grup 1 'de homosistein düzeyi ( $16.88 \pm 6.84$ ), Grup 2'de homosistein düzeyine ( $11.94 \pm 5.30$ ) ve Grup 3'de homosistein düzeyine ( $10.37 \pm 2.54$ ) göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

**Şekil 4** Gruplar Arası Plak Ölçüm (cm) Değerleri



Grup 1’de İMK değeri (0,65), İMK’ı diğer iki gruba göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). Pearson korelasyon analizinde, birinci grupta İMK, homosistein düzeyi ile korele ( $r=0.490$   $p=0.006$ ) iken, diğer iki grupta da İMK ile ilişkili parametre saptanmadı

**Şekil 5** Gruplar Arası Aterosklerotik Plak Dağılımı



Grup 1’de 11 hastada (%34.5), Grup 2’de 4 hastada (%15.4), Grup 3’de ise 1 hastada (%4.5) aterosklerotik plak saptandı. Lojistik regresyon analizinde, sadece homosistein plak oluşumu ile ilişkiydi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.020$ ).

## TARTIŞMA

KVH gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedeni olarak görülmektedir. Birçok çalışma da KVH'nin, RA'da gözlemlenen mortaliteden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. KVH RA'li hastaların ölümlerinin %40-50'sinden sorumlu tutulmaktadır. (55). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın geleneksel risk faktörleri olan ailesel yatkınlık, cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, diabet, obezite, sigara kullanımı gibi nedenler koroner arter hastalığının sıklığını tamamen açıklayamamaktadır (57). Geleneksel risk faktörleri koroner kalp hastalığı nedenlerinin sadece %50'sini oluşturmaktadır (58). Gonzalez ve arkadaşları 603 RA'li hastayı ve 603 RA'li olmayan hastaları 15 yıl takip etmişler ve geleneksel KVH risk faktörlerini önlemeye yönelik stratejilerin RA'li hastalarda daha az yararlı olduğunu, dolayısıyla geleneksel risk faktörleri dışında başka risk faktörlerinin de araştırılması gerektiğini iddia etmişlerdir (89).

RA'da ateroskleroz sıklığının artması , aterosklerozda infamatuvar bir başlangıç olması ve aterosklerozun RA ile immünopatogenezde benzer yollara sahip olması ile açıklanmaktadır (56). Weyand ve arkadaşları RA' lı eklemdeki inflamasyon infiltrarını oluşturan hücre ve yapıların (T hücre ,Naturel Killer, sitokinler, aktive makrofaj), aterosklerotik plaklarda bulunan yapılarla aynı özellikler gösterdiğini tesbit etmişlerdir (90). RA'da inflamasyon parametreleriyle ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Wallberg-Jonsson ve arkadaşları, yüksek sedimantasyon oranının kalp damar vakalarıyla ilgili olduğunu ve KV ölümlerin habercisi olduğunu bulmuşlardır (67). Bunun yanında Lagrand ve arkadaşları yüksek CRP seviyesinin kardiyak zarara aracılık edebileceği ve inflamasyonun bazı prokoagülan ve aterosklerotik etkilerinin olabileceğine dair bazı kanıtları yayınlamışlardır (68). Danesh ve arkadaşları CRP düzeyinin serum lipit düzeylerinden bağımsız olarak KV hastalığın bir belirteci olduğunu gösteren bir çalışma yayınlamasına rağmen , İMK'lığı ile CRP düzeyi arasında bir ilişki olmadığını Kumeda ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmada göstermişlerdir

(91,92). Ancak son yıllarda yapılan başka bir çalışmada ise Rincon ve arkadaşlarının 2003 yılında karotis plak ile İMK'nın inflamasyon belirteçleriyle korele olduğunu iddia etmektedir (93.) İnflamasyon belirteçleri ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin sebeplerinden biri mi yoksa sonuçlarından biri mi olduğu hala net değildir (64).

Fiziksel aktivite ve hastalık aktivitesinin RA'li hastalarda arteriyel duvar genişliğine yol açtığını gösteren ilk çalışma 2002 yılında Kumeda ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Kumeda ve ark. 138 RA'li hasta ve 94 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada CCA (common carotid arter) ve femoral arter İMK'lığı RA'li hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlardır (92). Buna karşın 2004 yılında Vaudo ve arkadaşları DAS 28 skoru ve KV risk faktörü düşük olan genç RA'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, non-invaziv ultrasonla brakial akıma bakarak endotelial disfonksiyonu değerlendirmişler ve aterosklerozun RA'da risk faktörleri olmadan da geliştiğini göstermişlerdir (94).

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda RA tedavisinde sık kullanılan kortikosteroidlerin lipid ve glukoz metabolizmasına olan etkileri, ayrıca kan basıncını yükseltmeleri gibi birçok nedenle potansiyel olarak ateroskleroz riskini arttıran ajan olarak düşünülmüş fakat yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (56). Raynould ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kortikosteoidlerin RA'li hastalarda KV mortalite ile bir ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (95). Buna karşın Del Rincon ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada karotis arterde plak sıklığı kümülatif steroid dozu ile ilişkili bulmuşlardır (69). Landewe ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada MTX alan hastalarda KV hastalık ve mortalitenin arttığını gösteren bir çalışma yapmışlardır (45).

Choi ve arkadaşları 2002 yılında 1240 RA' lı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, MTX tedavisi alan RA'li hastaların KVH riskinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada MTX tedavisi ve folik asit desteği alan

RA'li hastalarla , MTX tedavisi alan fakat folik asit desteği almayan RA'li hastaları karşılaştırmış ve her iki grupta da anlamlı bir risk artışı tespit etmemişlerdir (96).

Subklinik ateroskleroz çalışmalarında da karotis arterde İMK'lığı ya da plak sıklığının arttığının gösterilmesi RA'te aterosklerozun erken başladığına işaret etmektedir. Yeni kanıtlar kardiyovasküler risk faktörlerinin bir bölümünde homosisteinin önemini göstermektedir (56). Epidemiyolojik alışmalar, yüksek homosistein düzeylerinin ateroskleroz ve arteriyal tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (59). Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 5 mmol/L'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde 1.35, kadınlarda ise 1.42 kat arttırdığı bildirilmiştir (97).

1997 yılında Roubenoff ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada homosistein düzeylerinin KVH için önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir (98). Cisternas ve arkadaşları 2002 yılında RA'li hastalarda geleneksel KV risk faktörlerine ve homosistein düzeylerine bakmışlar ve yüksek homosistein düzeyinin RA'li hastalarda önemli KV risk faktörü olduğunu öne sürmüşler ve hiperhomosisteinemi vasküler tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (99). Lopez-Olivo ve ark. 2006 yılında normal populasyonla RA'li hastaların homosistein seviyesini karşılaştırmışlar, RA'li hastalarda homosistein seviyesini yüksek bulmuşlardır. Koroner risk faktörü olarak bilinen homosisteininin tedavi edilmesi gerektiğini iddia etmişlerdir(100.) . Bizim alışmamızda da RA'li hasta grubu, kontrol grubuna göre daha yüksek homosistein seviyesine sahipti. RA hastalarında MTX kullanımının homosistein seviyeleri üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Hoekstra ve arkadaşları yüksek doz methotreksat kullanan (>25 mg/hafta) RA'li hastalarda, ilaç uygulanmasından sonraki ilk 48 saat içinde plazma homosistein düzeylerinde geçici fakat anlamlı yükseklik olduğu ve bir sonraki methotreksat dozuna kadar homosisteinin bazal değerlere indiğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Homosisteinde her hafta MTX tedavisinden sonra gözlenen bu artışın hastalarda homosistein maruziyetini arttırdığı ve bununla KVH riskinde artmaya yol açtığı ileri sürülmektedir. Ayrıca bu çalışmada RA'li hastalarda folik asit desteğinin homosisteindeki bu geçici artışları engellemediği de ileri sürülmektedir (101). Buna

karşın Morgan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada folik asit destek tedavisinin uzun dönem düşük doz MTX tedavisi olan RA'li hastalarda serum folik asit düzeyini attırdığı, homosistein düzeyini düşürdüğü bundan dolayıda RA'li hastalarda KVH gelişiminin önlendiğini göstermişlerdir (50).

Homosistein düzeylerindeki yüksekliğin methotreksat kullanımına bağlı olduğunu öneren çalışmalar (Haagsma ve ark.) olduğu gibi bu görüşü desteklemeyen çalışmalar (Hernanz ve ark.) da bulunmaktadır. Bu durum metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu genin homozigot veya heterozigot mutasyonlarında homosistein düzeyleri artmaktadır (102). Bu polimorfizmin genel toplumda görülme sıklığı Kanada popülasyonunda %5-15, beyazlarda %12 oranında saptanmıştır. Bu mutasyon ile MTHFR enziminde aktivite azalması ile HCY metiyonine dönüştürülemediği için hiperhomosisteinemi gelişir (81). Ayrıca methotreksat uygulanma zamanı ile homosistein için kan örneği alınması arasındaki sürenin çalışmalar arasında farklılık göstermesi de çalışmalardaki değişik sonuçları açıklayabilir (101).

Haagsma ve ark; salazoprin ve methotreksatın birlikte kullanımın, methotreksatın tek başına kullanımına göre homosistein düzeylerinde daha fazla artışa neden olabildiğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (103). Bu durum, salazoprinin folat absorpsiyonu ve metabolizması üzerinde methotreksata aditif etki göstermesi şeklinde yorumlanmaktadır. Ülkemizde 2005 yılında Özyemişçi ve ark. Yaptıkları bir çalışmada plazma homosistin seviyesinin RA'li hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (66). Bizim çalışmamızda Grup 1 'de homosistein düzeyi ( $16.88 \pm 6.84$ ), Grup 2'de homosistein düzeyine ( $11.94 \pm 5.30$ ) ve Grup 3'deki homosistein düzeyine ( $10.37 \pm 2.54$ ) göre daha yüksekti.

RA'li hastalarda artmış KVH riski ve atroskleroza değerlendirmek için laboratuvar çalışmaları olduğu gibi yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi ile karotid arterlerde İMK'nın ölçüldüğü ve atrosklerotik plağın araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Cuomo G ve arkadaşları 2004 yılında 48 RA'li hasta grubu ve 22



kontrol grubunun mode ultrasonografi ile CCA İMK'nın ölçüldüğü ve aterosklerotik plağın araştırıldığı çalışmalarında, RA'li grupta CCA İMK'nın (1.00+/-0.25) kontrol grubuna (0.78+/-0.2) göre daha anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir (104). 2002 yılında Kumedo ve arkadaşları RA'li hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırarak yaptıkları çalışmada CCA ve femoral arter İntima Media kalınlığını RA'li hastalarda (0.641 +/- 0.127) ve kontrol grubuna (0.576 +/- 0.115) oranla daha yüksek bulmuşlardır (92). Nagata-Sakurai ve arkadaşları 2003 yılında 62 RA'li hasta ve 63 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada RA'li hastalarda İMK'nın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (105).

Bizim çalışmamızda Birinci grupta 11 (%34.5), ikinci grupta 4 (%15.4), kontrol grubunda ise 1 (%4.5) kişide aterosklerotik plak saptandı ve plak oluşumu ile sadece homosistein ilişkili bulundu. Grup 1'de, İMK diğer iki gruba göre daha fazlaydı. Birinci grupta İMK, homosistein düzeyi ile korele iken, diğer iki grupta da İMK ile ilişkili parametre saptanmadı.

Sonuç olarak; bizim çalışmamız RA'li hastalarda plazma homosistein seviyesinin arttığını, özellikle kombine methotreksat ve sulfasalasin tedavisinin homosistein düzeyini arttırdığını, bu tedaviyi alanlarda aterosklerotik plağın daha yaygın ve İMK'nın daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Maini RN,Zvaifler NJ: Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. Klippel JH,Dieppe PA (ed).Rheumatology. St Louis :Mosby,1994;3:1,1-4
- 2- Firestein GS: Clinical features of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd CR Firestein GS (ed), Kelley's Textbook of Rheumatology seventh (7th) edition Philadelphia 2005: 996-1042
- 3- Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:1-6
- 4- Ergin S: Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe KY(eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon cilt 2.Güneş Kitabevi Ankara, 2000; 1549-1576
- 5- Fresko İ. Romatoid Artrit Etyoloji ve Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:7-11
- 6- Maini RN, Feldmann M: Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In Maddison P, Isenberg D, Woo P, Glass D (eds). Oxford Textbook of Rheumatology, Oxford University Press 1998: 983-1004.
- 7- Molokhia M, McKeigue P. Risk for rheumatic disease in relation to ethnicity and admixture. Arthritis Res. 2000;2(2):115-25
- 8- Symmons DP.Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome.Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002 ;16(5):707-22
- 9- Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1993;12;329(7):466-71.
- 10- Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17(5):717-27.
- 11- Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2000;27(3):569-70

- 12- VanderBorgh A, Geusens P, Raus J, Stinissen P. The Autoimmune Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Role of Autoreactive T Cells and New Immunotherapies. *Semin Arthritis and Rheum.* 2001;31(3):160-175
- 13- Holmdahl R, Jonsson R, Larsson P, Klareskog L. Early appearance of activated CD41 T lymphocytes and class II antigen-expressing cells in the joints of DBA/1 mice immunized with type II collagen. *Lab Invest* 1988;58:53-60.
- 14- Van den Berg W. The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;58:136-41
- 15- Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:12-17
- 16- Yalçın P: Romatoid Artrit Harris ED, Budd CR, Firestein GS çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7.baskı. Güneş Kitabevi 2006;66:1043-1078
- 17- Hamutyudan V : Romatoid Artrit. İliçin G, Biberoglu K , Süleymanlar G (eds): Temel İç Hastalıkları,. Ertem Matbaası 2003; 2702-2713
- 18- Guerna PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine* 1992 ;93(4):451-60
- 19- Youssef W, Yan A, Russell AS. Palindromic rheumatism: a response to chloroquine. *J Rheumatol.* 1991;18(1):35-7
- 20- Sterling G West MD. Çeviri ed: Şirinoğlu I. Romatolojinin Sırları. Nobel Tıp Kitabevleri 2005:117-128
- 21- Alarcon GS, Kopman WJ. The carpometacarpal ratio: a useful method for assessing disease progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12(5):846-8
- 22- Jayson MI, Dixon A St. Valvular mechanisms in juxta-articular cysts. *Ann Rheum Dis.* 1970; 29(4): 415–420
- 23- Gümüşdis G: Bağ dokusu hastalıkları: Romatoid artrit. Gümüşdis G , Doganavsargil E. Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası .2003;29,09-227
- 24- Kelly Smith PH, Benn R T, Sharp J. Natural history of rheumatoid cervical luxations *Ann Rheum Dis.* 1972; 31(6): 431–439

- 25- Goupille P, Fouguet B, Cotty P, Gago P. The temporomandibular joint in rheumatoid arthritis. Correlations between clinical and computed tomography features. *J Rheumatol.* 1990;17(10):1285-91.
- 26- Lawry GV, Finerman ML, Hanefee WN. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum.* 1984;27(8):873-82
- 27- Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ: Local Immuno responses incertain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:698-701
- 28- Turesson C, O'Fallon WM, Crawson CS. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 ;29(1):62-7
- 29- Haugeberg G, Qrstavik RE, Uhliq T. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1720-8.
- 30- Tsihler M, Grief J, Fireman E. Bronchoalveolar lavage a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1986 ;13(3):547-50
- 31- Shenberger KN, Schned AR, Taylor TH. Rheumatoid disease and bronchogenic carcinoma--case report and review of the literature. *J Rheumatol.* 1984 Apr;11(2):226-8.
- 32- Dawson JK, Goodson NG, Graham D R, Lynch M.P. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patient. *Rheumatology (Oxford).* 2000 ;39(12):1320
- 33- Radoux V, Ménard HA, Bégin R, Décary F, Koopman WJ. Airways disease in rheumatoid arthritis patients. One element of a general exocrine dysfunction. *Arthritis Rheum* 1987;30(3):249-56
- 34- Sassoon CS, McAlpine SW, Tashkin DP, Baydur A. Small airways function in nonsmokers with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27(11):1218-26.

- 35- Imeryüz N, Yazici H, Koçak H, Erk M. Pericardial and pulmonary involvement in rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1994;13(2):239-43
- 36- Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1983 ;42(4):389-97
- 37- Camilleri JP, Douglas-Jones AG, Pritchard MH. Rapidly progressive aortic valve incompetence in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991 ;30(5):379-81
- 38- Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976;60(3):163-91
- 39- Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55(3):190-2.
- 40- Baird G, Foster H, Hosker H, Griffiths I. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.1991 ;50(5):290-4
- 41- Emery P, Symmons DP. What is early Rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:1:13-26
- 42- Sivrioğlu K. Romatoid aritinin tedavisi. Genovese MC, Harris ED çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7.baskı. Güneş Kitabevi 2006;67:1079-1100
- 43- Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid Artrit Tedavisinde Kısa Etkili İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(25):46-51
- 44- Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):1-12
- 45- Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):347-56.
- 46- Yurdakul S. Romatoid Artrit Tedavisinde Uzun Etkili İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(25):52-59

- 47- A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med.* 1995;98(2):156-68
- 48- Hannonen P, Möttönen T, Hakola M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1993;36(11):1501-9.
- 49- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2003;343(22):1586-93.
- 50- Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol.* 1998 ;25(3):441-6
- 51- Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum.* 2000 ;43(3):495-505)
- 52- Ertenli İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(25):60-64
- 53- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, Ettlinger RE, Cohen S, Koopman WJ, Mohler K, Widmer MB, Blosch CM. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1997 17;337(3):141-7
- 54- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999 ;28;340(4):253-9.
- 55- Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, et al.: Long-term mortality outcomes in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998, 25(6):1072–1077)

- 56- Seyahi E. Romatoid Artrit ve Ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:25
- 57- Demirci C,Özbakkaloğlu M,Yıldırım A.Plasma homocystein levels in ccute coronary syndrome patients. *SSK Tepecik Hast Derg* 2003;13(2):91-96)
- 58- Heller RF, Chinn S, Tunstall-Pedoe HD, et al.: How well can we predict coronary heart disease? *Br Med J* 1984, 288:410–411
- 59- Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112:556-565
- 60- Rantapaa DS,Wallberg Jonsson S, Dahlen G: Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991,50:366–368.
- 61- Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al.: Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001, 60:223–227
- 62- Wolfe F: The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000, 27:630–637.
- 63- Harrison B, Silman AJ, Wiles NJ, et al.: The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001, 44:323–330
- 64- Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14:115–120
- 65- McEntegart A, Capell HA, Creran D, et al.: Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2001, 40:640–644
- 66- Özyemişçi TÖ, Keskin E, Sepici A. Romatoid Artritte plazma homosistein düzeyleri. *Fiziksel Tıp* 2005; 8(3): 139-145
- 67- Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Rantapää-Dahlqvist S: Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999, 26:12:2562–2571

- 68- Lagrand WK, Visser CA, Hermans WT, et al.: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96–102.
- 69- Del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3813-22
- 70- Aksoy NŞ, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Determinants of plasma homocysteine levels in healthy people. *Turkish Journal of Biochemistry* 2006; 31 (4) ; 175–181.
- 71- Mudd SH. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* 1964;143:1443–1445.
- 72- McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975;22:215–227.
- 73- Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079–1082.
- 74- Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998;5(4):229-32.
- 75- De Bree DA, Verschuren WMM, Kromhout D. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002;54:599–618
- 76- Kang SS, Wong PW, and Malinow MR (1992) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 12:279–298.
- 77- Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, Isaksson A, Hamfelt A, and Hultberg B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1992;22:79–87.
- 78- Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2000;71:480–484
- 79- Piyathilake CJ, Hine RJ, Dasanayake AP. Effect of smoking on folate levels in buccal mucosal cells. *Int J Cancer* 1992;52:566–569



- 80- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A. The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the “ATTICA” Study. *Int J Cardiol.* 2005; 98, 471-477
- 81- Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease; the result of a metaanalysis. *Circulation* 1998; 98: 2520-6.
- 82- Ueland PM and Refsum H (1989) Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med* 114:473–501
- 83- Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001 44:2525–2530.
- 84- Schneede J, Refsum H, and Ueland PM .Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:263–279
- 85- Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89–93.
- 86- Aronow WS, Ahn C: Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 80:1216-18.
- 87- Di Minno G, Davi G, Margaglione M. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Investig* 1993;92:1400–1406
- 88- Erol A, Çınar MG, Can C, Olukman M, Göksel S, Koşay S. The effect of homocysteine on nitric oxide production from coronary microvascular endothelial cells. *Turkish Pharmacological Society 17th National Congress of Pharmacology* 2003
- 89- 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):64-9.

- 90- Weyand CM, Gornzy JJ, Luizzo G. T-cell immunity in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1011–1020
- 91- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thompson A, Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199–204.
- 92- Kumeda Y, Inaba M, Goto Hitosh et al. Increased Thickness of the Arterial Intima-Media Detected by Ultrasonography in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1489-97.
- 93- Del Rincón I, Williams K, Stern MP. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7):1833-40
- 94- Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* .2004;63(1):31-5
- 95- Raynauld J-P, Wolfe F, Sibley JT, Fries JF. Mortality by cardiovascular disease and use of corticosteroids in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1993;36 Suppl 9:S193
- 96- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359: 1173–1177.
- 97- Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2004, 24:645-652
- 98- Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Abad LW, Muldoon BA, Selhub J, et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:718–22.
- 99- Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Aug;29(8):1619-22.

- 100- Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A. Factors associated with hyperhomocysteinaemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006 ;35(2):112-6
- 101- Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, et al. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):141-3
- 102- Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A, et al. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1227-31.). (5).
- 103- Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58(2):79-84
- 104- Cuomo G, Di Micco P, Niglio A, La Montagna G, Valentini G. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: relationships between intima-media thickness of the common carotid arteries and disease activity and disability *Reumatismo.* 2004;56(4):242-6.
- 105- Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, Kumeda Y. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3061-7