



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SOL
VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ
EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SERKAN BULUR

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. MEHMET YAZICI**

**DÜZCE
HAZİRAN - 2008**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bana hekimlik ve deontoloji adına iyi bir örnek olup her konuda yardım ve anlayışını esirgemeyen, çok değerli hocalarım Doç. Dr. Mehmet Yazıcı ve Doç. Dr. Hakan Özhan'a, bize bir arkadaş gibi yaklaşan ve sınırsız anlayış gösteren Yard. Doç. Dr. Enver Sinan Albayrak'a, ayrıca eğitim sürem esnasında kısmen çalışma imkanı bulduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Ramazan Akdemir, Yard. Doç. Dr. Sadık Duran ve Yard. Doç. Dr. Enver Erbilien'e,

Kısa bir süre de olsa yanında çalışma fırsatı bulduğum Kocaeli Üniversitesi'nin değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Ahmet Vural'a,

Maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiren değerli ihtisas arkadaşlarım Dr. Hakan Ünlü, Dr. Yakup Balaban, Dr. Ahmet Kaya, Dr. Serkan Ordu, Dr. Serhat B. Sözen, Dr. İsmail Erdoğan, Dr. M. Hulusi Satılmışoğlu, Dr. Mesut Aydın, Dr. Recai Alemdar, Dr. Ayşegül Alçelik'e,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik hemşireleri adına hemşire Ayşe Danış'a, sağlık memuru Halil Sarı'ya, sağlık teknisyenleri Derya Türkoğlu ve Feyza Bakan'a,

Hayatımın her karesinde desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Şule Bulur ve aileme sonsuz saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Serkan Bulur

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ ve AMAÇ

- 1.1. Giriş : 7
1.2. Amaç : 8

2. GENEL BİLGİLER

- 2.1. Romatoid artrit Tanım ve Epidemiyoloji : 9
2.1.1. Etiyoloji : 9
2.1.2. Genetik : 10
2.1.3. Cinsiyet ve Hormonlar : 10
2.1.4. Enfeksiyonlar : 10
2.1.5. Romatoid Faktör : 10
2.1.6. Patogenez : 11
2.1.7. Klinik : 11
2.1.8. Eklem Tutulumu : 11
2.1.9. Eklem Dışı Tutulum : 12
2.1.10. Laboratuvar Bulguları : 13
2.1.11. Romatoid Artritin Tedavisi : 14
2.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi : 14
2.2.1. İzovolumetrik Gevşeme Zamanı (İVGZ) : 14
2.2.2. Basınç Azalmasının Zirve Hızı (-dp/dt) : 15
2.2.3. Gevşeme Zaman Sabiti (tau) : 15
2.2.4. Sol Ventrikül Doluş Gradyentlerinin Pulsed-Wave Doppler ile İncelenmesi : 16
2.2.5. Pulmoner Ven PW Doppler İncelemesi : 21
2.2.6. Doku Doppler Görüntüleme (DDG) : 22
2.2.7. Renkli M-Mod Akım İlerleme Hız : 23
2.2.8. Sol Atriyal Volüm İndeksi : 24
2.3. Romatoid Artrit ve Kardiyovasküler Sistem : 24
2.3.1. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı : 25
2.3.2. Kalp Yetersizliği : 28

2.3.3. Perikardit	: 29
2.3.4. Kardiyomiyopati (KMP)	: 31
2.3.5. Amiloidoz	: 31
2.3.6. Koroner Vaskülit	: 32
2.3.7. Romatoid Nodüller Veya Granülom	: 32
2.3.8. Aritmi	: 32
2.3.9. Kapak Hastalıkları	: 33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	: 34
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	: 34
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	: 34
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	: 35
3.4. Biyokimyasal İnceleme	: 35
3.5. İstatistiksel Analiz	: 36
4. BULGULAR	: 37
5. TARTIŞMA	: 43
6. SONUÇ	: 47
7. ÇALIŞMAMIZIN SINIRLILIKLARI	: 48
8. TÜRKÇE ÖZET	: 49
9. İNGİLİZCE BAŞLIK VE ÖZET	: 50
10. KAYNAKLAR	: 51
11. RESİMLEMELER	: 59

KISALTMALAR

A	:	Atriyal kontraksiyon dalgası
ANA	:	Antinükleer antikor
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
ALT	:	Alanin aminotransferaz
Ant	:	Anteriyor
Anti CCP	:	Anti sitrülün peptit
AST	:	Aspartat aminotransferaz
A sür	:	A dalga süresi
BUN	:	Kan üre azotu
Cl	:	Klor
CRP	:	C-Reaktif Protein
DDG	:	Doku Doppler görüntüleme
DİF	:	Distal interfalanks
DM	:	Diabetes Mellitus
DZ	:	Deselerasyon zamanı
E	:	Mitral diyastolik akım
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiyogram
ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
ET	:	Ejeksiyon süresi
FS	:	Fraksiyonel kısalma
GGT	:	Gama glutamil transferaz
Hb	:	Hemoglobin
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	:	İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)
hsCRP	:	Yüksek duyarlıklı C-Reaktif Protein
IL	:	İnterlökin
İnf	:	İnferiyor
İVGZ	:	İzovolümetrik gevşeme zamanı
İVKZ	:	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

İVS	:	Septumun diyastolik kalınlığı
K	:	Potasyum
KKY	:	Kronik kalp yetersizliği
KMP	:	Kardiyomiyopati
Krea	:	Kreatin
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
Lat	:	Lateral
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
Mal	:	Mitral anuler lateral
Mas	:	Mitral anuler septum
Mİ	:	Miyokard infarktüsü
MKF	:	Metakarpofalanks
Msn	:	Milisaniye
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	:	Sodyum
NSAİİ	:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PİF	:	Proksimal interfalanks
Plt	:	Trombosit sayısı
Post	:	Posteriyor
PWD	:	Posteriyor duvar diyastolik kalınlığı
RA	:	Romatoid artrit
RF	:	Romatoid faktör
S	:	Sistolik dalga
SAC	:	Sol atriyum çapı
SVDC	:	Sol ventrikül diyastolik çap
SVSC	:	Sol ventrikül sistolik çap
T.bil.	:	Total bilirubin
T.Kol.	:	Total kolesterol
TG	:	Trigliserid
TNF-α	:	Tümör Nekrotizan Faktör- α

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1.Giriş

Romatoid artrit (RA), dünyadaki erişkin nüfusun yaklaşık % 0,5-1'inde bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmekle birlikte ileri yaşlarda bu oran eşitlenmektedir. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmasına karşın her yaşta görülebilmekte ve insidansı 7. dekada kadar yaşla birlikte artmaktadır. Kardiyovasküler tutulum hastaların % 35'inden fazlasında görülmektedir. Semptomatik kalp hastalığı nadiren görülmesine karşın sessiz seyreden hastalık sonrası gelişen kalp yetersizliği ve atereoskleroza bağlı koroner arter hastalığı (KAH) bu hastalarda en sık ölüm nedenleridir.

İzole diyastolik disfonksiyon sık görülen bir problem olup, semptomatik kalp yetersizliklerinin % 30'unu oluşturur. Bu hastalarda sistolik fonksiyonlar korunmasına karşın mevcut diyastolik fonksiyon bozukluğu sıklıkla sistolik disfonksiyon gelişiminin öncüsüdür. Ayrıca iskemik kalp hastalığında da sistolik fonksiyon bozulmadan önce diyastolik fonksiyon bozulur. Bu nedenle kardiyovasküler sistemi etkileyen RA gibi herhangi bir hastalığın kardiyak tutulumunun saptanabilmesi ve gelişmesi muhtemel daha ciddi kardiyak patolojilerin öngörülüp engellenebilmesi amacıyla diyastolik fonksiyonların hastalığın erken dönemlerinde değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun başlıca nedenleri hipertansif kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, KAH, yaşlanma, miyokard iskemisi, perikard hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, sistemik inflamatuvar hastalıklar (RA, ankilozan spondilit vb.), infiltratif kardiyomyopatiler (amiloidoz, hemokromatoz vb.) ve tiroid hastalıklarıdır. Diyastolik disfonksiyonda sol ventrikül elastikiyetini kaybetmiş olup normal diyastolik basınçlarla yeterince dolamamaktadır. Sonuçta ya sol ventrikül diyastol sonu volümü ve kalbin atım hacmi azalmakta veya kalbin atım hacmini muhafaza etmek için sol ventrikül doluş basınçları artmakta ve bu da pulmoner konjesyona neden olabilmektedir. Diyastolik disfonksiyonu olan

hastalarda egzersiz, taşikardi, anemi ve diğer sistemik stres oluşturan durumlar belirtilerin ortaya çıkmasına veya daha kötüleşmesine neden olabilir.

1.2.Amaç

Romatoid artrit artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olup ölüm sıklıkla kardiyak nedenlerle meydana gelmektedir. Buna karşın RA hastalarında kardiyovasküler bulgular çoğunlukla sessiz seyredir. Koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetersizliği (KKY)'nin ilk bulgularından biri diyastolik fonksiyon bozukluğudur. Biz çalışmamızda geleneksel Doppler yöntemlerini ve yeni bir ekokardiyografik uygulama olan doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemini kullanarak RA hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit, özellikle eklemleri tutan, simetrik, eklem hasarı ile karakterize, tüm ırklarda görülebilen, ciddi deformiteler ve özürlülük geliştirebilen, sistemik, inflamatuvar ve kronik bir hastalıktır. Sıklıkla klinik dalgalanmalarla seyreder ve tedaviye rağmen kronikleşerek ilerleyici eklem harabiyeti, deformite, hareket kısıtlılığı ve hatta erken ölümle sonuçlanabilir.^{1,2}

Romatoid artrit, dünyada genel nüfusun yaklaşık % 0,5-1'ini etkilemektedir.^{1,2} Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görüldüğü ancak ileri yaşlarda bu oranın eşitlendiği bildirilmektedir. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte her yaşta görülebilmekte ve insidansı 7. dekada kadar yaşla birlikte artmaktadır. Hastaların % 80 kadarı 35-50 yaş arasındadır.³

2.1.1. Etiyoloji

Romatoid artrit etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Genetik, immünolojik bozukluklar, cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma ve stresin etiyolojik rolleri araştırılmaktadır.^{1,2}

2.1.2. Genetik

Bazı otoimmün hastalıklarda genetik yapının rolü açık bir şekilde ortaya konmasına rağmen RA'da genetik yatkınlık araştırıldığında % 30-50 kadarından insan lökosit antijen (HLA) bölgesinin sorumlu olduğu saptanmıştır. Bununla beraber HLA ile RA arasındaki ilişkinin şekli ve boyutu henüz tam olarak anlaşılamamıştır.⁴

2.1.3. Cinsiyet ve Hormonlar

Kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyet farkının temeli bilinmemekte fakat bağışıklık işlevleri üzerine hormonal etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹

2.1.4. Enfeksiyonlar

Etiyolojide virüslerin de rol oynadığı düşünülmüş fakat henüz etiyopatogenezindeki rolleri kesin olarak ortaya konamamıştır.^{1,2,5}

2.1.5. Romatoid Faktör (RF)

Ig G molekülünün Fc fragmanına karşı oluşan genelde Ig M tipinde antikordlardır. Standart laboratuvar testlerinde sağlıklı bireylerin serumunda % 5-10 oranında pozitif saptanabilir. Romatoid faktör hastalığın başlangıç döneminde hastaların % 70'inde pozitif olmasına rağmen spesifitesi düşüktür.

2.1.6. Patogenez

Günümüzde RA patogenezini iki ana hipotezle açıklanmaktadır. Bunlar T hücre hipotezi ve makrofaj fibroblast hipotezidir. Her iki hipotezde de RA, CD₄⁺ T hücrelerine bilinmeyen bir antijenin sunulmasıyla başlar. Bu antijen uyarısının ardından sinoviyal CD₄⁺ T hücreleri aktive olur ve sitokin salgılar. Bu da diğer T hücrelerine uyarır, makrofajları ve fibroblastları aktive eder, eklem içine lökosit göçünü artırır. Bu başlangıç fazından sonra makrofaj fibroblast hipotezi sinovitin makrofaj ve sinoviyal fibroblastları içeren otokrin ve parakrin yollar ile devam ettirildiğini, T hücrelerine gerek olmadığını savunur. T hücre hipotezi ise sinovitin kronik evrede bile T hücrelerine gereksinimi olduğunu, makrofaj ve fibroblastların ise özellikle eklem erozyonunda rolleri bulunduğunu öne sürmektedir.⁶

Romatoid artritte esas rol oynayan sitokinler İnterlökin-1 (IL-1) ve Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α)'dır. Bunlar sinoviyal sıvıdaki makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve nötrofiller tarafından oluşturulurlar.

2.1.7. Klinik

Romatoid artrit tipik başlangıç şekli sinsi ağrı ile birlikte, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişliktir. Hastaların üçte birinde başlangıç akut veya subakut özellik gösterir. Çoğu hastada hastalığın ilk bulguları halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi genel sistemik bulgulardır. Miyalji, sabah tutukluğu ile giden prodromal dönem haftalar veya aylarca devam edebilir.⁷

2.1.8. Eklem Tutulumu

En sık tutulan eklemler el ve el bileği (RA'ya özel olarak MKF ve PİF eklemler etkilenirken, DİF eklemler genellikle korunur), dirsek, omuz, ayak, ayak bileği, diz, kalça, vertebral kolondur. Şiddetli RA'lı hastaların % 30'unda atlantoaksiyal subluksasyon

görülebilmektedir. Ayrıca temporomandibular eklem de yaygın tutulan bir eklem olup tutulduğunda ağzın açılmasında kısıtlılık, ağrı ve hassasiyet görülür.^{8,9}

2.1.9. Eklem Dışı Tutulum

Romatoid artrit, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır.

- **Kaslar:** Romatoid artritte kas zayıflığı genellikle eklem inflamasyonuna sekonder atrofiye bağlıdır.⁹
- **Kemikler:** Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak fokal osteolizise neden olur. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur. İnflamasyonlu eklemlere uzak kemiklerde ise sitokinlerin etkisiyle osteopeni görülebilir.¹⁰
- **Deri:** Romatoid artritte romatoid nodüller gibi deri lezyonları tanımlanmıştır. Palmar eritem yaygındır, nadir olarak Reynaud fenomeni görülür.⁹
- **Göz:** Göz tutulumu hastaların % 10-35'inde ve sıklıkla keratokonjonktivitis sikka şeklinde görülmektedir.
- **Solunum sistemi:** Akciğer tutulumu sıktır. Plevra tutulumu yaygın ve genellikle asemptomatiktir. Romatoid artritte pulmoner nodüllerle birlikte pnömokonyozun görülmesi Kaplan sendromu olarak adlandırılır ve pulmoner nodüller 1 cm'den büyük ve periferik yerleşimlidir. Difüz interstisiyel fibrozis, pulmoner vaskülitte bağlı pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir.⁹
- **Sinir sistemi:** Bası nöropatileri en yaygın görülen nörolojik bozukluklardır. En sık periferik sinirlere bası olur. Diğer bir nörolojik komplikasyon ise atlantoaksiyal ve servikal vertebra subluksasyonlarına bağlı ağrı ve myelopati görülmesidir. Santral sinir sistemi tutulumu olarak dura ve koroid pleksusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir.⁹
- **Kardiyovasküler sistem:** Romatoid artrit ve kardiyovasküler sistem başlığı altında anlatılmıştır.
- **Gastrointestinal sistem:** Romatoid artritte özgü bir anormallik yoktur. Vaskülitte bağlı iskemik komplikasyonlar oluşabilir.
- **Karaciğer tutulumu:** Aktif RA karaciğer enzimlerinin, özellikle aspartat

aminotransferaz (AST) v e alkalen fosfataz (ALP)'ın yükselmesine neden olabilir. İnflamasyonun kontrol altına alınmasıyla enzim yükseklikleri genellikle normale döner.

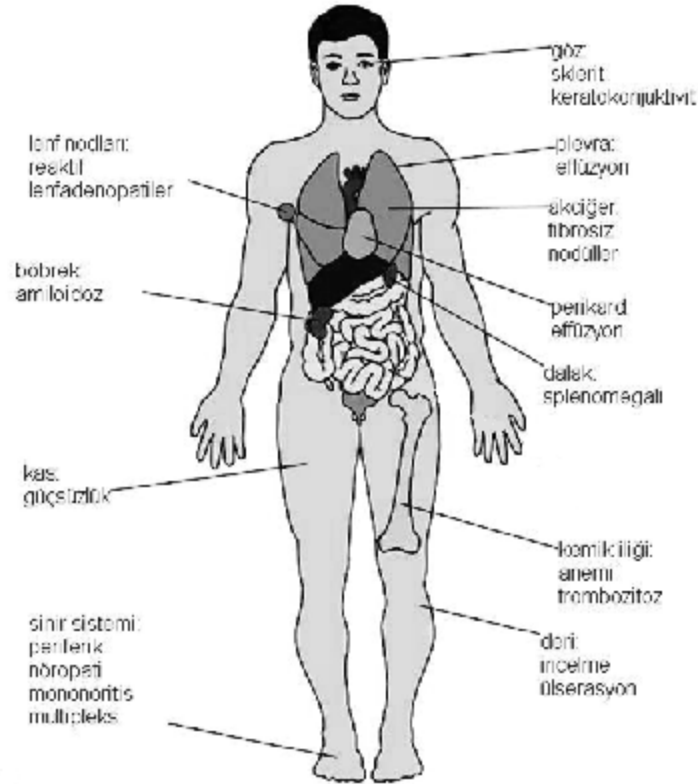
- **Renal sistem:** Romatoid artritte renal tutulum seyrek olmakla birlikte düşük derece membranöz nefropati, glomerulonefrit, vaskülit ve amiloidoz görülebilir.
- **Hematopoetik sistem:** Romatoid artritte anemi görülebilir. Anemi tipi çoğunlukla normokrom normositerdir. Trombositoz sık görülen bir bulgudur (Şekil-1).⁹

2.1.10. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artritli hastalarda hastalığın sistemik inflamasyonunu yansıtan çok sayıda laboratuvar testi anormal olabilir. Laboratuvar bulguları nonspesifiktir ve diğer inflamatuvar hastalıklarda da gözlenir.¹¹

- **Hematolojik Bulgular:**

Anemi aktif RA'lı hastalarda yaygın bir bulgudur. Fakat çoğu hastada hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin altında değildir. Kemik iliği demir depoları normal veya azalmış olabilir.¹¹ Serum demiri düşüktür, ancak demir bağlama kapasitesinde belirgin artış yoktur.



Şekil-1: Romatoid artrit sistemik tutulum.

- **Akut Faz Reaktanları:**

Romatoid artritteki akut faz reaksiyonları çeşitli yöntemlerle saptanabilir. En sık kullanılan akut faz reaktanı eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'dir. Klinik olarak aktivite saptanmasa da C-reaktif protein (CRP)'nin yüksek seyrettiği vakalarda destrüktif hastalıkla uyum saptanmıştır.

- **Biyokimyasal Testler:**

Serum kolesterol düzeyi hastalığın aktivasyonu ile ilişkili olarak değişir. Aktif hastalıkta özellikle yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyinde azalma vardır. Trigliserid (TG) düzeyi de azalmıştır. Albumin düzeyi tipik olarak düşüktür ve bu akut faz yanıtının bir bulgusu olarak azalmış üretimi yansıtır. Biluribin, AST ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri (aktif RA hariç) başka bir hepatik hastalık olmadıkça normaldir.¹¹

2.1.11. Romatoid Artritin Tedavisi

Romatoid artrit tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'ler, anti-malaryal ilaçlar, kortikosteroidler ve hastalığın seyrini değiştiren (DMARD; azotioprin, D-penisilamin, sülfosalazin, Metotreksat vb.) ilaçlar kullanılmaktadır.

2.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.2.1. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (İVGZ)

İzovolümetrik gevşeme zamanı sistolik aort akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının (E) başladığı nokta arasında geçen süre olarak tanımlanır. Genellikle İVGZ deselerasyon zamanıyla (DZ) paralellik gösterir. Aort kapak kapanmasına ve mitral kapak açılmasına etki eden tüm faktörlerden etkilenir.¹² Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek

sol atriyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır. Sol atriyal doluş basıncı normal ise İVGZ 70-90 msn arasındadır, 50 yaş üstü bireylerde ise 70-110 msn arası olması normal kabul edilir.

2.2.2. Basıncı Azalmasının Zirve Hızı (-dp/dt)

İnvaziv bir gösterge olan ve kardiyak kateterizasyon ile ölçülebilen -dp/dt birim zamandaki basıncı azalmasını gösterir. Peak -dp/dt değeri, gevşeme sırasında sol ventrikül basıncı azalmasının aldığı en yüksek değerdir ve bu aort kapağının kapanması sırasında ya da hemen öncesinde meydana gelir. Sol ventrikül gevşeme hızının azaldığı durumlarda azalırken, gevşeme hızının arttığı durumlarda artar.

2.2.3. Gevşeme Zaman Sabiti (tau)

Tau izovolümetrik gevşeme periyodu sırasında sol ventrikül basıncının herhangi bir basıncı değeri için, o değerin yarısına düşmesine kadar geçen süre olarak tanımlanır. Ard yükten etkilenmesine rağmen ön yükten etkilenmemektedir.

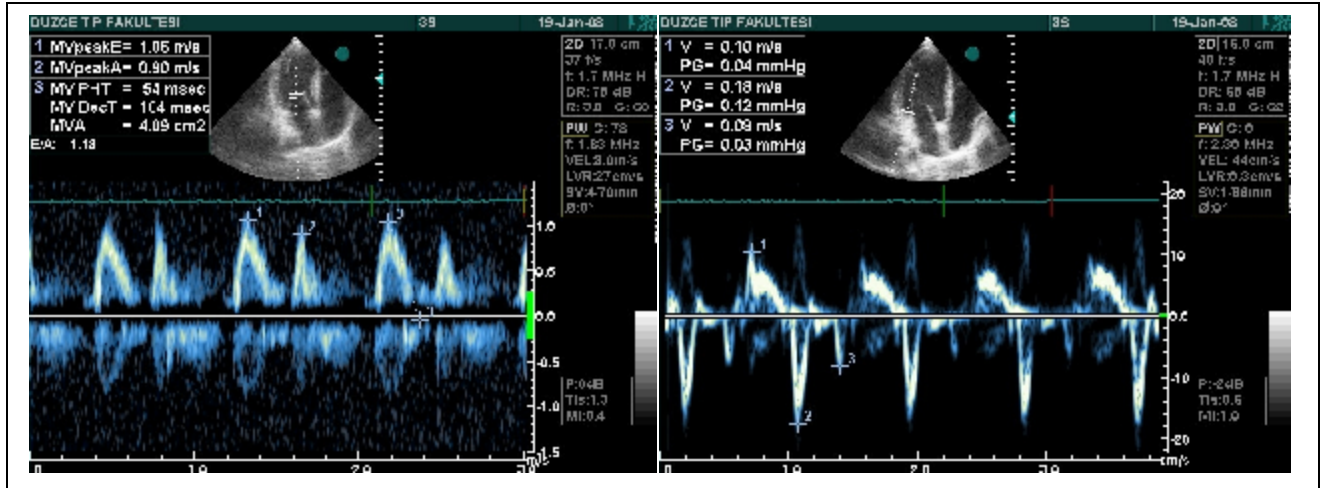
Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ekokardiyografik metodlar, mitral ve pulmoner ven inflow pulsed-wave (PW) Doppler kayıtlarıdır.¹³ Bu teknikler primer sol ventrikül gevşemesini değerlendirmez, fakat değişmiş sol ventrikül diyastolik fonksiyon özelliklerinin etkilerini diyastolik akım velositelerini ölçerek değerlendirir. Diyastolik akım velositelerindeki değişiklikler de mitral orifisdeki basıncı gradiyenti değişikliklerinden ve pulmoner venlerdeki sistolik ve diyastolik akım velositelerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Dopplerde elde edilen bu tür indekslerin diyagnostik değeri kalp hızından ve ventrikülün yüklenme durumundan güçlü bir şekilde etkilenmesi nedeniyle bir miktar sınırlıdır.¹⁴ Daha yeni iki teknik olan PW Doppler DDG ile miyokardiyal veya mitral anuler hareketin değerlendirilmesi ve sol ventrikül kavitesi içinde renkli M-mode velosite ilerleme yöntemi de sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir.

DDG miyokardiyal gevşeme ve miyokardiyal velosite dinamiklerini değerlendirmesi nedeniyle avantajlıdır¹⁵. Renkli M-mode ise sol ventrikül gevşemesinin intraventriküler basınç gradiyentleri üzerine etkisini ve sol ventrikül kavitesi içindeki kan akımı propagasyonunu ölçer.¹⁶ Mitral inflow ve pulmoner ven Dopplerinden farklı şekilde DDG ve renkli M-mode relatif olarak ön ve ard yükten bağımsızdır.

2.2.4. Sol Ventrikül Doluş Gradiyentlerinin Pulsed-Wave Doppler ile İncelenmesi

Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı yöntem kalp kateterizasyonudur. Ventriküler doluş esnasında intraventriküler gradiyentler ile doppler velosite değişiklikleri arasındaki ilişki, invazif olarak sol ventrikül basınç ölçümleri ile aynı anda doppler ölçümleri yapılarak gösterilmiştir.¹⁷

Erken diyastol esnasında sol ventrikül basınç değişiklikleri, PW Doppler mitral inflow ve miyokardiyal doku Doppler paterni Şekil-2’de gösterilmiştir.



Şekil-2: Normal sol ventrikül doluş örneğinin geleneksel ve doku Doppler görüntüsü.

Sol atriyum-sol ventrikül basınç gradiyenti ve İVGZ’yi takiben emme etkisi erken sol ventrikül doluşuna olanak sağlar. Erken diyastolde E dalga velositesinin azalma hızı ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının peak yaptığı nokta ile bu dalganın

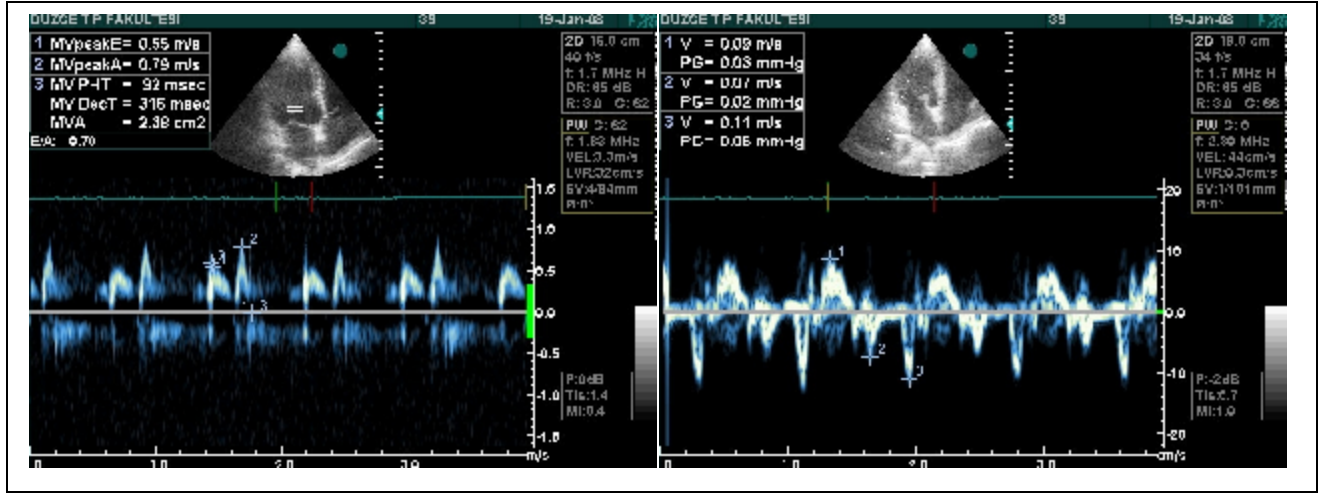
bitimine kadar olan süredir. DZ, mitral kapak açıldığında sol atriyum-sol ventrikül basınç gradiyenti, sol atriyum kompliyansı, sol ventrikül kompliyansı¹⁸, relaksasyon (gevşeme) hızı¹⁹, miyokard viskoelastik güçleri, perikardiyal sınırlama-gerilme ve sol-sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok faktörün kombinasyonu ile belirlenir.²⁰ Basınçlar diyastol ortasında eşitlendiği anda statik güçler nedeniyle sol ventriküle doğru akım devam eder. Sonrasında sol atriyal kontraksiyon tekrar sol atriyal-sol ventrikül basınç farkına yol açarak geç dönemde sol ventriküle kanın akışını devam ettirir. Bu sol atriyal aktivite Dopplerde A dalgası olarak saptanır.

Mitral inflow E/A oranı yaşa bağlıdır. Normalde 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda E/A oranı > 1,0'dir.²¹ Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde gevşeme süresi uzar ve böylece sol ventrikül basıncı daha yavaş azalır. Bununla beraber sol ventrikül ve sol atriyum kompliyansı ile atriyal ve ventriküler basınçlar normal seviyede kalır. Küçük E dalgası, uzamış İVGZ, DZ ve E/A oranının ters dönmesi yüksek rezidüel atriyal preload ve normal atriyal kontraktiliteden kaynaklanır. Sol ventrikül hipertrofinin derecesi ile A dalgası²² arasında yakın bir ilişkinin olması atriyal katkının sol ventrikül hipertrofinin artışıyla daha önemli hale geldiğini göstermektedir. Sağlıklı bireylerin aksine bu kişilerde atriyal kontraksiyon kardiyak outputa % 20 oranında katkıda bulunur, anormal relaksasyonlu hastalar ise kardiyak outputa % 35 katkı yapacak şekilde sol atriyal kontraksiyona sahip olabilirler.²³

Anormal Doppler örnekleri aşağıdaki şekilde sınıflanabilir;

- **Uzamış Gevşeme Paterni: Grade 1**

Uzamış gevşemeye neden olan en sık durumlar arasında miyokard iskemisi, sol ventrikül hipertrofisi ve hipertrofik kardiyomyopati sayılabilir. Uzamış gevşeme örneğinde İVGZ ve DZ uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1'den küçük olur (Şekil-3). A dalga hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1'den küçük olduğunda hemen daima bozulmuş ve uzamış gevşemeden söz edilebilir. Ancak bu durum ileri yaş için fizyolojik kabul edilmektedir. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur. Uzamış gevşeme örneği grade 1 diyastolik disfonksiyon bozukluğunda izlenir.



Şekil-3: Grade 1 diyastolik disfonksiyonun geleneksel ve doku Doppler görüntüsü.

- **Yalancı Normal (Psödonormal) Patern: Grade 2**

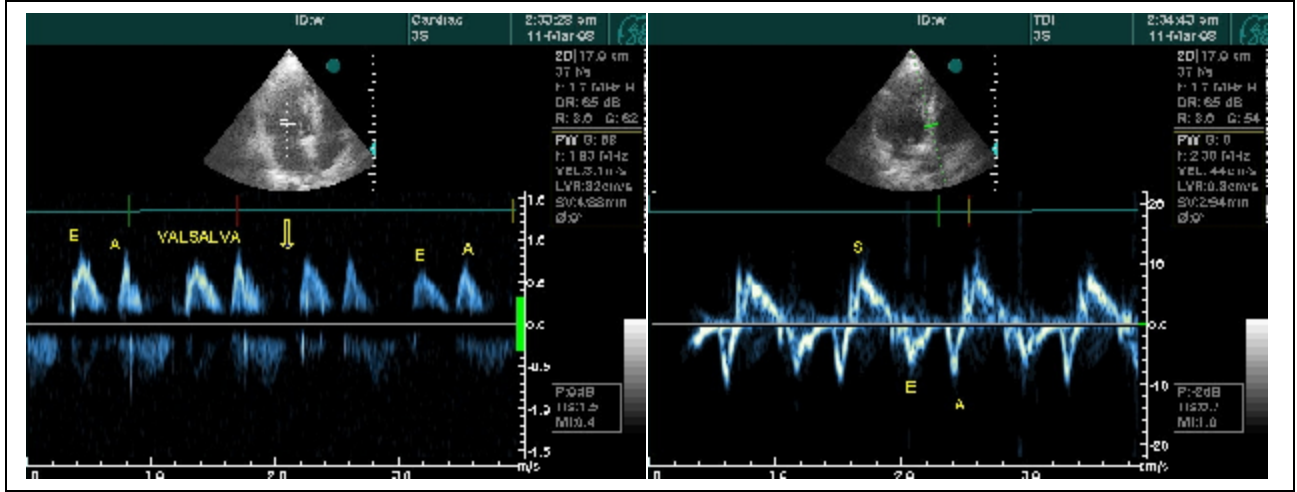
Grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarında, PW Doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ normaldir (160-200 msn). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte sol ventrikül doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nın üstü olarak belirlenmiştir.²⁴

Normal durum ile yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Hastalarda artmış sol atriyum boyutu, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı, sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir. Ek olarak, ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir.

Valsalva manevrası (Şekil-4) ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E dalga hızında anlamlı derecede düşme olurken, A dalga hızında düşüş olmaz veya artış olur ki bunun sonucunda da E/A oranı < 1,0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine dönüşür²⁵.

İleri evrelerdeki hastalarda ise artmış miyokardiyal stiffness (gerilme), diyastolik doluş esnasında ventrikül kompliyasında azalma ile sonuçlanır. Daha sonra sol atriyum basıncı artar, bozulmuş sol ventrikül gevşemesini aşar ve altta yatan sol ventrikül gevşeme

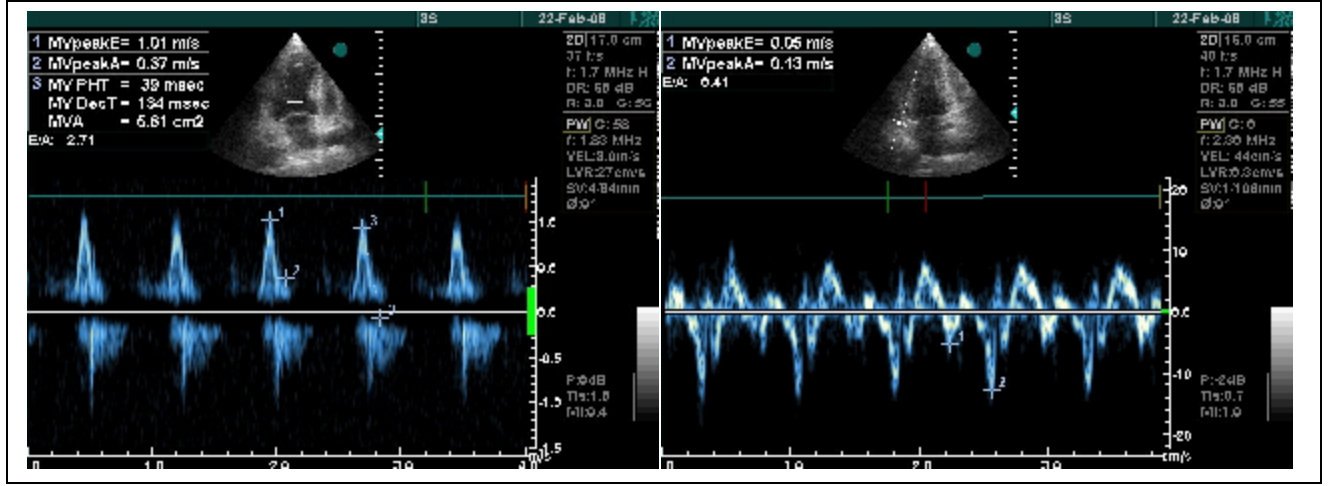
anormalliğini gizleyerek psödonormal mitral inflow neden olur.²⁵



Şekil-4: Grade 2 diyastolik disfonksiyonun geleneksel ve doku Doppler görüntüsü.

- Geri Dönüşümlü Restriktif Patern: Grade 3

Restriktif diyastolik doluş veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomiyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyolojiye örnek olarak dekompanse KKY, ciddi KAH, akut ciddi aort yetersizliği sayılabilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E dalga hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, gevşeme kusuru olan sol ventriküle doğru olduğundan E dalgası hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ'ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını artırır, ancak A dalga hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E dalga hızı (> 1 m/sn), azalmış A dalga hızı ($A \ll E$) ve kısalmış DZ (< 160) ve İVGZ (< 70 msn) ile karakterizedir (Tablo-1). Tipik olarak E/A oranı > 2 'dir. Bu dönemdeki bulgular tedavi ile geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir (Şekil-5).



Şekil-5: Grade 3-4 diyastolik disfonksiyonun geleneksel ve doku Doppler görüntüsü.

- Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern: Grade 4

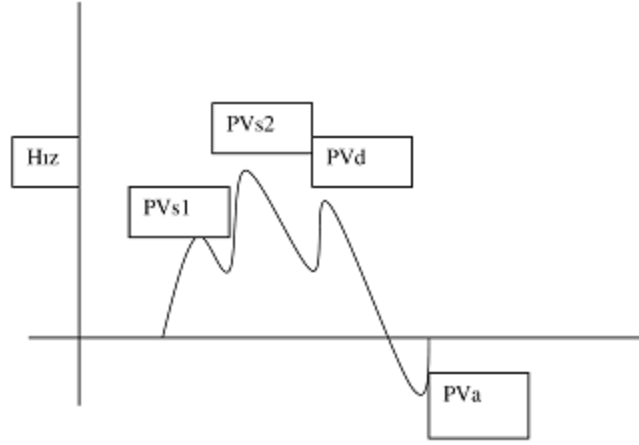
Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg'nın üzerinde tespit edilmiştir.^{26,27}

Tablo-1: Normal ve anormal diyastolik fonksiyon evrelerinin diyastolik fonksiyon parametreleri ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi.

	NORMAL	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3-4
DZ (msn)	160 - 240	> 240	160 - 200	< 160
İVGZ (msn)	70 - 90	> 90	< 90	< 70
A süresi-Pva süresi ilişkisi	A > Pva	A>Pva/A<Pva	A < Pva	A < Pva
Ortalama sol atriyum basıncı	N	N(- / +)	(++)	(+++)
Tau	N	(+)	(+)	(++)
Fonksiyonel kapasite	I	II	II - III	IV

2.2.5. Pulmoner Ven PW Doppler İncelemesi

Pulmoner ven PW Doppleri diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisidir ve diyastolik disfonksiyonun normal örnekten ayrılmasına yardımcı olur.²⁷ Pulmoner ve Doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde PW sample (örneklem) volümün 1-3 cm pulmoner ven içine, akıma paralel olarak yerleştirilmesi ile elde edilir (Şekil-6).



Şekil-6: Normal pulmoner ven PW Doppler ile sol atriyal doluş örneği.

Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş hem sistolde hem de diyastolde olur. Sonuç olarak sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik (S) ve diyastolik (D) dalgalardan oluşur. S ve D dalgalarını takiben atriyal kontraksiyonu yansıtan küçük bir ters komponent (A) mevcuttur. Bu akım pulmoner ven-sol atriyal bileşkede kapakçıklar olmamasından kaynaklanmaktadır²⁸ ve önemsizdir.

Ek olarak doluş basınçlarını öngören mitral ve pulmoner venöz indeksler sinüs ritmine bağlıdır. Ayrıca pulmoner ven akımı transtorasik ekokardiyografi ile hastaların ancak % 30-60'ında sağlıklı olarak görüntülenebilir.²⁹ Transözefageal ekokardiyografi ile daha yüksek oranda görüntülenebilir. Bu yöntemin kullanılmasına engel atriyal fibrilasyon varlığı, dalgaların elde edilmesindeki zorluklar gibi kısıtlılıklar yeni doku Doppler parametreleri ve renkli M-mode velosite ilerleme yöntemleri ile büyük oranda aşılmıştır.

2.2.6. Doku Doppler Görüntüleme (DDG)

Doppler kayıtlarında iki ana unsur ultrasonografik dalgaların geri yansımalarına neden olur. Bunlar eritrositler ve yavaş hareket eden ventrikül duvarları ile kardiyak kapaklardan oluşan solid yapılardır.

Pulsed wave miyokardiyal Doppler seçilmiş olan miyokardiyal bölgenin zamana karşı kayıtlarını göstererek yüksek temporal rezolüsyon ve güvenilir direkt miyokardiyal gevşemenin gösterilmesini sağlar. Pulsed wave sample volüm miyokardın üzerine veya bazal miyokard segmentlerine yerleştirilerek segmenter duvar hareketlerini değerlendirir. Global diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için mitral annuler hareketin DDG'si, apikal 4 boşluk görüntüden alınır, PW Doppler mitral anulusun lateral köşesine konur ve genellikle buradan ölçülen E dalgası kullanılır.³⁰ Septal köşenin de değerlendirilmesinin benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Bu dalgaların yönleri kalp siklusuna uygun şekilde değişmektedir. Sistol esnasında sol ventrikül ejeksiyonuna karşılık gelen, QRS kompleksinin sonundan başlayarak T dalgasının sonunda biten tek bir pozitif dalga (S), diyastol esnasında ise iki negatif dalga; sırasıyla miyokardiyal gevşemeye uyan erken hızlı dalga (E') ve atriyal kontraksiyona uyan geç dalga (A') görülür. İVGZ, DDG'de S dalgasının bitimi veya fonografideki ikinci kalp sesinin bitimi ile erken diyastolik E' dalgasının başlangıcı arasındaki zaman aralığıdır.³¹

Doku Doppler görüntüleme ile diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde geleneksel yöntemlere ilave olarak sample volümün konulduğu yere ait hızlar döngü boyunca elde edildiğinden bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında aynı anda bilgi edinilebilir. Bu özelliği ile iskemik kalp hastalığının tanısında yaygın kullanım alanı bulmuştur. İskeminin tetiklenmesiyle, ilgili bölgede önce diyastolik hızların ve ardından da sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca DDG ile global diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi elde edilebilir. Sol ventrikül global fonksiyonlarını en iyi yansıtan kayıtların alınabilmesi nedeniyle sample volüm mitral anulus lateral duvar kesişmesine konulmalıdır. Buradan elde edilen diyastolik dalgalar doluş basıncından nispeten bağımsız olduğu için diyastolik fonksiyon ağırlaştıkça küçülür ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun hiçbir evresinde tekrar normal halini almaz.

Mitral inflow velositesinden farklı olarak tepe erken miyokardiyal anuler diyastolik

velositesi relatif olarak yükten bağımsızdır ve sol ventrikül doluş basıncının daha doğru değerlendirilmesini sağlar.³² İnvaziv olarak ölçülen gevşeme zaman sabiti (tau) ile iyi bir korelasyon göstermektedir.³³ Doku Doppler görüntüleme E' dalgası ve E' /A' oranı, bifazik mitral inflow E dalgası ve E/A oranından farklı olarak progresif diyastolik gevşeme anormalliğini gösterir.³⁴ Böylece psödonormal ile normal Doppler mitral inflow paterni ayırt edilebilir. Miyokardiyal DDG E' /A' oranı hipertansif hastalarda³⁵, transplant rejeksiyonu³⁶ veya restriktif kardiyomyopati^{2 3} gibi patolojilerde diyastolik disfonksiyonun erken değerlendirilmesini sağlar. Son zamanlarda özellikle sağlıklı normal sol ventrikül gevşemesi olan kişilerde, DDG E' dalgasının yüke bağımlı olduğunu ileri süren gözlemler olsa da³⁷ hayvan modellerinde anormal gevşeme varlığında önyükün DDG E' dalgası üzerine minimal etkisi olduğu saptanmıştır. Doku Doppler görüntüleme ile değerlendirilen zamansal olaylar da sol ventrikül gevşemesini değerlendirmeye olanak verir. Sağlıklı gönüllüler, sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan normal sistolik fonksiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada³⁸ miyokardiyal İVGZ ve miyokardiyal A dalga süresi (Asür) üç grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Miyokardiyal DDG E' dalgası, İVGZ ve Asür sol ventrikül kalınlığı ile korelasyon göstermiştir. Geleneksel Dopplerde ise sadece mitral A dalga velositesi sol ventrikül hipertrofisi ile korelasyon göstermiştir. Sol ventrikül hipertrofisi derecesi, mitral inflow A dalgası ve miyokardiyal A dalgası arasındaki bu yakın ilişki atriyal katkının öneminin sol ventrikül hipertrofisine paralel olarak arttığının göstergesidir. Geleneksel yöntemlerle ölçülen İVGZ'den farklı olarak miyokardiyal DDG ile ölçülen İVGZ sol ventrikül hipertrofisine paralel olarak progresif şekilde uzamaktadır ve bu da psödonormal ile normal mitral inflow paternini ayırt etmekte yardımcı olmaktadır.

2.2.7. Renkli M-Mode Akım İlerleme Hızı (Propagasyon Velositesi)

Renkli M-mode ile kursorün geçtiği bir hat boyunca renkle kodlanmış hız zaman değişimi görüntülenmektedir. Elde edilen bilgi, bir hat üzerinde belli aralıklarla dizilmiş çok sayıda noktanın oluşturduğu uzaysal bir kesite aittir ve belli hız aralıkları belli renkler ile kodlanmıştır.

Normal sol ventrikül gevşemesi erken diyastol esnasında hızlı renkli M-mode velositesi (Vp)'ne neden olur. Genç sağlıklı erişkinlerde Vp > 50 cm/sn'dir. Vp'nin < 50

cm/sn olması tüm derecelerde diyastolik disfonksiyon tanısı koydurur.³⁹ Gecikmiş erken gevşeme ileri yaşlarda olduğu gibi sol ventrikül hipertrofisi veya restriktif kardiyomiyopati velosite propagasyonunun yavaşlamasına ve yavaş Vp'ye neden olur. Hem mitral anuler PW Doppler hemde renkli M-mode velosite ilerlemesi mitral inflow ve pulmoner ven akımına göre relatif olarak yükten bağımsız olmalarına rağmen Vp sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda en doğru sonucu vermektedir.⁴⁰

2.2.8. Sol Atriyal Volüm İndeksi

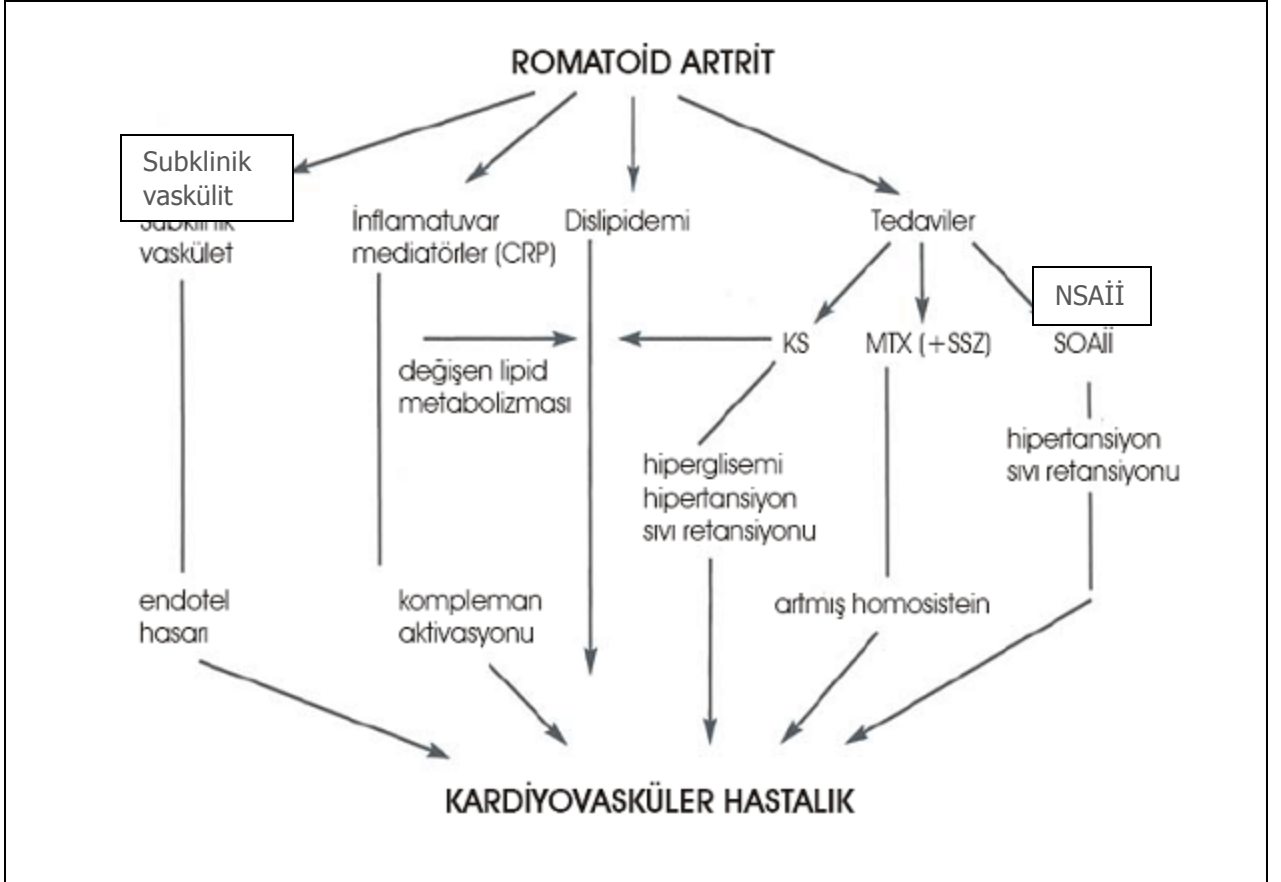
Sol atriyum volümü herhangi bir kapak hastalığı, yapısal diğer hastalıklar ve eşlik eden atriyal aritmiler olmadığı sürece diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Diyastol sırasında sol atriyum direkt olarak azalmış kompliyans sebebiyle artmış basınca maruz kalır. Sol atriyal basınç yeterli dolumu sağlayabilmek için, atriyal duvar basıncını arttırır, bu da atriyal miyokardın gerilip genişlemesine neden olur. Böylece sol atriyum volümü, sol atriyumun ne kadar süre yüksek ventrikül basıncına maruz kaldığını gösterir. Anormal sol ventrikül diyastolik fonksiyonun en erken bulgusu sol atriyal büyümedir. Sol atriyal volümün değerlendirilmesinde çeşitli metodlar tarif edilse de hiçbiri standartize edilememiştir.

2.3. Romatoid Artrit ve Kardiyovasküler Sistem

Romatoid artritte kalp tutulumu yüksek sıklıkta görülmekte olup yapılan birçok çalışmada bu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artmış olduğu ve ölümlerin % 35-50'sinden kardiyovasküler hastalıkların (KVH) sorumlu olduğu gösterilmiştir. Serebrovasküler hastalıklar ölüme yol açan 2. sebep olarak bildirilmektedir. Gastrointestinal, respiratuvar ve enfeksiyon hastalıkları diğer mortalite nedenleri arasındadır.^{10,41}

Akut ve kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'da vaskülit, nodüler yapı, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozisin etkileriyle kardiyak tutulum ortaya çıkmaktadır. En sık görülen kardiyak tutulum perikardittir. Nodüler granülomatöz veya difüz fibrozis nedeniyle

miyokardial tutulum ve kalp yetersizliği gelişebilir. Genellikle asemptomatik seyreder ve sistolik fonksiyondan ziyade diyastolik fonksiyon bozular. Endokardit, nodül veya vaskülit nedeniyle kapak yetersizliği, iletim bozuklukları (fibrozisin ileti yollarına ilerlemesi) ve KAH görülebilir.¹⁰ Aterosklerotik KAH'ın % 50'si bilinen klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak oluşmaktadır (Şekil-7).



KS: Kortikosteroid, MTX: Metotreksat, SSZ: Sülfosalazin, NSAİİ: Nonstereoid antiinflamatuvar ilaç

Şekil-7: Romatoid artritte kardiyovasküler hastalık gelişimindeki muhtemel mekanizmalar⁴².

2.3.1. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı

Romatoid artrit hastaları normal popülasyon ile karşılaştırıldığında % 0,9 ile % 3 oranında artmış bir mortaliteye sahiptirler. Romatoid artritte başlıca mortalite nedeni olan

kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde sigara, hiperlipidemi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri etkili olabileceği gibi bu hastalardaki yüksek inflamatuvar aktivite, fibrinojen yüksekliği, hiperhomosisteinemi ve otoimmün inflamatuvar faktörler gibi az bilinen risk faktörleri de rol alabilmektedir.⁴³

Tablo-2: RA ve aterosklerozun patogeneğinde yer alan ortak risk faktörleri.

Bilinen risk faktörleri	Yaş Sigara Lipid profili İmmobilizasyon Sedanter yaşam biçimi
İnflamatuvar risk faktörleri	Akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen) Antibadiler (anti-CCP, RF, anti-oxLDL) Proaterojenik sitokinler (Th0/Th1 tip) Kemokinler Anjiogenik büyüme faktörleri Matriks parçalayıcı metalloproteinler Artmış hücre adhezyon molekül üretimi Hiperhomosisteinemi Bozulmuş apoptozis
İatrojenik risk faktörleri	Metotreksat Kortikosteroidler

- **Bilinen Risk Faktörleri:**

Sigara kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca yeni yapılan çalışmalarda sigaranın RA gelişiminde önemli bir patojenik faktör olabileceği gösterilmiştir.⁴⁴

Sigaraya ek olarak, RA ile ilişkili fiziksel inaktivite, HT, DM ve obezite RA'da ateroskleroz ile ilişkilidir fakat bu risk faktörleriyle ilgili yeterince kanıt yoktur. Romatoid artritteki dislipidemi verileri değişkenlik göstermesine rağmen azalmış HDL-K ve artmış

LDL-K değerleri direkt aterosklerozu ağırlaştırmaktan çok kronik inflamasyona sekonder olabilir. Bu yüzden RA ile ilişkili ateroskleroz sadece bilinen risk faktörleri ile açıklanamamaktadır.⁴³

- **İnflamatuvar Risk Faktörleri:**

Birçok inflamatuvar ve aterojenik mediyatör hem RA ve hem de aterosklerozun patogenezinde rol oynamaktadır (Tablo 2).⁴³ Homosistein, lipoprotein (a), CRP otoimmün hastalıklarla ilişkili ateroskleroz için bağımsız birer risk faktrleridirler. Homosistein retimi folat ve vitamin B12 metabolizması ile ters ilişkilidir. Hiperhomosisteinemi (folat veya B12 vitamin eksikliği) ateroskleroz ve KVH'lar ile güçlü bir Şekilde ilişkilidir. Metotreksatın RA'da ateroskleroz için iki farklı etkisi vardır. Bunlardan birincisi plazma homosistein düzeyini arttırmak, diğeri ise birçok inflamatuvar mediyatörü kontrol etmek ve böylelikle KVH'lar üzerine yararlı etkiler oluşturmaktadır. Metotreksat ile eş zamanlı folat tedavisi homosistein artışını engelleyerek KVH'ların mortalitesini azaltır.⁴³

Paroksonaz (PON) gibi lipid oksidasyonu üzerine etkili enzimlerin bireyleri vasküler hastalıklardan koruduğu gösterilmiştir. Bununla beraber RA gibi otoimmün hastalıklarda PON-1 aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır.⁴⁴

Aterosklerotik plak, RA eklemine benzer olarak, inflamatuvar lökositlerin toplanmasıyla karakterizedir ve çoğunlukla monosit/makrofaj ve T hücrelerini içerir. CD₄ + T hücreleri aterosklerozun altında yatan endotel hasarında rol oynar.⁴³

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler RA'da olduğu gibi ateroskleroz gelişiminde de önemli rol oynarlar. Ayrıca TNF- α ve IL-6'nın artması insülin direnci, dislipidemi ve obezitede olduğu gibi kalp yetmezliği ile de ilişkilidir. Bunun aksine IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ise ateroskleroz gelişiminde Th2 yanıtını kontrol ederek antiinflamatuvar rol oynarlar.⁴⁵

Karotis aterosklerozu KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Karotis aterosklerozu B-mode ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığının ölçülmesi ile tesbit edilebilmektedir. Romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlığının artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca RA hastalarında ateroskleroz gelişiminin öncüsü olan endotel disfonksiyonu gösterilmiştir.⁴⁶

Özetle yüksek derecede inflamasyonlu aktif RA hızlanmış aterosklerozu yol açarak bu hastalarda KVH'ya bağlı artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

2.3.2. Kalp Yetersizliği

Yapılan alışmalarda RA hastalarında yüksek oranda KKY saptanmıştır.⁴⁷ Romatoid artrit hastalarında saptanan yüksek orandaki KKY geleneksel risk faktörleri ve iskemik kalp hastalığından bağımsızdır.⁴⁸ Primer diyastolik disfonksiyon KKY'nin önemli bir nedenidir ve KKY'nin klinik bulgularının ortaya çıkmasından önce görülen erken, sessiz bir kardiyak değişikliktir.⁴⁹ Klinik kardiyak hastalık belirtisi olmayan RA'lı hastalarda bu komplikasyonun bilinip erken tedavisi bu hastaların sağ kalımlarını arttırması açısından çok önemlidir.

Romatoid artrit hastalarında kalp yetersizliği, sistolik fonksiyon bozukluğu, diyastolik fonksiyon bozukluğu veya her ikisine bağlı olarak gelişebilir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu genellikle hipertrofi veya intersitisyel fibrozis, iskemi sonucu oluşan bozulmuş miyokardiyal gevşeme gibi yapısal bozukluklar sonucu oluşur.

Son zamanlarda yapılan alışmalar RA'daki tüm nedenlere bağlı mortalitenin KKY olan hastalarda iskemik kalp hastalığı olanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni RA bulunmayan bireylere göre RA hastalarında artmış KKY insidansıdır.⁵⁰ Romatoid artrit hastalarında KKY gelişme riski RA olmayan bireylere göre iki kat daha fazladır, bu risk sadece geleneksel risk faktörleri ve/veya iskemik kalp hastalıkları ile açıklanamamaktadır.⁵¹

Kardiyovasküler mortalite RA hastalarında sistemik inflamasyona bağlı olarak gelişen RA vaskülit ve RA akciğer hastalığı gibi durumlarla da ilişkilidir.

İlginç olarak RA hastalarında göğüs ağrısı gibi semptomlar daha az görülür fakat sessiz miyokard infarktüsü (Mİ) ve ani ölüm daha sıktır. Ayrıca bu hastaların akut Mİ ile hastaneye başvurmaları da sık olarak görölmektedir. RF(+) ve hastalık yaşı küçük olan bireylerde KVH mortalite riski daha yüksektir.⁵¹

Yapılan retrospektif bir çalışmada KKY'si olan RA hastalarında kalp yetersizliği başlamadan önceki 6 aylık periyod boyunca ESH'nin > 40 mm/saat artış göstermesi KKY gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Oluşan inflamatuvar uyarılar RA'lı hastalar arasında kalp yetersizliğinin başlamasında rol oynayabilir.⁵²

Son zamanlarda yapılan ekokardiyografik çalışmalarla RA'lı hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun genel popölasyona göre 3 kat kadar arttığını göstermektedirler. Bu hastaların Elektrokardiyogram (EKG)'ları genellikle anormal olup EKG anormalliği olan hastalar kardiyak tutulum açısından daha ayrıntılı incelenmelidir.⁵³

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine yan etkileri bulunmaktadır. Kortikosteroidler inflamasyonu baskırlar ve lipid düşürücü etkileri vardır, bu yüzden inflamasyonun proaterojenik etkilerini azaltırlar.⁵⁴ Bu gözlemin tersine yüksek doz kortikosteroid tedavisi (> 16 gr yaşam boyu) ile karotis plakları arasında kardiyovasküler risk faktörleri ve RA klinik göstergelerinden bağımsız olarak ilişki bulunmuştur.⁵⁵ Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olan diğer bir ilaç metotreksattır. Yapılan geniş ölçekli çalışmaların aksine metotreksat kullanımının son zamanlarda yapılan çalışmalarda azalmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁵⁶ Kardiyovasküler hastalığı olan RA'lılarda anti-TNF ajanlarının kullanımı, RA'sı olmayan KKY'li hastalarda bu ajanların mortaliteyi arttırması nedeniyle tartışmalıdır. Buna karşın KKY öyküsü olan RA hastalarında da anti-TNF kullanımı çoğunluk tarafından tavsiye edilmektedir.⁵⁷ Bazı çalışmalarda gerek parasetamol ve NSAİİ'nin sıkça kullanımı ve gerekse yüksek dozda kullanımının genel popülasyonda kardiyovasküler olay riskinde bir artışa neden olduğu bildirilmesine rağmen RA hastalarında bu ilaçların gerektiğinde kullanımından kaçınılması önerilmektedir.⁵⁸

Kortikosteroid ve biyolojik tedaviyi içeren birçok ilacın RA'da kullanımı artrit aktivitesinin gerilemesinde ve fonksiyonel kapasitenin düzeltilmesinde önemlidir. Bu ilaçların kalp fonksiyonlarını muhtemel kötüleştirici etkilerine dair daha fazla bilgiye sahip olunması gerekmektedir.

2.3.3. Perikardit

Perikardit RA'nın en sık kardiyak tutulum şeklidir. Ekokardiyografik ve postmortem çalışmalarda hastaların % 30-50'sinde perikardit saptanmıştır ancak semptomatik perikardit seyrek görülmektedir (ilerlemiş RA'lı hastalarda < % 10). Hastaların % 2-4'ü semptomatik iken, % 0,5'den azında kardiyak tamponad gibi hemodinamik olarak bozulmuş durumlar mevcuttur. En çok görülen semptom göğüs ağrısıdır. Klasik olarak perikardit sıklıkla ciddi destrüktif ve nodüler RA'lı ve RA'nın diğer ekstra artiküler bulguları olan erkek hastalarda görülür.⁵⁹ Klinik perikarditli hastalarda prognoz tanıdan bir yıl sonra belirgin olarak bozulur, yaş ve kardiyak durum sağ kalımda en iyi göstergelerdir.⁶⁰ Bununla beraber yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bilinen restriktif perikardit veya hızlı ilerleyen efüzyonlu

perikardit olguları haricinde, perikarditin mortalite ve morbidite üzerine belirgin katkısı bilinmemektedir.⁵⁹

Perikardın histopatolojik incelemesi kronik inflamasyonu ve fibrozisi gösterir. Perikardiyal sıvı çoğunlukla nötrofillerin oluşturduğu eksuda niteliği taşır, protein ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksek, glukoz (< 60 mg/dl) ise düşüktür. Sıvıda RF mevcudiyeti RA perikarditi tanısını doğrulamaz, diğer perikardit nedenleri de dışlanmalıdır.⁶¹

Kortikosteroidler, NSAİİ'ler ve/veya diğer immünsüpresif ajanlar ile tedavi RA ile ilişkili perikardit tanısı almış hastaların büyük bir çoğunluğunda önerilmektedir ve ciddi vakalarda perikardiyektomi yapılabilir. Perikardiyal efüzyonlu hastalarda fizik muayene ve antikor taramasını içeren [antinükleer antikor (ANA), Ig M, RF ve anti-sitrülin peptit (anti CCP)] bir etiyolojik değerlendirme stratejisi kullanılması RA'nın erken tanısında yardımcı olabilir.⁶² Romatoid artrit erken tanısı ve etkin tedavisi perikardiyal tutulumun iyileşmesine katkıda bulunur⁶³ (Tablo-3).

Tablo-3 : Romatoid kalp hastalığının otopsi, ekokardiyografik ve klinik olarak prevalansı .

	Otopsi (%)	Ekokardiyografi (%)	Klinik (%)
Perikardit	11 - 50	20 - 40	1 - 4
Miyokardit	30	Nadir	Nadir
Fokal, nonspesifik	4 - 30	-	-
Difüz, nekrotizan	Nadir	-	-
Granümatöz	3 - 5	-	-
Amiloid infiltrasyonu	Nadir	-	-
İleti sistemi hastalığı	Nadir		
Endokardit			
Valvuler hastalık	6 - 50	30 - 40	Nadir
Koroner arterit	15 - 20	-	Nadir

2.3.4. Kardiyomiyopati (KMP)

Romatoid artrit ile ilişkili KMP fokal nonspesifik, difüz nekrotizan veya granülatöz miyokardit sonucu oluşabilir. Bu durumlar sitolojik tanıdır ve postmortem RA hastalarının % 3-30'unda bulunabilir. Ayrıca RA tedavisinde kullanılan kortikosteroidler ve antimalaryal gibi ilaçlar KMP ile ilişkili bulunduğundan RA'da KMP etiyolojisini tam olarak aydınlatmak zordur⁶⁴.

Yeni kullanıma giren kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile kardiyak morfoloji ve fonksiyonlar değerlendirilebilir, perfüzyon MRG ile miyokardiyal perfüzyon rezervi değerlendirilir ve noniskemik KMP ile iskemik KMP ayırımı yapılabilir. RA'lı hastalarda MRG ile ilgili geniş ölçekli çalışmalar olmasa da bu hastalıkta noniskemik KMP'nin olası etiyolojileri ve sıklığını tanımlamada göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.5. Amiloidoz

Nadir olarak görüldüğü bildirilmekle birlikte kardiyak amiloidoz RA'da görülen restriktif kardiyomiyopatinin önemli bir nedenidir. Fibriler proteinlerin miyokard içinde birikmesine bağlı kompliyans azalması ve bunu takiben diyastolik ve sistolik fonksiyonlarda azalma meydana gelir. Amiloidoz tanısı histopatolojik bir tanı olmasına rağmen ekokardiyografik olarak miyokardın parlaklığının (ekojenite) artması, amiloidozun bir göstergesidir. Ekokardiyografide ve MRG'de fonksiyonel bozukluk ve biventriküler hipertrofi gözlemlenebilir.⁶⁵ Genellikle erkek ve uzun süreli hastalığa sahip bireylerde görülür. Kardiyak amiloidoz RA hastalarında mortalitenin bir sebebi olan kalp yetersizliği ile yüksek oranda birliktelik gösterir.

2.3.6. Koroner Vaskülit

Koroner arterlerde vaskülit, 1960'lı yıllarda yapılan postmortem çalışmalarda % 20'nin üzerinde bulunmasına⁶⁶ karşın RA hastalarında nadir olarak tanımlanmıştır.⁶⁷ Genel popülasyonda olduğu gibi, koroner arterlerdeki anormallikler çoğunlukla ateroskleroz ile ilişkilidir. Ateroskleroz ile vaskülit, elektron beam tomografide koroner arter kalsifikasyonunun saptanması ve endomiyokardiyal biyopside vaskülitin tanınması ile ayırt edilebilir.⁶⁸ Ölümcül olabilen vaskülit hızlı ve doğru bir tanı sonrasında derhal immünsüpresif ilaçlar ile tedavi edilmelidir.⁶⁹

2.3.7. Romatoid Nodüller veya Granülom

Romatoid nodüller (Romatoid granülom) tüm organlarda olabilir. Romatoid nodüller kalpte epikardiyal yağ tabakasını, epikardiyumu, miyokardiyumu, interventriküler septumu, kordaları, aortu ve kapakları tutabilir. Bu nodüller, aritmi ve kapakta yapısal değişiklikler yaparak fonksiyonel bozulmaya neden olabilirler. Romatoid nodüller üzerine immünsüpresif tedavinin faydası olmayıp kardiyak fonksiyonlarda bozulma olması durumunda semptomatik tedavi uygulanmalı veya cerrahi olarak nodüllerin çıkartılması düşünülmelidir.

2.3.8. Aritmi

Aritmiler RA'da önemli bir ölüm nedenidir ve iskemi, romatoid nodüllere bağlı ileti anormallikleri, amiloidoz veya kalp yetersizliğine sekonder gelişebilir. Aynı zamanda artmış sempatik aktivite ventriküler taşiaritmilerin oluşumunda rol oynayabilir.⁷⁰ Ayrıca QT ve düzeltilmiş QT dispersiyonu intervalinin RA'lı hastalarda uzadığı gösterilmiştir. QT dispersiyonu kompleks ventriküler taşiaritmiler sonucu gelişebilen mortalite ve morbiditenin iyi bir göstergesidir⁷¹ ve hastalık süresi ile de ilişkilidir.⁷² Romatoid artritte gelişen QT

dispersiyonu da hastalık süresiyle veya tedavide kullanılan ilaçlar ile ilişkili olabilir ve bunun tanımlanması gerekmektedir.

P dalga süresinin uzaması ve P dalga dispersiyonu ileride gelişebilecek atriyal fibrilasyonun bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda RA hastalarında P dalga süresinin ve P dalga dispersiyonunun normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁷³

2.3.9. Kapak Hastalıkları

Romatoid artritte en sık görülen kapak hastalığı mitral kapak yetersizliğidir. Yapılan çalışmalarda mitral kapak yetersizliği % 30-80 ve aort kapak yetersizliği % 9-33 oranında saptanmıştır.⁷¹ Bu çalışmalarda mitral kapak yetersizliğinin genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha sık olduğu ve RA'nın nodüler tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Mitral kapak tutulumu daha fazla olmasına rağmen hastalarda daha çok aort kapak cerrahisi gerekmektedir. Beş yıldan az bir zamanda kapak replasmanı ihtiyacı doğuran hızlı ilerleyen aort kapak tutulumu olan vakalar bildirilmiştir. Torasik ve abdominal aorta tutulumu da görülebilir.⁶⁶

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta popülasyonu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde takip edilmekte olup Ocak 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında kontrol amaçlı polikliniğe başvuran ve çeşitli yakınmalar nedeniyle başvurup yeni tanı konulan hastalardan oluşturuldu. Hasta grubunda yaş ortalaması 51 (22-67 yaş) olan toplam 46 (8 Erkek, 38 Kadın) birey mevcuttu. Kontrol grubu olarak ise herhangi bir hastalığı olmayan benzer yaş (ortalama 49 yıl) ve cinsiyete sahip 31 (3 Erkek, 28 Kadın) birey alındı.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- **Diabetes mellitus**
- **Bilinen KAH**
- **Şüphelenilen iskemik kalp hastalığı**
- **EF < 50 olan hastalar**
- **Bilinen böbrek hastalığı**
- **Orta/İleri kapak darlığı**
- **Orta/İleri kapak yetersizliği**
- **Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi taşiaritmi ve bradiaritmi**
- **Diyastolik disfonksiyona neden olabilecek diğer hastalığı olanlar**

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastaların M-mode ve 2-D görüntüleri, spektral ve renkli akım Doppler kayıtları 3,5 Mhz prob kullanılarak Vivid 3 ekokardiyografi cihazı (General Electric, Haifa, İsrail) ile alındı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme standart şekilde parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 4 ve apikal 2 boşluk görüntüleri incelenerek yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografi ve M-mode ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik çap, septum ve posterior duvar kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum ve aort çapı ölçüldü. Transmitral PW Doppler velosite kayıtları apikal 4 boşluk görüntüde örneklem volüm mitral kapakçık uçlarına konularak ve ardışık üç siklusun görüntüsü incelenerek yapıldı. E ve A dalga velositeleri sırasıyla erken diyastolde ve atriyal kontraksiyondan sonra ulaşılan en yüksek değerler olarak tanımlanırken, DZ E dalga tepe noktası ile akımın başlangıç düzeyine (baseline) dönmesi arasında geçen süre olarak alındı. Sol ventrikül İVGZ ise apikal 5 boşluk görüntüleme PW örneklem volümü sol ventrikül çıkış yolu ile mitral orifis arasına yerleştirilerek ejeksiyon bitişi ile mitral kapağın açılması arasında geçen süre olarak tanımlandı. Ayrıca lateral, septal, anterior, inferiyor ve posteriyor mitral anulustan doku Doppleri ölçümleri alındı. E mitral anuler velosite 'Em', A mitral anuler velosite 'Am' sistolik hareket ise 'Sm' olarak ifade edildi (sol ventrikül lateral mitral anulus E; E_{mal} , mitral anulus A; A_{mal} , mitral anulus S; S_{mal}).

3.4. Biyokimyasal İnceleme

Her hastanın kan örnekleri yaklaşık 10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Her bir kandan rutin olarak biyokimya [AKŞ, üre, kreatinin, AST, ALT, Total kolesterol (T.Kol.), TG, LDL-K, HDL-K, sodyum, potasyum ve klor], hemogram (hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı) ve hasta grubunda ek olarak homosistein, CRP, sedimentasyon ve RF çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak, non-parametrik veriler ise % olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılması için ‘‘Student-T’’ testi, kategorik verilerin karşılaştırılması için ise ‘‘Ki-Kare’’ testi kullanıldı. İstatistiksel analizler yapılırken $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunda yaş dağılımı 51 ± 10 ve kontrol grubu yaş dağılımı 49 ± 9 olup benzer idi ($p = 0,06$). Romatoid artritlilerde ortalama hastalık süresi $4,2\pm 4,3$ /yıl (yeni tanı, maksimum 12/yıl) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri ($p = 0,21$), BUN ($p = 0,46$), kreatinin ($p = 0,41$), total bilirubin ($p = 0,66$), ALT ($p = 0,63$), AST ($p = 0,76$), GGT ($p = 0,65$), trigliserid ($p = 0,31$), total kolesterol ($p = 0,32$), HDL-K ($p = 0,57$), LDL-K ($p = 0,42$), sodyum ($p = 0,64$), potasyum ($p = 0,43$) ve klor ($p = 0,82$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hasta grubunun albumin değerleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek olmasına karşın her iki grupta da albumin değerleri normal biyokimyasal sınırlar içinde idi.

RA grubunda bakılan ESH, CRP, yüksek duyarlılık C reaktif protein (hsCRP), homosistein ve RF değerleri yüksekti. Her iki grup hemoglobin ($p = 0,22$) ve trombosit sayısı ($p = 0,34$) arasında önemli bir fark saptanmasa da hasta grubunun ortalama hemoglobin değeri ($12\pm 1,7$) kontrol grubuna göre ($13,5\pm 1,3$) daha düşüktü (Tablo-4).

Tablo-4 Hastaların yaş, biyokimyasal ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması.

	Romatoid Artrit (n=46)	Kontrol (n=31)	P
Yaş (yıl)	51 ± 10	45 ± 9	0,06
AKŞ (mg/dl)	91 ± 9	95 ± 7	0,21
BUN (mg/dl)	15 ± 6	13 ± 2	0,46
Krea (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,41
T.bil. (mg/dl)	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,66
Albumin (g/L)	4,1 ± 0,5	4,5 ± 0,7	0,001
ALT (U/L)	23 ± 17	28 ± 23	0,63
AST (U/L)	24 ± 13	22 ± 11	0,76
GGT (U/L)	21 ± 12	22 ± 10	0,65
TG (mg/dl)	134 ± 76	179 ± 113	0,31
T.Kol. (mg/dl)	176 ± 36	195 ± 49	0,32
HDL-K (mg/dl)	50 ± 15	47 ± 12	0,57
LDL-K (mg/dl)	103 ± 33	116 ± 41	0,42
Na (mmol/L)	140 ± 1,9	139 ± 1,6	0,64
K (mmol/L)	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,4	0,43
Cl (mmol/L)	102 ± 3,2	100 ± 1,6	0,82
Hb (mg/dl)	12 ± 1,7	13,5 ± 1,3	0,22
Plt (10³ /UL)	296 ± 90	249 ± 40	0,34

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre azotu, Krea: Kreatin, T.bil. : Total bilirubin, ALT: Alanin aminotransaminaz, AST: Aspartat aminotransaminaz, TG: Trigliserit, T.Kol. : Total kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, , Hb: Hemoglobin, Plt: Trombosit sayısı, U/L: Ünite/Litre

Tablo-5 Romatoid artrit hastalarının hastalık aktivitesi göstergeleri ve hastalık süresi.

	Romatoid Artrit (n=46)	Kontrol (n=31)
ESH (-)	51 ± 30	-
CRP (mg/dl)	7 ± 14	-
HsCRP (mg/dl)	2,3 ± 2,3	-
Homosistein (Umol/L)	9,5 ± 3,2	-
RF (U/L)	59 ± 76	-
Hastalık süresi (yıl)	4,2 ± 4,3	-

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein, HsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, RF: Romatoid faktör, U/L: Ünite/Litre, Umol/L: Ünitmol/Litre

Yapılan ekokardiyografi sonucu her iki grupta elde edilen aort kökü ($p = 0,68$), sol atriyum çapı (SAÇ) ($p = 0,15$), interventriküler septum (İVS) ($p = 0,18$) ve posteriyor duvar kalınlığı (PD) ($p = 0,44$), sol ventrikül sistolik (SVSÇ) ($p = 0,72$) ve diyastolik çapı (SVDÇ) ($p = 0,90$) ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu göstergeleri olan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ($p = 0,76$) ve fraksiyonel kısalma (FS) ($p = 0,91$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fakat her iki grup arasında normal ekokardiyografik değerler arasında olsa dahi RA grubunda SAÇ ($3,5 \pm 0,3$ 'e karşı $3,3 \pm 0,3$) daha geniş olarak saptandı. Aynı şekilde RA hastalarında yine normal ekokardiyografik değerler arasında olmasına rağmen septum ve posteriyor duvar kalınlığı (sırasıyla $1,03 \pm 0,19$ 'a karşı $0,92 \pm 0,12$ ve $0,99 \pm 0,15$ 'e karşı $0,91 \pm 0,12$) kontrol grubuna göre daha fazlaydı (Tablo-6).

Tablo-6 Aort, sol atriyum çapı ve sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırması.

	Romatoid Artrit (n=46)	Kontrol (n=31)	P
Aort kökü (cm)	3,03 ± 0,2	3,0 ± 0,3	0,68
SAÇ (cm)	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,3	0,15
İVS (cm)	1,03 ± 0,19	0,92 ± 0,12	0,18
SVDÇ (cm)	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,3	0,90
SVSÇ (cm)	3,0 ± 0,4	2,9 ± 0,2	0,72
PWD (cm)	0,99 ± 0,15	0,91 ± 0,12	0,44
EF (%)	65 ± 4	65 ± 5	0,76
FS (%)	36 ± 4	36 ± 4	0,91

SAÇ: Sol atriyum çapı, SVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı, SVSÇ: Sol ventrikül sistolik çapı, İVS: Diyastolik septum kalınlığı, PWD: Diyastolik posterior duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu varlığı RA grubunda kontrollere göre anlamlı oranda daha yüksekti (p = 0,002). RA grubunda toplam 47 hastanın 29 (% 61,7)'unda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu varlığı saptanmasına karşın kontrol grubunda ise sadece 8 kişide (% 25,8) bu durum mevcuttu (Tablo-7).

Tablo-7: Her iki gruptaki sol ventrikül diyastolik disfonksiyon sıklığı.

	Diyastolik disfonksiyon		Toplam
	Var	Yok	
Romatid Artrit			
Yok	8 (% 25,8)*	23 (% 74,1)	31 (% 100)
Var	29 (% 61,7)*	18 (% 38,2)	47 (% 100)
Toplam	37 (% 47,4)	41 (% 52,5)	78 (% 100)

***P değeri = 0,002**

RA ve kontrol grubu arasında diyastolik fonksiyonun göstergeleri olan E dalgası (sırasıyla $0,7 \pm 0,1$ 'e karşı $0,8 \pm 0,1$, $p = 0,001$), A dalgası ($0,7 \pm 0,2$ 'ye karşı $0,6 \pm 0,1$ $p = 0,03$), E/A ($0,9 \pm 0,3$ 'e karşı $1,3 \pm 0,3$, $p = < 0,001$), E dalgası DZ (228 ± 46 'ya karşı 184 ± 24 , $p = < 0,001$) ve İVGZ (116 ± 20 'ye karşı 95 ± 12 , $p = < 0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. RA grubunda Asür (110 ± 25 'e karşı 103 ± 25 , $p = 0,4$), İVKZ (55 ± 20 'ye karşı 47 ± 14 , $p = 0,1$) ve ejeksiyon zamanı (259 ± 26 'ya karşı 252 ± 20 , $p = 0,3$) kontrol grubuna göre daha uzun olarak saptandıysa da fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo-8).

Tablo-8 Geleneksel sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.

	Romatoid Artrit (n=46)	Kontrol (n=31)	P
E (m/sn)	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	0,001
A (m/sn)	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	0,03
E/A	$0,9 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	<0,001
DZ (msn)	228 ± 46	184 ± 24	<0,001
A sür (msn)	110 ± 25	103 ± 25	0,4
IVRT (msn)	116 ± 20	95 ± 12	<0,001
IVCT (msn)	55 ± 20	47 ± 14	0,1
ET (msn)	259 ± 26	252 ± 20	0,2

E: Mitral diyastolik akım, **A:** Atriyal kontraksiyon, **DZ:** Deselerasyon zamanı, **A sür:** A dalga süresi, **İVGZ:** İzovolümetrik gevşeme zamanı, **İVKZ:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, **ET:** Ejeksiyon süresi

Her iki grup doku Doppler parametreleri açısından karşılaştırıldığında mitral anuler septum S dalgası (9 ± 2 'ye karşı 9 ± 1 , $p = 0,09$), mitral anuler septum E dalgası (10 ± 3 'e karşı 12 ± 3 , $p = 0,009$), E_{mas}/A_{mas} ($1,0 \pm 0,5$ 'e karşı $1,4 \pm 0,6$, $p = 0,01$), mitral anuler lateral E dalgası (11 ± 3 'e karşı 14 ± 4 , $p = 0,01$), mitral anuler lateral A dalgası (11 ± 2 'e karşı 9 ± 2 , $p = 0,007$), posteriyör duvar A dalgası (10 ± 2 'e karşı 8 ± 2 $p = 0,002$), anterior duvar A dalgası (11 ± 2 'e karşı 9 ± 1 , $p = < 0,001$) ve inferiyör duvar A dalgası (11 ± 2 'e karşı 9 ± 2 , $p = 0,005$) değerleri kontrollere göre anlamlı fark taşımaktaydı. İki grup arasında mitral anuler septum A dalgası (10 ± 3 'e karşı 9 ± 2 , $p = 0,09$), mitral anuler lateral S dalgası (9 ± 2 'ye karşı 9 ± 1 , $p = 0,9$), E/E_{mal}

($0,5 \pm 0,2$ 'ye karşı $0,4 \pm 0,2$, $p = 0,18$), posteriyor duvar S dalgası (9 ± 2 'e karşı 8 ± 2 , $p = 0,32$), posteriyor duvar E dalgası (10 ± 3 'e karşı 12 ± 5 , $p = 0,26$), anterior duvar S dalgası (9 ± 2 'ye karşı 9 ± 1 , $p = 0,96$), anterior duvar E dalgası (10 ± 2 'ye karşı 12 ± 4 , $p = 0,09$), inferiyor duvar S dalgası (9 ± 2 'ye karşı 9 ± 1 , $p = 0,9$) ve inferiyor duvar E dalgası (10 ± 3 'e karşı 12 ± 3 , $p = 0,1$) değerleri RA grubunda diyastolik disfonksiyon varlığını destekler şekilde farklı olmasına karşın bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakta idi (Tablo-9).

Tablo-9 Sol ventrikül doku Doppler parametrelerinin karşılaştırması.

	Romatoid Artrit (n=46)	Kontrol (n=31)	P
S_{mas} (cm/sn)	9 ± 2	9 ± 1	0,09
E_{mas} (cm/sn)	10 ± 3	12 ± 3	0,009
A_{mas} (cm/sn)	10 ± 3	9 ± 2	0,09
E_{mas}/A_{mas}	1,0 ± 0,5	1,4 ± 0,6	0,01
S_{mal} (cm/sn)	9 ± 2	9 ± 1	0,9
E_{mal} (cm/sn)	11 ± 3	14 ± 4	0,01
A_{mal} (cm/sn)	11 ± 2	9 ± 2	0,007
E/E_{mal}	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,18
S_{post} (cm/sn)	9 ± 2	8 ± 2	0,32
E_{post} (cm/sn)	10 ± 3	12 ± 5	0,26
A_{post} (cm/sn)	10 ± 2	8 ± 2	0,002
S_{ant} (cm/sn)	9 ± 2	9 ± 1	0,96
E_{ant} (cm/sn)	10 ± 2	12 ± 4	0,09
A_{ant} (cm/sn)	11 ± 2	9 ± 1	<0,001
S_{inf} (cm/sn)	9 ± 2	9 ± 1	0,9
E_{inf} (cm/sn)	10 ± 3	12 ± 3	0,1
A_{inf} (cm/sn)	11 ± 2	9 ± 2	0,005

S: Sistolik dalga, **E:** E dalgası, **A:** A dalgası, **mas:** Mitral anulus septum, **mal:** Mitral anulus lateral, **lat:** Lateral, **ant:** Anteriyor, **inf:** İinferiyor, **post:** Posteriyor

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler sistem tutulumu oldukça yaygın olup hastaların % 35'inden fazlasında görülmektedir⁷⁴. Klinik olarak semptomatik hastalık daha az sıklıkta görülmesine karşın tutulumun olduğu hastalarda hızlanmış ateroskleroza bağlı komplikasyonlar ve kalp yetersizliği en sık ölüm sebeplerini oluşturur. Kardiyak tutulumun yansımaları kapak disfonksiyonu, sol atriyum genişlemesi, sol ventrikül duvar kalınlıklarının artması, perikardiyal tutulum, değişen derecede sistolik disfonksiyon ve hem KKY ve hem de KAH'ın ilk belirtisi olan diyastolik fonksiyon bozukluğu şeklinde ekokardiyografik olarak saptanabilir. Bu nedenle her RA hastasına erken dönemde yapılan ekokardiyografi ile hastalığın kardiyak tutulumunun erken saptanması, böylece hastalığın prognozunun öngörülmesi ve kardiyovasküler hastalığın erken tedavisi uygulanarak mortalitenin azaltılması mümkün olabilecektir.

Yaptığımız çalışmada beklendiği şekilde RA hastalarında benzer yaştaki sağlıklı bireylere göre daha fazla sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Ayrıca istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sol atriyal çap ve sol ventrikül duvar kalınlıklarının normal bireylere göre daha fazla olduğu tespit edildi. Ek olarak RA hastalarının hemoglobin değerlerinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğu, TG, T.Kol., HDL-K, LDL-K, üre, kreatinin, AST, ALT, GGT, sodyum, potasyum ve klor değerlerinin ise benzer olduğu saptandı.

RA hastalarının lipid profilleri yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermesine rağmen hastalığın aktif döneminde düşük T.Kol. ve buna eşlik eden düşük HDL-K dolayısıyla yüksek aterosklerotik hastalık riskine yol açtığı düşünülmüştür⁷⁵⁻⁷⁷. Dursunoğlu ve ark.⁷⁶ toplam 87 kadın RA hastası ve kontrol grubu olarak sağlıklı 50 kadın ile yaptıkları çalışmada her iki grupta T.Kol., TG, LDL-K ve HDL-K düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada RA ve kontrol grubu T.Kol. düzeyi 188 ± 41 mg/dl ve 185 ± 19 mg/dl ($p > 0,05$), TG düzeyi 124 ± 50 mg/dl ve 94 ± 24 mg/dl ($p < 0,01$), HDL-K düzeyi 40 ± 7 mg/dl ve 52 ± 4 mg/dl ($p < 0,01$) ve LDL-K düzeyi 123 ± 24 mg/dl ve 113 ± 21 mg/dl ($p > 0,05$), T.Kol./HDL-K oranı RA grubunda $4,7 \pm 1,5$ ve kontrol grubunda $3,5 \pm 0,7$ olarak bulundu ($p < 0,001$). Sonuç olarak ta RA

hastalarında düşük HDL-K düzeylerinin ve artmış T.Kol./HDL-K oranı ile yükselmiş TG düzeylerinin ateroskleroz riskini arttırabileceği belirtilmiştir. Nas ve ark.'nın⁷⁷ 72 RA hastası ve 57 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmalarında, RA grubunda T.Kol. ($p < 0,001$) ve TG ($p < 0,001$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulmalarına karşın LDL-K düzeyleri normallere göre daha düşük olmasına ve HDL-K düzeyleri ise daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bizim çalışmamızda da RA hastalarına ait T.Kol., LDL-K ve TG düzeyleri normallerden daha düşük, HDL-K düzeyleri ise benzer bulundu. Bu sonuç RA hastalarında kolesterol düzeylerinin değişkenlik gösterdiğini ve bu hastalıkta gelişen aterosklerotik değişimlerin sadece kolesterol düzeylerine bağımlı olmadığını düşündürmektedir.

Romatoid artritte birçok etken tek başına veya birbiriyle bağlantılı olarak miyokard disfonksiyonuna yol açabilir. Kalp yetmezliği özellikle erkeklerde olmak üzere RA'da artmış kardiyovasküler mortalite nedenlerinden biridir. Romatoid artritlilerin % 30-40'ında semptomatik kalp hastalığı olmadan Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunmuştur⁷⁸. Bu kalp yetmezliğinin veya iskemik kalp hastalığının erken bir belirtisidir ve kötü prognostik değere sahiptir⁴⁹. Ayrıca amiloidoza bağlı restriksiyon diyastolik kalp yetmezliğine sebep olabilir⁶⁵. Geçmişte romatoid tutulumu bağlı kalpte amiloidoz gelişimi % 10-20 oranında belirtilirken, günümüzde daha nadir olarak bildirilmektedir. Pankardit ve küçük damar vaskülitisi sistolik pompa yetmezliğine yol açabilirken pulmoner fibrozis sağ ventrikül yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca RA'da kalp yetmezliğinin genel popülasyonda olduğu gibi aterosklerotik bir hastalığın sonucu olma ihtimali de yüksektir. Dispne gibi miyokard disfonksiyonuna ait semptomlar RA'da yaygın değildir, muhtemelen azalmış olan fiziksel aktiviteye veya olası gizli akciğer tutulumuna bağlıdır⁷⁹. Akut kalp yetmezliği gelişen hastalarda özellikle diyastolik kalp yetmezliğinin ön planda olduğu belirtilmiştir^{42,78}.

Rexhepaj ve ark.⁸⁰ tarafından yapılan ve RA hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada; RA hastalarında kontrol grubuna göre hemoglobin değeri daha düşük, ESH daha yüksek, T.Kol., TG ve glukoz değerleri benzer olarak saptanmıştır. Sol atriyum ve aort çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, septum ve posteriyor duvar kalınlıkları için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda olduğu gibi E dalgası, A dalgası ve E/A oranında diyastolik disfonksiyon varlığı ile uyumlu olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda diyastolik disfonksiyon varlığı

geleneksel yöntemlerin yanı sıra doku Doppler görüntüleme yöntemi ile diyastolik parametrelere bakılarak değerlendirilmiştir.

Wisłowska ve ark.⁸¹ toplam 30 (25 kadın, 5 erkek) RA hastası ve 30 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak aldıkları çalışmalarında geleneksel ekokardiyografik yöntemler ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada RA hastalarının ortalama hastalık süresi $12,5 \pm 9,3$ yıl olup her iki grubun glukoz, TG, T.Kol., HDL-K ve LDL-K değerleri benzer olarak bulunmuştur. Ayrıca sol atriyum ve aort çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Septum ve posteriyor duvar kalınlıkları ise RA hastalarında anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür. RA hastalarında normallere göre E dalga hızı azalmış, deselerasyon zamanı ve izovolümetrik gevşeme zamanı uzamış olarak saptandı. A dalgası ve E/A oranı iki grupta da benzer bulunmuştur. Bu çalışmada bizimkinden farklı olarak kapak tutulumu değerlendirilmiş olup mitral ve triküspit kapakların tutulumu kontrol grubuna göre anlamlı derece fazla olmasına rağmen aort kapak tutulumu açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Geleneksel ekokardiyografik yöntemlerin kullanıldığı her iki çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer olup RA hastalarında diyastolik disfonksiyon varlığını desteklemektedir. Bununla beraber global olarak diyastolik disfonksiyonu yansıtan geleneksel ekokardiyografik yöntemler (mitral akım PW Doppler) henüz değişmemişken DDG ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir⁸². Doku Doppler görüntüleme ile lateral anulustan ölçülen erken diyastolik hız sol ventrikül global diyastolik fonksiyonunun göstergesidir ve gevşemenin önemli bir göstergesi olan 'tau' sabiti ile iyi bir korelasyon göstermektedir⁸³. Doku Doppler görüntüleme ile ölçülen erken diyastolik anuler hız ön yük değişikliklerinden, kalp hızından ve yaştan geleneksel pulse dalga Dopplere göre daha az etkilenmektedir²⁴. Doku Doppler görüntüleme yöntemi bu gibi avantajlarından dolayı günümüzde diyastolik disfonksiyonun tanısında güvenilir bir şekilde ve çok daha sık kullanılmaktadır.

Arslan ve ark.⁸⁴ 52 RA hastası üzerinde geleneksel ekokardiyografik yöntemler yanında DDG yöntemini de kullanarak yaptıkları çalışmada mitral A dalgası ve DZ değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek, mitral E dalgası ve E/A oranını daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca DDG'de de E_{mal} ve E_{mal}/A_{mal} oranını kontrol grubuna göre RA hastalarında daha düşük saptamışlardır. Bizimkinden farklı olarak bu çalışmada bu parametreler ile hastalık yaşı arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir.

Birdane ve ark.⁸⁵ 60 RA hastası ve 40 kontrol grubunun sol ve sağ kalp diyastolik fonksiyonlarını geleneksel ve DDG yöntemleri ile değerlendirmiş ve RA hastalarında daha çok diyastolik disfonksiyon saptamışlardır. Her iki grup arasında mitral A dalgası, DZ, İVGZ ve DDG'de A_{mal} , E_{mal}/A_{mal} oranı arasında anlamlı düzeyde fark belirlemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından ise triküspit anuler A dalgası ve E/A oranı arasında anlamlı fark bulunmuştur. Her iki grup arasında sol ventrikül ve sol atriyum çapları benzer olarak saptanmıştır.

Sol atriyal genişlemenin bir nedeninin de sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmektedir. Sol atriyal genişlik bazı çalışmalarda RA hastalarında diyastolik disfonksiyona sekonder artabildiği gösterilse de⁸⁴ bu durum RA hastalarında netlik kazanmamıştır^{81,85}. Bizim çalışmamızda da normal sınırlar içerisinde olmasına karşın sol atriyum çapı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da RA hastalarında normallere kıyasla artmış olarak saptandı. Çalışma sonuçları arasındaki kısmen de olsa mevcut olan farklılıklar hasta seçimi, örneklem boyutu ve çalışmanın metodolojisindeki değişikliklerden kaynaklanabilir.

RA hastalarında diyastolik disfonksiyon gelişimi için birkaç mekanizma öne sürülmüştür bunlar; kalp kasında fibröz skar gelişimi, nodüler granüloamatöz, miyokardit veya arterit, amiloidoz ve RA tedavisinde kullanılan kardiyotoksik ajanlardır⁸⁶. Artmış fibroblastik aktivite ve kollajen birikimi sonucu miyokardiyal fibrozis gelişir ve ventriküller etkilenir. Miyokardiyal fibrozis ve inflamasyon otopsi çalışmalarında hastaların yaklaşık % 20'sinde saptanmıştır⁸⁷.

6. SONUÇ

Romatoid artrit hastalarında yapılan çalışmalar gösterdi ki; en sık ölüm sebebi kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığıdır. Ayrıca bu hastalarda kardiyak bozukluklar klinik olarak genellikle asemptomatik seyretmektedir. Bu nedenle RA hastalarında kardiyak tutulum varlığının ve kardiyovasküler hastalık risklerinin erken dönemlerde tanımlanması çok önemlidir.

Diyastolik disfonksiyon hem sistolik disfonksiyona gidişin erken bir göstergesi hem de kendisinin kalp yetersizliği kliniği oluşturabilmesi nedeniyle önemlidir. Biz yaptığımız çalışma sonucunda RA hastalarında normal sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek oranda diyastolik disfonksiyon varlığı tespit ettik. Bu bozukluğun RA hastalarında erken dönemde tanınması ve takibi, hastalığın ilerleyişini göstermesi ve kardiyak hasarla ilgili gerekli önlemlerin alınarak tedavi ile kontrol altına alınması açısından önemlidir.

Çalışmamız normal sağlıklı bireylere göre RA hastalarında artmış kardiyak hasarı göstermesi açısından ve bu konuyla ilgili önceki yapılan çalışmaların bulgularını desteklemesi açısından önemlidir. Bu konunun daha net aydınlatılabilmesi için daha fazla RA hastasını içeren büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÇALIŞMAMIZIN SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri tüm çalışmalarda olduğu gibi ekokardiyografi ile tespit edilen diyastolik disfonksiyonların kardiyak kateterizasyon ile teyit edilmemiş olmasıdır. İkinci olarak hastalarda iskemik kalp hastalığını dışlamak amacıyla rutin koroner anjiyografi yapılamadı bunun yerine iskemik kalp hastalığı düşündürecek yakınması olan hastalar efor testi ile değerlendirildi. Diğer bir neden olarak hasta sayısının nispeten az olması sayılabilir. Gerek bizim gerek diğer klinik çalışmaların en önemli kısıtlılıklarından biri de kardiyak tutulumun patolojik olarak gösterilemeyişidir.

8. ÖZET

Giriş: Biz çalışmamızda geleneksel Doppler ve yeni bir ekokardiyografik teknik olan doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemini kullanarak RA hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmamıza 46 RA hastası ve 31 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalık süresi 0 ile 12 yıl arasında idi (ortalama $4,2 \pm 4,3$ / yıl). Tüm hastalar ve kontrol grubu M-mode, 2-D, geleneksel Doppler ekokardiyografi ve DDG ile değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, RA grubu bazal klinik ve ekokardiyografik parametreler, sol atriyum çapı, sol ventrikül çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül duvar kalınlıkları her iki grupta benzerdi. Geleneksel Doppler mitral akım parametrelerinden, erken diyastolik akım hızı (E) ($p = 0,001$), geç diyastolik akım hızı (A) ($p = 0,03$) ve deselerasyon zamanı (DZ) ($p = < 0,001$) değerleri kontrol grubuna göre RA hastalarında daha yüksekti. Kontrol grubuna göre RA grubunda E/A oranı daha düşük bulundu ($p = < 0,001$). Doku Doppler görüntüleme parametrelerinden mitral anuler erken diyastolik hız dalgası (Em) kontrol grubuna göre RA grubunda daha düşük bulundu ($p = 0,01$). Mitral anuler geç diyastolik hız dalgası (Am) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA grubunda daha yüksek bulundu ($p = 0,007$).

Sonuç: Yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikte olan RA hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, RA hastalarında geleneksel Doppler ve doku Doppler parametrelerinin bozuk olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: romatoid artrit, diyastolik disfonksiyon, doppler ekokardiyografi

9. SUMMARY

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF THE LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Background and aim: The aim of this study was to evaluate LVDF in patients with RA, analyzing conventional Doppler and tissue Doppler echocardiographic imaging (TDI) which is a new echocardiographic application.

Method: Forty-six patients with RA and 31 healthy persons were included in this study. Duration of disease ranged from 0 to 12 years (mean $4,2 \pm 4,3$ / years). All patients and the control group were evaluated by M-mode, two-dimensional, conventional Doppler echocardiography and TDI.

Results: When compared with controls, the RA group showed that basal clinic and echocardiographic parameters, left atrial diameter, left ventricular diameters, left ventricular ejection fraction, left ventricular wall thicknesses of these two groups were similar. Among conventional Doppler transvalvular mitral flow parameters, early diastolic flow velocity (E) ($p = 0,001$), late diastolic flow velocity (A) ($p = 0,03$) and deceleration time (DT) ($p = < 0,001$) values were higher in patients with RA than that in the control group. E/A ratio was found to be lower in patients with RA than that in the control group ($p = < 0,001$). Mitral annular early diastolic velocity (Em), among TDI parameters, was found to be lower in patients with RA than that in the control group ($p = 0,01$). Mitral annular late diastolic velocity (Am) was found to be higher in RA patients compared with that in the control group ($p = 0,007$).

Conclusion: A comparison between age and sex of RA patients and healthy individuals revealed that left ventricular conventional Doppler and TDI parameters of RA patients were impaired.

Keywords: rheumatoid arthritis, diastolic dysfunction, doppler echocardiography

10. KAYNAKLAR

- 1. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed, Philadelphia, WB Saunders, 921-966, 2001.**
- 2. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. Thirteenth edition, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 979-992, 1997.**
- 3. Cutolo M, Serio B, Sulli A, Accardo S: Androgens in rheumatoid arthritis. In: Bjlesma JWJ, Lindan S, Van Der Barnes CG, (eds). Rheumatology highlights 1995. Rheumatol Eur 1995; 24(s-2): 211-214.**
- 4. Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 62: 807-811, 2003.**
- 5. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 63: 46-49, 2004.**
- 6. Kingley G, Panayi GS. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. Clin Exp Rheum 15: 3-14, 1997.**
- 7. Wolheim FA. Rheumatoid arthritis. Oxford Textbook of Rheumatology. Isenberg DA, ed, 1004-1019,1998.**
- 8. Gordon DA, Hastings DE, Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, 2003.**
- 9. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 967-1000, 2001.**
- 10. Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 10: 71;1088, 1997.**

11. Blackburn WD, Chatham WW Jr. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1089-1102, 1997.
12. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, et al. The non invasive assesment of left ventricular diastolic dysfunction with two dimensional and doppler echocardiogarpny. *J Am Soc Echocardiogr*. 10: 271-292;1997.
13. Kuecherer HF, Kusumoto F; Muhiudeen IA et al. Pulmonaey venous flow patterns by trans esophageal pulsed doppler echocardiography; relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function *Am. Heart journal* 1991;122:1693-93.
14. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics; influence of left ventricular relaxation and left atriyal pressure, circulationn 1986; 74; 187-189.
15. Rambaldi R, Poldermans D, Vletter WB, Bax JJ, Roelandt JR. Tissue Doppler imaging and the quantification of myocardial function. *Int J Card Imaging*. 1998 Aug;14(4):241-50; discussion 251-2.
16. Pakla P, Lange A, Fleming AD, et al. Differences in myocardial velocity gradients measured throughout teh cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patie nnts with left ventricular hypertrophy due to hypertension *J. Am Col. Card.*1997;30;760-768.
17. Brun P, Triboilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propogation during early filling is related to wall relaxation; a colr M mode doppler analysis *J Am Coll. of cardiology* 1992; 20:420-432.
18. Appleton CP, Hatle L, Popp RL. Relation of transmural velocity patterns to left ventricular diastolic dysfunction; new sights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Card*: 1988; 12;426-440.
19. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circ.*1995;92;1933-1939.
20. Courtois M, Kovasc SJ, Ludbrook PA, Transmitral pressure flow velocity relation; importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circ.*1988;78,661-667.
21. Thomas JD, Weyman AE, Echocardiordiographic doppler evaluation of left ventricular diastolic dysfunction; phsysics and physiology. *Circ.*1991;84;997-990.

22. Miyatake K, Okomoto M, Kinoshita N et al. Augmentation of left atrial contribution of left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac doppler flowmetry. *Am Coll. Card.* 1984;53;586-589.
23. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A, et al. Comparison of myocardial tissue doppler with conventional transmitral doppler in left ventricular hypertrophy. *J. Am Soc. Echo* 2000; 14;1153-1160.
24. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annular velocity by doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J. Am Coll. Card.* 1997; 30; 760-768.
25. Matsuda Y, Tomöa Y, Moritani K, et al. Assessment of left atrial function in patients with hypertensive heart disease. *Hypertension* 1986; (779-789).
26. Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, Tajik J, Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiography; Effect of different loading condition. *Circ.* 1990; 81;1488.
27. Appleton CP, Gonzales MS, Basnight MA. Relationship of left atrial pressure and pulmonary venous flow velocities. *J Am Soc. Echo*: 1994; 264;275.
28. Rossvoll O, Hatle LK, Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1787-1796.
29. Jensen JL, Williams FE, Beilby BJ, Johnson BL, Miller LK, Ginter TL, Tomaselli-Martin G, Appleton CP. Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997 Jan-Feb;10(1):60-6.
30. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Segmental isovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging: a new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J* 1996;17(suppl): P 3050.
31. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533.
32. Farias CA, Rogriguez L, Garci MJ, et al. Assessment of diastolic function by tissue doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-617.

33. Azevedo J, Torrecilla E, San Roman D, et al. Pulsed doppler tissue imaging in the functional study of arterial hypertension: the tissue pattern and its clinical significance in assessing the regional diastolic function of the ventricular myocardium. *Rev Port Cardiol* 1997;16: 75-79.
34. Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, et al. Non invasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 176-184.
35. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Diferetiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 108-114.
36. Jacques D, Pinsky MR, Harrigan P, Gorcsan III J. Influence of acute alterations in loading conditions on mitral anular diastolic velocities measured by tissue Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:43A.
37. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler *J AM Coll Cardiol* 2002; 37: 278-285.
38. Stugaard M, Smisteh DA, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early filling during acute myocardial ischemia: assessment by multigated color M-mode Doppler echocardiography. *Circulation* 1993;88: 2705.
39. Scalia GM, Melville RE, Burstow DJ, Clinical utility of color Doppler M-mode in the routine assessment of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1A-648 A.
40. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode doppler flow propogation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Soc. Echo.*2000;13;902-909.
41. Sattar N, McCarey WD, Capell H, et al. Explaining how " High-Grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957- 2963.
42. Mikuls T, Saag GK, Comorbidity in rheumatoid arthritis. In: O' Dell RJ, ed. *Rheum Dis Clin North Am.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 283-303, 2001.
43. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A., et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 112: 3337–3347. 2005.
44. James R.W. A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 44: 1052-1059. 2006.

45. Ohsuzu F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular diseases. *J. Atheroscler. Thromb.* 11: 313–321. 2004.
46. Park Y.B., Ahn C.W., Choi H.K., et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum.* 46: 1714–1719. 2002.
47. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989; 76: 71–7.
48. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412–20.
49. Little WC, Cheng CP. Diastolic dysfunction. *Cardiol Rev* 1998; 6: 231–9.
50. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H et al. Contribution of congestive heart failure and ischaemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 60–7.
51. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2010–19.
52. Maradit-Kremers H, Nicola P, Crowson CS et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 3 July 2006 [Epub ahead of print].
53. Bhatia GB, Sosin MD, Patel JV et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1169–74.
54. Boers M, Nurmohammed MT, Doelman CJ et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 842–45.
55. Del Rincon IM, O’Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 50: 3813–22.
56. Choi HK, Herná’n MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 259: 1173–7.
57. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor therapy and heart failure. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1040–50.
58. Chan AT, Manson JE, Albert CM et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:1578–87.

59. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1979; 8: 151–76.
60. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990; 69: 81–91.
61. Coblyn SJ, O'Gara TP. The heart in rheumatic disease. In: Hochberg CM, Silman JA, Smolen SJ, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2003: 305- 13.
62. Levy P, Corey R, Berger P et al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine* 2003;82: 385–91.
63. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with second line anti-rheumatic drugs; a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1996; 124: 699–707.
64. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies. *Braunwald's Heart disease*, 7th edn. Philadelphia: Saunders, 2005;1659–96.
65. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461–74.
66. van Albada-Kuipers GA, Bruyn JA, Westedt ML, Breedveld FC, Eulderink F. Coronary arteritis complicating rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45: 963–65.
67. Kuroda T, Tanabe N, Harada T et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 3: 1–8.
68. Slack D, Walker B. Acute congestive heart failure due to arteritis of rheumatoid arthritis. Early diagnosis by endomyocardial biopsy. *Angiology* 1986; 6: 477–81.
69. Scott DHI, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisone in treatment of systemic vasculitis. *Am J Med* 1984; 76: 377–84.
70. Evrengül H, Dursunoglu D, Cobankara V, Polat B, Sepeci D, Kabukçu S, Kaftan A, Semiz E, Kilic M. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004 Jul;24(4):198-202. Epub 2003 Sep 11.
71. Goldeli O, Dursun E, Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 447–50.
72. Cindas A, Gokce-Kutsal Y, Tokgozoglu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 2002; 31: 22–6.

73. Guler H, Seyfeli E, Sahin G, Duru M, Akgul F, Saglam H, Yalcin F. P wave dispersion in patients with rheumatoid arthritis: its relation with clinical and echocardiographic parameters. *Rheumatol Int.* 2007 Jul;27(9):813-8.
74. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Crit Care Clin.* 2002 Oct;18(4):841-54, ix. Review.
75. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):845-52. Review.
76. Dursunoğlu D, Evrengül E, Polat B ve ark. RA'lı hastalarda lipoprotein (a) ve lipidler: serum düzeyleri ve inflamasyonla ilişkisi. *MN-Kardiyoloji Dergisi* 2003;10(4):277-282.
77. Nas K., Çolpan L., Çevik R., Erdoğan F. Romatoid Artritli Hastalarda Kardiyak Mortaliteden Sorumlu Faktör Serum Lipid Profilindeki Değişimler midir? *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* Cilt:45 Sayı:3 Eylül 1999.
78. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Martín J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother.* 2006 Dec;60(10):673-7. Epub 2006 Oct 10. Review.
79. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 May;20(3):340-6.
80. Rexhepaj N, Bajraktari G, Berisha I, Beqiri A, Shatri F, Hima F, Elezi S, Ndrepepa G. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Int J Clin Pract.* 2006 Jun;60(6):683-8.
81. Wislowska M, Jaszczyk B, Kochmański M, Sypuła S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int.* 2007 Oct 24.
82. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Moreno R. Regional Left Ventricular Diastolic Dysfunction Evaluated by Pulsed-Tissue Doppler Echocardiography. *Echocardiography.* 1999 Jul;16(5):491-500.
83. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol.* 1997 Apr 1;79(7):921-8.
84. Arslan S, Bozkurt E, Sarı RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol.* 2006 May;25(3):294-9.
85. Birdane A, Korkmaz C, Ata N, Cavusoglu Y, Kasifoglu T, Dogan SM, Gorenek B, Goktekin O, Unalir A, Timuralp B. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left

- and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. Echocardiography. 2007 May;24(5):485-93.**
- 86. Okada T, Shiokawa Y. Cardiac lesions in collagen disease. Jpn Circ J. 1975 Apr;39(4):479-84.**
- 87. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2005 Mar;52(3):722-32.**

11. RESİMLEMELER

11.1. ŞEKİLLER

- 1. Şekil-1 RA'da sistemik tutulum.**
- 2. Şekil-2 Normal sol ventrikül doluş örneğinin geleneksel ve Doku Doppler görüntüsü.**
- 3. Şekil-3 Grade 1 diyastolik disfonksiyonun geleneksel ve Doku Doppler görüntüsü.**
- 4. Şekil-4 Grade 2 diyastolik disfonksiyonun geleneksel ve Doku Doppler görüntüsü.**
- 5. Şekil-5 Grade 3-4 diyastolik disfonksiyonun geleneksel ve Doku Doppler görüntüsü.**
- 6. Şekil-6 Normal pulmoner ven PW doppler ile sol atriyal doluş örneği.**
- 7. Şekil-7 RA'da kardiyovasküler hastalık gelişimindeki muhtemel mekanizmalar.**

12.2. TABLOLAR

- 1. Tablo-1 Normal ve aormal diyastolik fonksiyon evrelerinin diyastolik fonksiyon parametreleri ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi.**
- 2. Tablo-2 RA ve aterosklerozun patogeneğinde yer alan ortak risk faktörleri.**
- 3. Tablo-3 Romatoid kalp hastalığının otopsi, ekokardiyografik ve klinik olarak prevalansı.**
- 4. Tablo-4 Hastaların yaş, biyokimyasal ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması.**
- 5. Tablo-5 RA hastalarının hastalık aktivitesi göstergeleri ve hastalık süresi.**
- 6. Tablo-6 Aort, sol atriyum çapları ve sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması.**
- 7. Tablo-7 Her iki gruptaki sol ventrikül diyastolik disfonksiyon sıklığı.**
- 8. Tablo-8 Geleneksel sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.**
- 9. Tablo-9 Sol ventrikül Doku Doppler parametrelerinin karşılaştırılması.**