



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA  
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE  
ENDOTELYAL DİSFONKSİYON İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NERGİZ YILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

**AYDIN-2010**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA  
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE  
ENDOTELYAL DİSFONKSİYON İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NERGİZ YILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

**AYDIN-2010**

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
BİRİMİ TARAFINDAN DESTEKLENMİŞTİR**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum başta tez danışmanım Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Önder Karaoğlu olmak üzere Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Hadi YAŞA, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Engin Güney, Prof. Dr. Gürhan KADIKÖYLÜ, Doç. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç. Dr. Harun AKAR, Doç. Dr. Vahit YÜKSELEN, Doç. Dr. Nezih MEYDAN, Doç. Dr. Sabri BARUTÇA, Yrd. Doç. Dr. Mediha AYHAN, Yrd. Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Adil COŞKUN'a ,

Tez çalışmam süresince radyolojik değerlendirme konusunda yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. A. Kutsi Köseoğlu'na,

Tez çalışmamda serolojik değerlendirme konusunda yardımcı olan Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Çiğdem Yenisey'e,

Her zaman yanımda olan eşime ve her konuda destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme yürekten teşekkürlerimi sunuyorum.

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b>	i
<b>İÇİNDEKİLER</b>	ii
<b>TABLOLAR</b>	iii
<b>ŞEKİLLER</b>	iv
<b>KISALTMALAR</b>	v
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>2.1. ROMATOİD ARTRİT</b>	2
2.1.1 Tanım ve epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Klinik	5
2.1.5. Otoantikolarlar	11
<b>2.2. ROMATOİD ARTRİT VE ATEROSKLEROZ</b>	14
2.2.1. Asimetrik dimetilarjinin	17
2.2.2. Akım bağımlı dilatasyon	18
<b>2.3. TEDAVİ</b>	19
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	22
<b>4. BULGULAR</b>	25
<b>5. TARTIŞMA</b>	29
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	32
<b>7. ÖZET</b>	33
<b>8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)</b>	34
<b>9. KAYNAKLAR</b>	35

<b>TABLO DİZİMİ</b>		<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo I</b>	<b>1987 ARA Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri</b>	<b>6</b>
<b>Tablo II</b>	<b>Kötü prognostik faktörler</b>	<b>7</b>
<b>Tablo III</b>	<b>DAS 28 değerlendirme</b>	<b>22</b>
<b>Tablo IV</b>	<b>Romatoid artrit ve kontrol grubunda ADMA düzeyi</b>	<b>25</b>
<b>Tablo V</b>	<b>Romatoid artrit ve kontrol grubunda anti-CCP ölçümü</b>	<b>25</b>
<b>Tablo VI</b>	<b>Romatoid artrit ve kontrol grubunda FMD ölçümü</b>	<b>26</b>
<b>Tablo VII</b>	<b>Romatoid artrit ve kontrol grubunda RF ölçümü</b>	<b>26</b>
<b>Tablo VIII</b>	<b>ADMA düzeyi ile DAS28 arasındaki ilişki</b>	<b>26</b>
<b>Tablo IX</b>	<b>FMD ile DAS28 arasındaki ilişki</b>	<b>27</b>
<b>Tablo X</b>	<b>ADMA ile ilişkili faktörler</b>	<b>27</b>
<b>Tablo XI</b>	<b>FMD ile ilişkili faktörler</b>	<b>28</b>

## ŞEKİL DİZİMİ

Sayfa No

Şekil 1 Romatoid artritinin immünopatogenezi

5

Şekil 2 FMD ölçümü

18

## KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
KVH	Kardiyovasküler hastalık
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktör-alfa
IL	İnterlökin
ICAM	İnterselüler adezyon molekül
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekül
CRP	C-reaktif protein
FMD	Akım bağımlı dilatasyon (Flow mediated dilatation)
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
HLA	Human Lökosit Antijen
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
EBV	Ebstein Barr virüsü
HTLV	Human T hücre lenfotrofik virüs
IŞP	Isı Şok Proteinleri
RF	Romatoid faktör
Ig	İmmünglobulin
IFN	İnterferon
PG	Prostaglandin
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
ARA	Amerikan Romatizma Birliği
Anti- CCP	Anti-cyclic citrullinated peptide
MKF	Metakarpofalangeal
PIF	Proximal interfalangeal
MTF	Metatarsofalangeal
SGOT	Serum glutamik oxaloasetik transaminaz
ALP	Alkalen fosfataz
NSAII	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı

SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
GPI	Glukoz-6-fosfat izomeraz
APF	Anti-perinükleer faktör
AKA	Anti-keratin antikorlar
AFA	Anti-filagrin antikorlar
ELISA	Enzyme- linked immunosorbent assay
İMK	İntima media kalınlığı
NO	Nitrik oksit
PON	Paroksinaz
DMARD	Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar
MTX	Metotrexate
NOS	Nitrik oksit sentetaz
DDAH	Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
HES	Hassas eklem sayısı
ŞES	Şiş eklem sayısı
GSD	Genel sağlık durumu
GM-CSF	Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
TGF- $\beta$	Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$



## GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre inflamasyon ve proliferasyonu sonucu eklemdede destrüksiyon oluşması ile karakterize kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genel popülasyonun %1'ini etkileyen RA'da mortalite riski toplumun geneline göre ortalama 0,9-3 kat artmıştır. Bu mortalite riskinin %35-50'sini kardiyovasküler hastalıklar (KVH) oluşturmaktadır. Romatoid artrit miyokardit, perikardit, kapak hastalıkları yapmakla birlikte KVH'a bağlı ölümlerin öncelikli nedeni hastalık esnasında görülen hızlanmış koroner aterosklerozdur.

Romatoid artritte artmış KVH riskini sadece sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörleriyle açıklamak yeterli değildir. Artmış inflamatuvar aktivite ve otoimmün faktörler KVH için ek risk gelişiminde suçlanmaktadır.

Romatoid artritte inflamasyonunun meydana geldiği esas bölge olan sinoviyal dokudan sistemik dolaşıma sitokinler salınmaktadır. Bu sitokinlerden TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 adipoz doku, karaciğer, kasları etkileyerek insülin rezistansına, dislipidemiye sebep olur. Bunun sonucu vasküler endotelium disfonksiyona, ateroskleroza ve protrombotik olaylara neden olmaktadır. Ayrıca bunlar C-reaktif protein (CRP)'nin hepatik sentezini artırmaktadır. CRP, endotel hücrelerinde eksprese edilen ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin adezyon moleküllerini artırmakta ve bu olay da endotelial disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimine neden olabilmektedir. CRP genel popülasyonda ateroskleroza bağlı KVH prognostik faktör olarak da kullanılmaktadır (2).

Bizim çalışmamızda RA hastalarında endotelial disfonksiyonunun değerlendirilmesi amaçlanmış ve bu nedenle endotelial disfonksiyonunu gösterme konusunda kanıtlanmış non invaziv bir yöntem olan akım bağımlı dilatasyon (*Flow Mediated Dilatation-FMD*) ölçümü ile nitrik oksit inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeyini karşılaştırdık. Anti-CCP düzeyi ile endotelial disfonksiyon belirteçleri karşılaştırdık. Bu bulgular ışığında, RA'da endotelial disfonksiyonunun saptanmasında ADMA'nın değerini ve kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ROMATOİD ARTRİT

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

RA kronik poliartritle karakterize, etyolojisi bilinmeyen, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. RA, en sık görülen inflamatuvar artritlerden biridir ve prevalansı yaklaşık %1'dir. En karakteristik bulgusu periferik eklemleri simetrik olarak tutan inflamatuvar sinovittir. Sinovyal inflamasyon kırıkta harabiyetine, kemik erozyonuna ve eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açabilir. Bunların sonucunda eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve fonksiyon kaybı meydana gelebilir ve hastaların yaşam kalitesi azalır (3,4).

RA hemen hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekatlarda başlar. İnsidansı 60-64 yaş arası kadınlarda, 18-29 yaş arasına göre 6 kat daha fazladır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır. RA, kadınları erkeklere oranla yaklaşık 2,5 kat daha sık tutmaktadır (4,5).

#### 2.1.2 Etyoloji

Romatoid artrit etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, immünolojik bozukluklar, cinsiyet ve hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma gibi faktörler suçlanmaktadır (1).

**Genetik Faktörler:** RA'de hastalığa yatkınlık oluşturan genetik risk faktörlerinin önemli bir komponenti, kromozom 6p21 üzerindeki '*human leukocyte antigen*' (HLA) lokusu ile ilgilidir. Bununla beraber HLA ile RA arasındaki ilişkinin özellikleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Sınıf II major histokompatibilite kompleksi (MHC) alleli olan HLA-DR4 (DRB1 0401) ve ilişkili allellerin RA için temel genetik risk unsurları olduğu bilinmektedir. HLA-DR4'ün RA'ya katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine etkili olduğu iddia edilmiştir (4).

**Cinsiyet ve Hormonlar:** RA, kadınlarda yaklaşık 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyet farkının temeli bilinmemekte, fakat bağışıklık işlevleri üzerine hormonal etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hamilelikte RA'lı hastaların %75'inde iyileşme ve

remisyon gözlenir. Ancak hamilelik sonrası olguların %80-90'ında hastalık tekrar alevlenmektedir (1,6).

**Enfeksiyonlar:** Genetik olarak yatkın bir kişide bazı enfeksiyonların RA'nın başlamasını tetikleyebileceği düşünülmüştür (4). Romatoid artrit etyopatogenezinde en çok araştırılan viral ajan, Epstein Barr virüsüdür (EBV). Romatoid artritli hastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve anti-EBV antikor titreleri sağlıklılardan yüksektir. Yine bu hastaların EBV'ye karşı sitotoksik lenfosit yanıtları sağlıklılara göre azalmıştır. Bir diğer bulgu EBV'ye ait glikoprotein 110 adlı bir proteinle HLA DR4 antijenik bağlanma bölgesi arasında 5 aminoasitlik çapraz reaksiyondur (7). Etiyolojide suçlanan diğer virüsler arasında human T hücre lenfotropik virüs (HTLV) tip 1, hepatit B virüsü, rubella, parvovirüs B19 sayılabilir. Streptokoklar, difteroidler, mikoplazma ve mikobakteri ise etiyolojide suçlanan bakterilerdir (8).

**Isı Şok Proteinleri (IŞP):** Bu proteinler tüm hücreler tarafından strese yanıt olarak sentezlenirler ve intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırarak ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korurlar. Bakteriyel ile insan IŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler vardır ve bu benzerlik çapraz reaksiyona neden olabilir. İnflamatuar artritlerde sinovyal hücrelerin oluşturduğu IŞP, T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmiştir (9).

**Romatoid Faktör (RF):** Romatoid faktör, IgG molekülünün Fc fragmanına karşı oluşan genelde IgM tipinde antikorlardır. Standart laboratuvar testlerinde sağlıklı bireylerde serumda %5-10 oranında pozitif saptanabilir. RF hastalığın başlangıç döneminde %70 pozitifdir, ancak spesifitesi düşüktür. Başlangıçtan itibaren varolan yüksek titrede RF pozitifliği ağır klinik seyir göstergesidir. Ancak etiyolojide primer rolü olduğunu söylemek zordur. Romatoid faktörü kodlayan genler hakkında araştırmalar yapılmaktadır ve bu genlerin MHC'ye ilaveten RA' e yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (1,10).

### 2.1.3.Patogenez

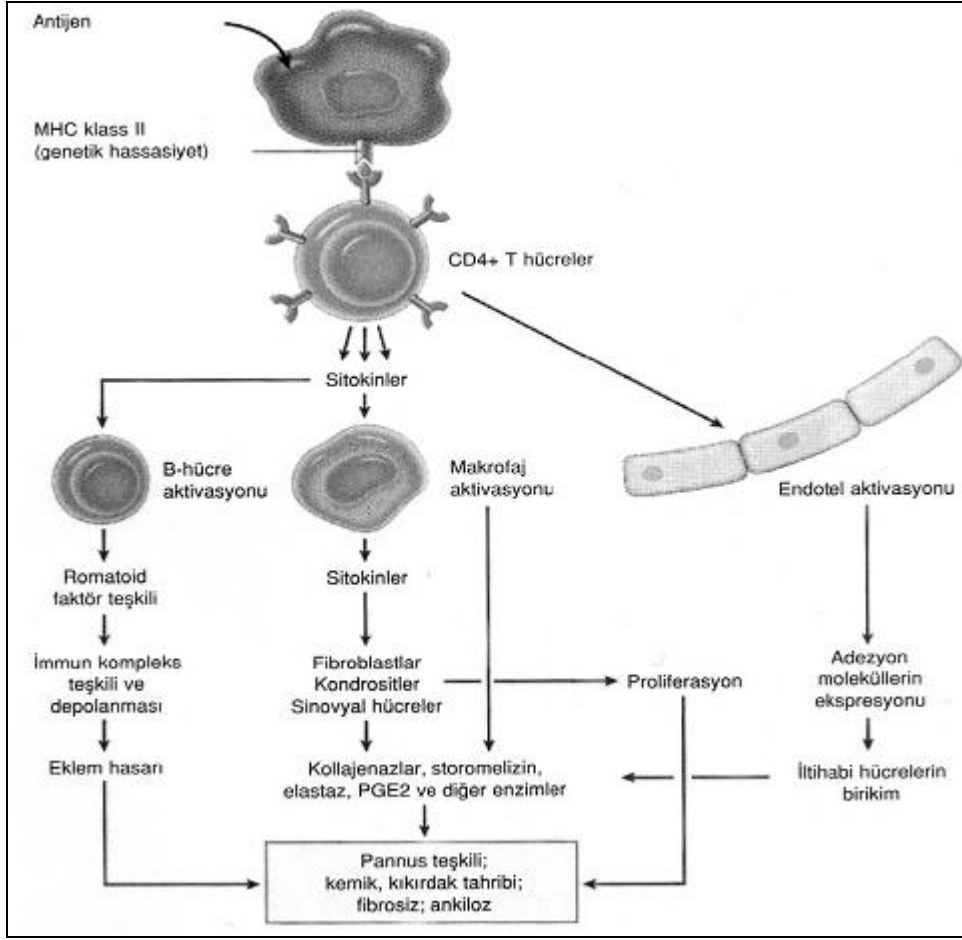
RA patogenezinde humoral ve hücrel immünite mekanizmaları birlikte rol oynar. Tutulan eklemlerde histolojik olarak;

- Sinovyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu,
- Sinovyumda CD4+ T hücreler, plazma hücreleri ve makrofajlardan meydana gelen yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu (sıklıkla lenfoid foliküller yapar),

- Anjiogenez nedeni ile artmış vaskülarite,
- Sinovyal yüzeyde ve eklem mesafesinde nötrofiller ve organize fibrin kümeleri,
- Alttaaki kemikte sinovyaya penetre olmaya ve kemik erozyonuna yol açmış osteoklast aktivitesi ile karakterli kronik sinovit görülür (11).

Hastalığı başlatan antijen, sinovyal membrandaki makrofajlar, fibroblastlar, dentritik hücreler ve endotelial hücreler gibi antijen sunan hücrelerde MHC sınıf II molekülü ile birleştirilerek hücre yüzeyine gönderilir. Antijen sunan hücrelerin hücre yüzeyindeki MHC sınıf II molekülüne bağlı antijen, CD4+T lenfositlere sunulur. CD4+T lenfositlerin aktivasyonu ile immün cevap başlar. Aktive olan bu hücreler interferon (IFN)- $\gamma$  ve interlökin (IL)-2 gibi sitokinler salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. Makrofajlardan IL-1 ve TNF $\alpha$  salgılanır. İnterferon- $\gamma$  ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. Sınıf II MHC ve Fc reseptörleri eksprese etmeye başlarlar (8).

CD4+T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler aktive olarak plazma hücrelerine dönüşürler. RF ve benzeri antikörleri salgılayarak doku ve eklem hasarında rolü olan immünkomplekslerin oluşmasına neden olurlar. Aynı zamanda aktive makrofajlardan salınan maddeler fibroblast, kondrosit ve sinovyal hücreleri etkileyerek pannus oluşumunda etkili kollajenaz, elastaz, stromelizin, prostaglandin (PGE2) ve bazı enzimlerin salınımına sebep olurlar. Aktive endotelial hücrelerin eksprese ettiği adezyon molekülleri inflamatuvar hücrelerin bölgeye toplanmasını artırır. RF ve benzeri immünglobulinler kompleman sistemini uyarabilmekte bu da inflamasyonu daha fazla artırmaktadır. Bütün bu olayların sonucunda pannus oluşumu meydana gelir. Sonrasında kıkırdak ve kemik tahribi gelişmesi sonucu ankiloz oluşur (Şekil -1 ) (11-14).



Şekil 1. Romatoid artrit immünopatogenezi.

#### 2.1.4. Klinik

Romatoid artrit kronik bir poliartritir. Başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastaların üçte ikisinde başlangıç sinsidir. Halsizlik, iştahsızlık, güçsüzlük, kilo kaybı vardır. Belirgin sinovit belirtileri ortaya çıkana kadar birkaç eklemden ve kas sisteminde ağrı oluşur. Bu dönem haftalar veya aylar boyunca sürebilir ve tanıyı güçleştirebilir. Belirtiler özellikle eller, el bilekleri, dizler ve ayaklar olmak üzere birkaç eklemden simetrik tutulumla beraber, ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu ortaya çıkar. Hastaların %10 kadarında ise ateş, lenfadenopati ve splenomegali ile beraber poliartiküler akut bir başlangıç vardır. Başlangıçta tek veya az sayıda eklemi tutan şekli ise daha çok genç kadınlarda görülür ve genellikle RF negatiftir (3,4).

Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ARA) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir (1) (Tablo I).

**Tablo I. 1987 ARA Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri**

1- Sabah tutukluğu
2- 3 veya daha fazla eklemdede artrit
3- El eklemlerinde artrit
4- Simetrik artrit
5- Romatoid nodül varlığı
6- Hasta serumunda romatoid faktör pozitifliği
7- Radyolojik değişiklikler

\*İlk dört kriter en az 6 hafta süreyle devam etmelidir.

\*\*RA tanısı için 4 veya daha fazla kriterin olması gerekmektedir.

Romatoid artrit klinik aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır (15).

**Erken Hastalık:** Klinik olarak eklem harabiyeti henüz yoktur. Radyolojik olarak kemik ve kıkırdak yıkımı görülmez. Hastalığı bu evrede yakalamak çok önemlidir. Çünkü erken evrede inflamasyon yoğundur. Bu evrede yakalanarak agresif tedavi başlanabilen hastalarda remisyon oranları daha yüksektir. Kemik erozyonu oluşum hızı fazladır, daha sonra platoya ulaşır. Yine bu dönemde remisyon daha çok oluşur. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, diğerlerinde ise ilerlemeye devam eder. Bu evrede bazı parametrelerin varlığı prognozun iyi olmadığını gösterir (15,16) (Tablo II).

**İlerleyici Hastalık:** Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta destrüksiyon ve ankiloz gelişir (15).

**Geç Hastalık:** Eklem hasarının olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır (15).

**Tablo II. Kötü prognostik faktörler**

1. Kontrol edilemeyen inatçı poliartrit
2. Yüksek titrede RF pozitifliği
3. Anti-CCP varlığı
4. İmmün kompleks varlığı
5. Eklem dışı bulguların varlığı
6. HLA- DR4 ve HLA- DR\*B1
7. Kadın cinsiyet
8. İleri yaş
9. Sinsi başlangıç
10. Fonksiyonel kapasitede ciddi kısıtlanma

### **Eklem bulguları**

Başlangıçta eklemlerde hafif ağrı, şişlik ve hassasiyet olur. En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemler gelir (%70-90). Diz, dirsek ve metatarsfalangeal (MTF) eklemler %60 oranında tutulur. Etkilenen eklemlerde hareket ile artan ağrı, şişlik, hassasiyet olur ve tutukluk sıktır.

RA en zengin ve karakteristik özelliğini el ve el bileği eklemlerinde gösterir. Bilek ekleminin sinoviti RA'nın değişmez bir özelliğidir. Hareket kısıtlılığına, deformiteye ve median sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. MKF ve PIF eklemleri, distal interfalangeal (DİF) eklemlere göre daha sık tutulur. Kıkırdak ve kemik dokudaki inflamasyona sekonder yıkım, tendonlardaki gevşeme ve yırtılmalar el deformitelerinin gelişmesine katkıda bulunur. Ulnar deviasyon, çekiç parmak, pençe parmak, düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi meydana gelen başlıca deformitelerdir. RA'da dorsal ve lomber vertebraların ve sakroiliak eklemlerin tutulması olağan değildir. Dirsekler sık tutulan ve romatoid nodüllerin en çok görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu Baker kisti oluşur (17,18).

Omuz eklemi sık tutulan eklemlerdendir. Eklem hareketinin kaybı aktif artrit gelişiminin bir bulgusudur. Hastalar, ağrıları nedeniyle eklem hareketlerini azalttığından kolayca donuk omuz (frozen shoulder) sendromu gelişebilir (18).

Temporomandibuler eklem erken dönemde tutulabilir. Temporomandibuler eklem tutulumunun simetrik el eklem tutulumu ve beraber olması öncelikle RA' yı düşündürür (19).

Ayak bileği eklemi tutulumunda eklemler oldukça stabil olduğundan genellikle büyük bir fonksiyon bozukluğu oluşturmaz. MTF eklem tutulumu sıktır. Metatars başlarının plantar subluksasyonu sonucu PIF eklemlerde tetik parmak oluşur. Tersine PIF eklemler dorsal yönde protrüze olurlarsa çekiç parmak deformitesi gelişir. Hallus valgus deformitesi sıktır, hallus varus deformitesi de görülebilir (18).

### **Eklem Dışı Bulgular**

Romatooid artrit, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır Romatooid artritin eklem dışı bulguları, genellikle şiddetli aktif eklem hastalığı olan ve RF (+) olgularda daha sık görülür (18).

Romatooid nodüller, RA' lı bireylerin %20-30' unda, genellikle basınca maruz kalan yerlerde ve eklemlerin extansör yüzeylelerinde görülür. Subkutan nodüller seropozitif hastalarda sık görülürken, seronegatif olanlarda daha nadirdir. Bu nodüller hastalığın aktivitesini gösterir ve ağır olgularda daha sıktır. Nodüller daha çok dirsek ekstensör yüzü, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşıl tendonu üzerinde yer alır. Hastalığın seyirini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür, hatta kaybolabilirler. Romatooid artrit ayrıca palmar eritem yaygındır, nadir olarak Raynaud fenomeni gelişir. Tırnak yatağı kapillerlerinde splinter hemorajiler görülebilir (18,20).

Romatooid artritte kasların etkilenmesi daha çok tutulan eklemlere yakın kaslarda atrofi şeklindedir ve en çok interosseöz kaslarda ve kuadriseps kasında olur. İnflamasyonlu eklem komşu kemikte ve inflamasyonlu eklemlere uzak kemikte sitokinlerin etkisiyle periartiküler osteoporoz ve kistik değişiklikler görülebilir (21).

RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Bu tür nöropatiler, hastalığın süresi veya aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddetiyle ilgilidir. En sık median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseöz dalı tutulur. Subaksiyal servikal vertebra tutulumu ile subluksasyon, spondilodiskit ve apofizyal eklem değişiklikleri meydana gelerek ağrı ve nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (22).

En sık göz tutulum şekli, hastaların %10-35' inde görülen keratokonjonktivitis sikkadır. Semptomların şiddeti artrit ile uyumlu değildir. Bu bulgu RA veya diğer bağ doku hastalıkları ile birlikte görüldüğünde, sekonder Sjögren sendromu düşünülmelidir. Hastalık



şiddeti ile ilişki göstermez ve tedavisi semptomatiktir. Bir diğer tutulum episklerittir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Daha nadir görülen sklerit nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir (18,23).

RA'da hemotolojik bulgular olabilir. Tutulumun en sık bulgularından biri olan anemi genellikle normokrom, normositerdir. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direkt etki ederek RA'da anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Trombositoz aktif RA'da sık görülür. Trombositozun derecesi aktif sinoviti olan eklem sayısı ile ilişkilidir. Ancak trombositoz, trombotik olaylarda artışa yol açmaz. Trombositopeni RA'da nadir görülür ve genellikle ilaçlara ya da lökopeni özellikle nötropeni ve splenomegali ile birliktelik gösteren Felty sendromuna bağlıdır (22,24). Romatoid artritte eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artış gösterir ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. Anemi, eritrosit yapısındaki değişiklikler, immünglobulinler ESH değerini değiştirebilirler. Plazma proteinlerinden fibrinojen,  $\alpha$ 1-globulin ve  $\alpha$ 2-globulinin arttığı durumlar, eritrositlerde agregasyona ve rulo formasyonuna neden olarak ESH'yi arttırırlar. Fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle ESH, aktif inflamasyon geriledikten sonra da yüksek seyredebilir. Bu nedenle ESH'ye ek olarak C-reaktif protein (CRP) de bakılmalıdır. Hastalık aktivitesini belirlemede CRP' nin ESH' den daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir. Aktiviteyi belirleyen en uygun indikatör olmasının yanısıra inatçı yüksek seviyelerde seyretmesi eklem yıkımına ve eroziv hastalığa işaret eder. Bu da daha erken ve agresif tedavinin başlatılmasını zorunlu kılar (25,26,27).

Gastrointestinal bulgular, vaskülariteye bağlı iskemik komplikasyonlar şeklinde görülebilir. Kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAII) bağlı gastrik ve peptik ülser görülebilir. Aktif RA, karaciğer enzimlerinin özellikle alkalen fosfatazın (ALP) yükselmesine neden olabilir. İnflamasyonun kontrol altına alınmasıyla enzim yükseklikleri normale döner. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı gelişebilen enzim yüksekliği ilaç kesilince normale döner, nadiren ciddi karaciğer yetmezliğine neden olurlar (18).

Romatoid artritte renal tutulum seyrek olmakla birlikte membranöz nefropati, glomerulonefrit, vaskülit ve amiloidoz görülebilir. RA'da görülen amiloidoz amiloid A

tipindedir. RA' de sekonder amiloidozun önemli bir özelliği, primer amiloidozun aksine sinoviyal tutulum yapmamasıdır. Ayrıca RA'da kullanılan altın tuzları, D- penisilamin ve NSAII gibi ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar sık olarak gelişmektedir (18,28,29).

Romatoid artrit sistemik vaskülit nadir görülür. Daha çok ekstremitelerin ve periferik sinirlerin küçük ya da orta çaplı arterlerinin inflamasyonu söz konusudur. Bazen organ vaskülitleri de olabilir. Vaskülitli hastaların büyük çoğunluğunda HLA DR4 pozitifliği vardır (30).

### **Solunum Sistemi**

RA'da akciğer tutulumu sıktır ve buna rağmen klinik bulgular sılıktır. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir. Plevral tutulum en sık görülen tutulumlardan biridir ve genellikle asemptomatiktir. Otopsi çalışmalarında hastaların %50'sinde pleural tutulum olduğu rapor edilmiştir (31).

Parankimal pulmoner nodüller, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif hastalarda görülür ve genellikle asemptomatiktir. Periferik yerleşimlidirler ve çapları 1 cm'den 6-8 cm'ye kadar değişir. Kavite gelişebilir, pleural efüzyona ve bronkoplevral fistüle neden olabilirler. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller çoğunlukla geriler (22).

Romatid artrit parankimal tutulum için en klasik örnek diffüz interstisyel fibrozistir. En yaygın bulgu, akciğer grafisinde bilateral baziller interstisyel tutulumdur ve genellikle asimetriktir. Kliniği idiyopatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalar ile sigara içen hastalarda daha sık görülür (31,32,33).

### **Kardiyak Tutulum**

RA'daki kalp tutulumu değişik şekillerde olmakla birlikte, genellikle klinik olarak belirgin kalp hastalığına yol açmaz. RA'da görülen kardiyak tutulum şekilleri; perikardit, miyokardit, koroner arterit, iletim sistemi tutulumu, kalp kapak tutulumu, aortit ve konjestif kalp yetmezliğidir (34).

Perikard tutulumu RA'da en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir ve ilk olarak 1881 yılında Charcot tarafından tanımlanmıştır. Genellikle klinik olarak sessizdir ve çoğu serilerde RA hastalarındaki insidansı %10'dan az bulunmuştur. Otopsi çalışmalarında ise %50'ye varan oranlarda rastlanır. Seropozitif, subkutan nodülü olan RA hastalarında daha sık

görlür. Perikardit sonucunda, kalp tamponadı ve konstrüktif perikardit olabilir. Klinik olarak nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntı ile kendini gösterir. Elektrokardiyografide tipik bulgusu yoktur, telekardiyografide kardiyomegali ve/veya plevral efüzyon görülebilir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla perikardit de geriler. Hafif semptomatik hastalar genellikle NSAİ ilaçlara cevap verirler, daha ağır olgularda ise kortikosteroidler kullanılır. RA'ya bağı perikard hastalığı özellikle yaşlı hastalarda yaşam süresini kısaltır (35).

RA'daki miyokard ve endokard tutulumu genellikle, vaskülit ve nodül oluşumuna bağıdır. Otopsi çalışmalarında RA'lı hastaların %20'sinde miyokardiyal inflamasyon ve miyokardiyal fibrozis saptanmıştır. Genellikle klinik olarak sesssizdir. Son derece nadir olmasına rağmen aritmiler, tam kalp bloğu dahil ileti bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Ekokardiyografik incelemelerde %30'a varan oranlarda kapak tutulumu bildirilmiştir. Kapak tutulumları sıklık sırasına göre mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapak olarak gözlenmiştir. Tutulum genellikle mitral ve aort yetmezliği şeklindedir, darlık nadir görölür. Ciddi kapak disfonksiyonu RA hastalarında nadir görölür (36,37).

### **2.1.5. Romatoid Artrit Otoantikoları**

Romatoid artritte tespit edilen antikolar RA ile ilişkili ve RA'ya spesifik olmak üzere ikiye ayrılır.

#### **1. Romatoid Artrit İlişkili Otoantikolar**

##### ***Romatoid Faktör***

Romatoid faktör, IgG molekülünün Fc parçasına karşı gelişen antikolarlardır. RF IgE, IgM, IgA ve IgG sınıfından olabilir. En sık görüleni IgM'dir ve RA hastalarının % 60–80'ninde bulunur. Şiddetli eklem inflamasyonu olan olgularda anlamlı derecede sık görölmesine rağmen RF'nin RA semptomları ile doğrudan ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. RF, RA'ya spesifik değildir ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik romatizmal hastalıklar, çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kriyoglobulinemi, parazitik hastalıklar ve hatta sağlıklı kişilerde de bulunabilmektedir (38). Amerikan Romatizma Birliği tarafından 1987 yılında RA'nın laboratuvar kriterlerine dahil edilmiştir (39). Romatoid artrite spesifik olmamasına rağmen RF pozitifliği, RA'nın prognozunun belirlenmesinde önemli bir belirteçtir. Romatoid faktör varlığı daha aktif hastalıkla ve kemik erozyonlarının gelişmesi ile ilişkilidir (38, 40,41).

### ***Anti-RA 33***

Hassfeld ve arkadaşları (42), RA hastalarının serumlarında immunoblot yöntemiyle 33 kDa ağırlığında bir antijeni bulmuşlardır. RA33 olarak tanımlanan bu antijen, RA hastalarının serumlarında %36, normal insan serumlarında %1 oranında tespit edilmiştir. RA33, erken artrit için tanı yöntemi olarak önerilebilir. Ancak RA33 antikoruna/A2 proteini yalnızca romatoid artritli hastalarda bulunmaz. SLE'nin %25'inde ve mikst konnektif doku hastalarının serumlarında %40-60'da bulunabilir (43,44).

### ***Antikalpastatin***

Kalpainler kalsiyum bağımlı nötral sistein proteinazlarıdır. İnflamasyon gelişmiş sinoviyumda ekstraselüler kalpain seviyelerinde artış rapor edilmiştir. Sinovyal hücrelerden salınan kalpainler RA'daki kartilaj yıkımında rol oynayabilir (45). Kalpastatin kalpainlerin doğal inhibitörüdür. RA'da hasta serumlarının %45'inde kalpastatine karşı antikorlar bulunmuştur. Ancak SLE'de, miyozitlerde ve sistemik sklerozda da kalpastatine karşı antikorlar bulunduğu gözlenmiştir. Kalpastatine karşı oluşan antikorlar, kartilaj hasarına yol açan ve hastalığın ciddiyetine katkıda bulunan artmış kalpastin aktivitesini göstermektedir (46).

## **2. Romatoid Artrit İçin Spesifik Otoantikorlar**

### ***Sa protein***

Sa proteini yüksek spesifiteye sahiptir. RA'lı hastaların %40'ında saptanan bir antikordur. Bu antikorların sensitivitesi (%23) düşük olsa da hastalığın erken evrelerinde saptanabilirler. Sa 48-50 kDa ağırlığında bir proteindir ve vimentin proteinin orta filamentlerinin sitrüllinlenmesinden oluşmaktadır (hücre kültürlerinde, vimentin normal olarak sitrülline değildir) (47).

### ***Ağır zincir bağlayıcı protein***

P68 proteinine karşı gelişen antikorlardır. Son zamanlarda ağır zincir bağlayan bir protein olarak tanımlanmıştır. Romatoid artritli hastalarının %64'ünde bulunur ve hastalık için yüksek spesifite gösterir. Normal dokularla karşılaştırıldığında RA'lı sinovyal dokulardan daha fazla salınmaktadır (47).

### ***Glukoz 6 fosfat izomeraz***

Glukoz-6-fosfat izomeraz (GPI) enziminin, RA için yeni bir otoantikor olduğu son zamanlarda tanımlanmıştır. Bu antikorlar romatoid artritli hastaların %64'ünde tespit edilirken, sağlıklı bireylerde görülmez. Anti-GPI antikorları, T hücre reseptör-transjenik

farelerde de bulunur. Fare modelinde GPI, B ve T hücreleri için otoantijen işlevi görmektedir. Anti-GPI' nın pasif transferi sağlıklı hayvanlarda artrite neden olmaktadır. Anti-GPI titresi, RA sinovyal sıvıda daha yüksektir (48).

#### ***Anti-sitruline protein antikorları***

Bu grup içinde yer alan antikorlar ;

- Antiperinükleer faktör (APF)
- Antikeratin antikorlar (AKA)
- Antifilaggrin antikorlar (AFA)
- Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti- CCP)

Diferansiye olan bukkal mukoza hücrelerinin sitoplazmasındaki keratohiyalin granüllerde bulunan bir protein bileşenine karşı gelişen, spesifitesi yüksek bir RA antikör sistemi tanımlanmıştır. Bukkal mukoza antijeni, perinükleer faktör olarak bahsedilmekte ve buna karşı gelişen antikörler de antiperinükleer faktör olarak (APF) isimlendirilmiştir. Sensitivitesi %49-91 ve spesifitesi %73-99 arasında değişmektedir. APF testi çeşitli uygulama elverişsizlikleri nedeniyle popüler hale gelememiştir. Perinükleer faktör içerecek kadar diferansiye olabilmiş bukkal mukoza hücresi elde edilebilmesi güçlüğü ve antikör aktivitesinin yalnızca indirekt immunfloresan tekniği ile ölçülebilmesi ölçüm zorlukları oluşturmuştur.

1979 yılında stratum korneumun keratinize epiteline karşı antikeratin antikörler (AKA) tanımlanmıştır (49). Birçok çalışma APF ve AKA antikörlerinin hedefinin benzer antijen olan epitelyal filaggrin proteini olduğu gösterilmiştir. Filaggrin, epitelyal hücrelerin sitoskeletal yapılarının organizasyonunda bulunur (50).

İmmunoblot yöntemi ve ELISA kullanılarak filaggrine karşı antikörlerin (AFA) saptanabilmesi için insan derisinden filaggrin purifiye antijen geliştirilmiştir (51). Vincent ve arkadaşları, %99 spesifite ile RA serumlarının %41' inde AFA saptamışlardır (52).

Son zamanlarda tanımlanan anti-cyclic citrullinated peptid (anti-CCP) testi yüksek %98 spesifiteye ve %82 sensitiviteye sahiptir. Eroziv ve noneroziv RA arasında yüksek ayırıcılık gücüne sahip ve iyi bir prognostik belirteç olarak görülmektedir. Anti-CCP antikörleri pozitif RA hastalarında, anti-CCP negatif olanlara göre daha fazla radyolojik hasar meydana gelmektedir. SLE, psöriatik artrit ve sjögren sendromu gibi hastalıklarda da anti-CCP antikörleri düşük oranda pozitif olsa da, bu hastalıklardan ayırt etmede işe yaramamaktadır (53-56).

Birinci jenerasyon anti-CCP, RA ile ilişkili otoantikörler olarak tanımlanmıştır (anti-CCP1). İkinci jenerasyon anti-CCP (anti-CCP2), ELISA substrat optimalizasyonu ile anti-CCP1' den geliştirilmiştir ve daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu için günümüzde daha sık olarak kullanılmaktadır. RF negatif hastalarda Anti- CCP2 çok önemli tanısal etkiye sahiptir. RA hastalarında, radyolojik hasar tespit edilmesinde, Anti-CCP2, RF' den daha üstündür (57,58).

## **2.2. ROMATOİD ARTRİT VE ATEROSKLEROZ**

RA tek başına kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda RA hastalarının sağlıklı kişilere göre KVH riski yaklaşık 2 kat artmıştır. Genel popülasyonda KVH oluşumunda inflamasyonun önemli bir rol oynadığı anlaşılınca RA hastalarında mevcut inflamasyon merak uyandırmış ve bu konu üzerinde çalışmalar yapılmıştır (59).

Van Doornum ve ark.'nın yaptığı 21 çalışmanın 17'sinde RA hastalarında mortalitenin arttığı ve 3 ile 18 yıl arasında yaşam süresinin kısaldığı gözlemlenmiştir (60). Yapılan çalışmalar RA hastalarında artmış inflamasyonunun KVS riskini arttırdığını, kadın ve erkekte eşit riske sahip olduğunu göstermiştir. Karotis intima media kalınlığı (İMK), CRP düzeyi yüksek olanlarda artmış olarak tespit edilmiştir. ekstraartiküler hastalığın olması ve inflame eklem sayısı ile KVH riskini arttırabileceği bulunmuştur (59).

Endotel disfonksiyonu, nitrik oksit (NO) üretiminde azalma veya yıkımının artması sonucu endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca endotel disfonksiyonunda, hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve anti-koagülan özelliği de kaybolmaktadır. Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO'tir. NO, L-argininden sentez edilerek endotelden salınan, suda çözünebilen, çeşitli renal ve ekstrarenal etkileri bulunan, vasküler düz kas tonusunu azaltarak vazodilatasyona yol açan bir maddedir. NO, membranları kolayca geçebilme özelliği olan, oldukça lipofilik bir moleküldür. NO sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-arginin NO'e dönüşür (61).

Nitrik oksitin başlıca fonksiyonları şunlardır;

1. Trombosit agregasyonu, adezyonu ve aktivasyonunu inhibe eder.
2. Vasküler ya da vasküler olmayan düz kasların gevşemesini sağlar. Böylece sistemik kan basıncının ve kan akışının düzenlenmesinde rol oynar.

3. Peroksit radikali (RO<sub>2</sub>.)' ni yakalayabilmesi nedeniyle güçlü bir lipid peroksidasyonu inhibitörüdür.

4. Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonu ve migrasyonunu önler. Lenfosit aktivasyonunu indirgeyerek, kronik ve akut inflamatuvar reaksiyonları düzenler (62,63).

NO eksikliği endotel disfonksiyonuna yol açarak, kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlamaktadır (64,65).

Endotelial disfonksiyon aterosklerozun başlangıcı ve KVH belirleyicisi olarak kabul edilir. RA hastalarında endotelial disfonksiyonu göstermek için nabız basıncı analizi, venöz pletisimiyografi ve FMD ile birçok çalışma yapılmıştır. Endotelial disfonksiyonun sistemik inflamatuvar sitokinlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (60). Vaudo ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalık aktivitesi düşük, orta yaşlı RA hastalarda endotelial disfonksiyonun CRP düzeyi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (66).

Sinovyal dokudan salınan sitokinler adipoz dokuyu, kasları, karaciğer ve vasküler endoteliumu etkiler. Bunun sonucu olarak lipid düzeylerinde değişiklikler ve insülin direnci olur. İnflamasyon, lipoproteinlerin rutin testlerde saptanmayacak şekilde aterojenitesini artırır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yoğunluğu ve büyüklüğünü daha aterojenik olacak şekilde modifiye eder. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün temizlenmesine ve anti-oksidan aktivitesinin azalmasına neden olur. Romatoid artritte trigliserid, LDL, HDL düzeyleri normal olmasına rağmen KVH riskini 3 kat artıran düşük yoğunluklu LDL düzeyi artmaktadır. HDL ile birliktelik gösteren ve okside lipidleri yok ederek KVH riskini azalttığı düşünülen paroksinaz (PON) enziminin RA hastalarında %29 oranında azaldığı bulunmuştur. PON aktivitesinin CRP seviyesi ile ters orantılı ilişkisinin olması, enzimin aktivitesinin inflamasyon tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın aterogenez için önemli bir basamak olan LDL oksidasyonunu arttırdığı ve kaslara glukoz alımını inhibe ederek, adipoz dokuda lipolizi artırarak insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda RA'da homosistein düzeyinin arttığı bunun da KVH'yı arttırdığı düşünülmektedir (67).

Yapılan çalışmalardan çıkan bilgiler RA'da sistemik inflamatuvar yanıtın baskılanmasının KVH riskini azalttığı yönündedir. Choi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, metotreksat (MTX) ile tedavi edilen RA hastalarında mortalite %60 azalırken, KVH'a bağlı mortalite %70 oranında azalmaktadır (68). MTX ve hastalığı modifiye edici diğer ilaçların

(DMARD) KVH'a neden olan sistemik inflamasyonu baskılayarak riski azalttığı düşünülmektedir. RA'da TNF $\alpha$  blokerlerinin ve kortikosteroid tedavisinin endotelial disfonksiyonu geriletğine dair çalışmalar mevcuttur. Fakat TNF $\alpha$  blokerlerinin kalp yetmezliği olan hastalarda toksik etkisi mevcuttur. Yapılan diğer bir çalışmada 10 yıl ve üzerinde geleneksel risk faktörleriyle takip edilen kişilerin KVH riski yaklaşık %10 iken RA hastalarında bu risk %20 olarak tespit edilmiştir (59).

Romatoid artrit tedavisinin KVH riskini azaltması açısından geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte magnetik rezonans ve yeni bir görüntüleme metodu olan intravenöz ultrasound gibi yöntemlerle ateroskleroz açısından tarama yapılırsa RA ve KVH hakkında önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir (59).

Romatoid artrit hastalarının KVH açısından Thao Pham ve ark.'nın önerileri;

- RA hastalarında, mortalite ve morbiditeden sorumlu olan KVH açısından dikkatli olunulması,
- RA'nın, KVH yönünden bağımsız risk faktörü olabileceği ve devamlı inflamasyonunun ek risk faktörü oluşturabildiği,
- KVH için modifiye edilebilecek risk faktörleri değerlendirilip, uygun tedavi edilmesi,
- RA hastalarında KVH riskini azaltmak için kullanılan kortikosteroid tedavisinin mümkün olan en az efektif dozda kullanılması,
- RA hastalarında metotreksat kullanımının KVH mortaliteyi azaltabileceği,
- RA ve şiddetli kalp yetmezliği hastalarında TNF $\alpha$  antagonisti kullanmak kontrendikedir. TNF $\alpha$  antagonisti hafif kalp yetmezliği olanlarda klinik durumu kötüleştirmeyeceği ve KVH mortalite açısından koruyabileceği,
- KVH açısından bir risk faktörü olarak görülen RA'da LDL kolesterol takibinin diabetes mellitus ve hipertansiyon hastalarındaki gibi olması,
- Diyet tedavisine rağmen kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda statin tedavisi kullanılması,
- Primer korunma için aspirin tedavisi endikasyonunun olmaması şeklindedir (69).



### 2.2.1. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), asimetrik metillenen protein ürünüdür. Enzimle proteinlerdeki arjininlerin metillenmesi sonucu oluşurlar ve endojen olarak nitrik oksit sentetaz inhibisyonu yaparlar. İnsan kan ve idrarında bulunan bir endojen moleküldür. İnsanlarda ADMA yüksekliği, ilk kez böbrek yetmezliği olan bireylerde saptanmıştır (70,71).

ADMA dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) tarafından parçalanır. Bu enzimin aktivite regülasyonu kompleks mekanizmalara dayanmakla beraber tam olarak anlaşılammıştır. Çeşitli hastalıklarda DDAH aktivitesindeki değişiklik nedeniyle ADMA düzeylerinde yükseklik saptanabilmektedir. RA hastalarında TNF- $\alpha$ 'nın DDAH enzimini bloke ederek ADMA'yı arttırdığı ve artmış KVH riski göstermede önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir (72).

Yapılan çalışmalarda hipertansiyon, kalp yetmezliği, hiperlipidemi ve periferik arter hastalığında serumda ADMA'nın yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonucu ADMA'nın endotelial disfonksiyonu için belirteç olabileceği ve kardiyovasküler hastalık semptomatik olmadan arttığı düşünülmüştür (72).

Miyazaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada ADMA yüksekliği karotis İMK ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak ADMA yüksekliğinin prelinik durumdaki kardiyovasküler hastalık için önemli bir gösterge olduğu düşünülmüştür (73).

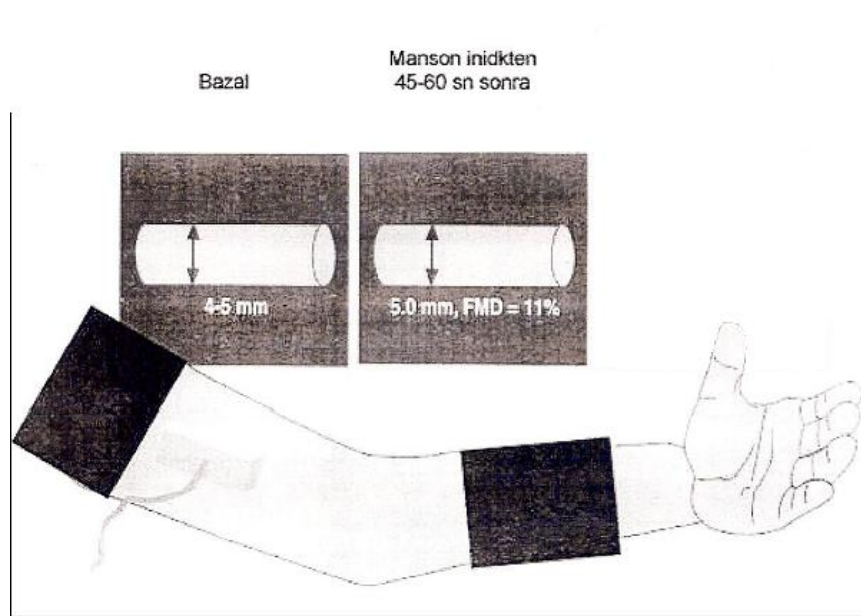
Cross ve ark.'nın yaptığı çalışmada böbrek yetmezliği olan hastalardaki yüksek ADMA değerlerinin hemodiyaliz ile azaldığını ve endotelial disfonksiyonun gerilediğini göstermişlerdir (74).

Endotelial disfonksiyonu ateroskleroza başlatan temel olaydır. Nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibisyonu, vasküler relaksasyon bozukluğuna yol açarak, koroner spazma, miyokard infarktüsüne, hipertansiyona neden olur. Endotelial disfonksiyon NO'nun lokal olarak azlığına eşlik edebilir. Bu, endotelde NO üretiminin azalmasıyla veya süperoksit anyonlarının aşırı üretimiyle alakalı olabilir. NO lokal bir vazodilatatördür ve aynı zamanda trombosit adezyonunu, agregasyonunu, düz kas hücre çoğalmasını ve endotel ile lökosit etkileşimlerini inhibe eder. Bu nedenle ADMA aracılığıyla baskılanmış veya azalmış NO aktivitesi, aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. Yapılan çalışmalarda, ADMA seviyeleri gelişecek olan kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin habercisi olarak görülmektedir (75,76).

### 2.2.2. Akım Bağımlı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation - FMD)

İlk olarak 1992’de Celermajer ve arkadaşları tarafından femoral ve brakial arterde endotelial disfonksiyonunu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir. Antekübital çukurun 5-10 cm üzerinden brakial arteri uzunlamasına görüntülemek için yüksek çözünürlüklü (>10 Mhz) ultrason kullanılarak görüntülenir. Brakial arter çapı başlangıçta ölçülür ve daha sonra ön kol üzerinde tansiyon aleti manşonu 250 mmHg’ye kadar şişirilerek 5 dk beklenir. Oklüzyon sonrası arter çapı ölçümü manşon indirildikten 1 dakika sonra ve diyastolün sonunda yapılır ve akıma bağlı dilatasyon (FMD) = arter çap değişikliği / bazal arter çapı (%) formülü ile hesaplanır. Arter çapı M mode ile ölçülür. Normal olarak sağlıklı genç bireylerde akıma bağlı vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde > % 10, alt koldan ölçüldüğünde > % 6’dır. Damar çapı ile ters orantılıdır (77,78) (Şekil 2).

Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear strese karşı brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO’in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir. Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir. Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomsuz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar, çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve ultrasonografi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır (79,80).



Şekil 2 FMD ölçümü

### **2.3. TEDAVİ**

Son yıllarda hastalığın tedavisinde rol oynayan immünolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla tedaviye yaklaşım radikal değişikliklere uğramıştır. Günümüzde hastalığın sadece morbiditeyi değil mortaliteyi de artırdığı gösterilmiştir. İlk 2 yıl içerisinde hastaların %60' ında eklem erozyonu geliştiği gözönüne alındığında, DMARD'ların ilk 3 ay içerisinde başlanması büyük önem taşımaktadır (81).

#### **Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar**

Bu ilaçlar siklooksijenaz enzimi üzerinden prostoglandin, prostosiklin ve tromboksan üretimini engelleyerek analjezik antiinflamatuar ve antipiretik etki gösterirler. İnflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. NSAİİ'ler sıklıkla her RA hastasında kullanılmasına karşın hastalığın seyrini değiştirmezler. Bu nedenle tedavide tek başına kullanılmazlar (4,82).

#### **Kortikosteroidler**

Sistemik kortikosteroid tedavi, RA'li hastalarda etkin semptomatik etki sağlamaktadır. Düşük doz prednizolon (5-7,5 mg/gün) semptomları kontrol etmede yararlı kabul edilmektedir. Özellikle DMARD tedavisinin etkisinin başlamasına kadar geçen sürede semptomları rahatlatmak için kullanılır. Ayrıca düşük doz kortikosteroidin eklem hasarını önleyici etkisi de mevcuttur (83).

#### **Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar**

Tüm RA hastalarına tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içerisinde hastalığı modifiye edici bir ilaç başlanmalıdır. En sık kullanılan ilaçlar hidroklorokin, sülfasalazin, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanlardır. Daha az olarak azotioprin, altın tuzları, D-penisilamin ve siklosporin kullanılır. Hastalık modifiye edici ilaçlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde değişiklik yapar, radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (84).

### **Metotreksat**

Folik asit antagonistidir. İmmünomodülatör ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Haftada bir gün tek dozda alınır. RA'da (özellikle agresif seyirli olanda) genel olarak ilk tercih edilen ilaçtır (4). Başlangıç dozu 7,5-10 mg/haftadır. Doz yeterli klinik yanıt alınana kadar her ay 2,5-5 mg artırılır. Genelde idame dozu 15-20 mg/haftadır. 20 mg üzerindeki dozlarda ilacın absorpsiyon oranı ve biyoyararlanımı azaldığı için parenteral yol tercih edilir. MTX tedavisi alan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Hepatotoksik etkisi dozdan bağımsızdır. MTX tedavisi sırasında folik asit desteği önerilmektedir (82).

### **Sülfasalazin**

5-aminosalisilik (5-ASA) ile bir sülfomid olan sülfopiridin konjugesidir. RA'daki etkisinin sülfopiridin ile olduğu kabul edilmektedir. RA'da erozyon gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir . Başlangıç dozu 0,5 gr/gün olup her hafta 0,5 gr artırılarak dört haftada iki grama çıkılır. Terapötik etkisi genelde dört ile sekiz haftada başlar (85).

### **Antimalaryal ilaçlar**

RA'da hidroklorokin ve klorokin kullanılmaktadır. Non-eroziv hafif seyirli olanlarda veya kombine tedavide tercih edilirler. Klinik ve laboratuvar etkileri gösterilmiştir. Radyolojik olarak erozyonları engelleyemezler. Etkileri tam olarak bilinmemektedir. Fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Hidroklorokin başlangıç dozu 400 mg/gün ve idame dozu 200 mg/gündür. En önemli yan etkisi toksik retinopatidir (82).

### **Leflunomid**

RA tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü olan yeni bir immünomodülatör ilaçtır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler. Genelde üç gün 100 mg.lık yükleme dozunu takiben 10-20 mg/gün idame dozu ile devam edilir. Tam doz MTX'a yanıt alınamayanlarda leflunomid ve MTX kombinasyonu yararlı olabilir (82,83).

### **Biyolojik Ajanlar**

RA'nın immünoopatogenezi aydınlandıkça, hastalığın aktivitesini ya da kötüye gidişini yavaşlatan veya durduran yeni immünofarmakolojik ajanlar geliştirilmektedir.

**İnfliksımab:** Monoklonal TNF- $\alpha$  nötrale edici ajandır. Daha çok tedaviye cevap vermeyen ağır ve aktif hastalığı olanlarda kombinasyon amaçlı kullanılır. Üç mg/kg dozunda sekiz saatte bir üç kez infüzyon şeklinde verildikten sonra aynı doz iki-dört haftalık aralarla tekrarlanır. Tedavi ile otoantikör oluştuğu bildirilmiştir (85).

**Etanersept:** TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak onların reseptörlerine bağlanmasını bloke eden, bir TNF reseptör füzyon proteinidir. Önerilen doz haftada iki kez 25 mg'dır. Subkutan uygulanır. Orta veya şiddetli derecede aktif RA'da kullanılır. Fırsatçı enfeksiyon ve otoantikör oluşması gibi yan etkileri vardır (86).

**Adalimumab:** Monoklonal rekombinant anti TNF antikörüdür. p55 ve p57 yüzeyel reseptörleri aracılığı ile makrofaj ve T hücre fonksiyonlarını baskılar. İdeal dozu 2 haftada bir 40 mg subkutan uygulamadır (86).

**Anakinra:** DMARD'lara cevap vermeyen ve ağır bir seyir gösteren hastalar için onaylanmış rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Tek başına veya MTX ile kombine kullanılabilir. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (87).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, 1987 ARA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış 40 RA hastası ve 29 sağlıklı gönüllü dahil edildi. 40 RA hastasının 1'i, 29 sağlıklı gönüllünün 2'si erkekti. RA hastaların yaş ortalaması  $43,86 \pm 7,96$ , sağlıklı kontrol grubunun  $46,13 \pm 9,05$  idi. Hastaların çalışmaya alınmasında cinsiyete yönelik bir kısıtlama yapılmadı. Hasta seçim kriterleri olarak; RA tanısı almış, 65 yaş altında olan, kardiyovasküler hastalık tanısı almamış, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği tanısı almamış, koroner ve periferik arter hastalığı olmayan, sigara içmeyen kişiler alınmıştır. Sağlıklı gönüllü seçimlerinde de aynı kriterler dikkate alınmıştır.

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra dosya bilgileri incelendi. Hastaların RF, ESH ve CRP değerleri hastalık aktivitesi açısından kaydedildi.

Hastalık aktivitesi değerlendirilmesi hastalık aktivite skoru olan (*disease activity score=DAS28*) DAS 28 ile yapıldı. Muayenede omuz, dirsek, el bileği, MKF eklem, PIF eklem, diz eklemi hassasiyet ve şişlik yönünden değerlendirildi. Hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) hesaplandı. DAS 28 skorlaması için ESH ve genel sağlık durumu (GSD) da gerekli olup aşağıdaki formül kullanıldı. Tüm bu parametreler DAS 28 için özel olarak hazırlanmış hesap makineleri kullanılarak sabit bir formülle hesaplandı (88).

$$DAS\ 28 = (0,56 \times \sqrt{HES}) + (0,28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0,70 \log ESR) + (0,014 \times GSD)$$

2.6' dan küçük değerler remisyon, 2.6-3.2 arası değerler düşük klinik aktivite, 3.2-5.1 arası değerler orta klinik aktivite, 5.1' in üzeri değerler ise yüksek klinik aktivite varlığı olarak kabul edildi (88,89) (Tablo III).

**Tablo III. DAS 28 değerlendirme**

<b>&lt;2.6</b>	<b>Remisyon</b>
<b>2.6-3.2</b>	<b>Düşük klinik aktivite</b>
<b>3.2-5.1</b>	<b>Orta klinik aktivite</b>
<b>&gt;5.1</b>	<b>Yüksek klinik aktivite</b>

Genel sağlık durumu (GSD) değerlendirmek için ise kullanılan ölçekte hastanın o anki sağlık durumunu ifade etmesi amacıyla 0-100 arası bir noktaya işaret konulması istenildi. 0= ağrı yok, 100= dayanılmaz ağrı olarak işaretlendi. Hastanın işaretlediği nokta GSD olarak kullanıldı.

### **Kan rneklerinin Testler için Hazırlanması**

RA hastaları ve sağlıklı gönüllülerden ADMA ve anti-CCP için venden, kola en çok 30 sn turnike uygulanarak, 20 gauge iğne uğlu vacutainer ile kuru tüpe 5ml kan rneği alındı.

Alınan kan örnekleri, pıhtılaşması beklendikten sonra 10 dakika 5.000 rpm'de santrifüj edildi. Ayrılan serumlar iki ayrı eppendorf tüpe konup, tüm örneklerin toplanması bitinceye kadar -80 C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

### **Serum örneklerinde anti-CCP Düzeylerinin Saptanması**

Dondurulan serum örnekleri zndkten sonra, anti-CCP değerlerini saptamak için EURO-DIAGNOSTICA firmasına (Euro-Diagnostica AB, Medeon, SE-205 12 Malmö, Sweden) firmasına ait Katalog No: E-23-0182-03, Ref No: RA-96PLUS olan ticari ELISA (Enzyme Lİnked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışılmış olup, sonuçlar ELX800 ELISA okuyucu'dan otomatik olarak hesaplanmış ve veriler elde edilmiştir. Kit içinde yer alan semi-kantitatif protokole göre örneklerde elde edilen sonuçlar; <25 U/ml ise negatif, ≥25U/ml ise pozitif olarak değerlendirilmiştir.

### **Serum rneklerinde ADMA Düzeylerinin Saptanması**

Dondurulan serum örnekleri zndkten sonra, ADMA değerlerini saptamak için Immundiagnostik firmasına (Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee 8a,D 64625 Bensheim, Germany) firmasına ait Katalog No: K 7828-091023, Ref No: K 7828 olan ticari ELISA (Enzyme Lİnked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışılmış olup, sonuçlar ELX800 ELISA okuyucu'dan otomatik olarak hesaplanmış ve veriler elde edilmiştir.

zlen rnekler önce kit içinde bulunan reaksiyon tamponu ve derivatizasyon reaktifi ile 45 dakika oda sıcaklığında (18-26 C) karıştırıcıda (AD Merkez Araştırma Laboratuvarında) ekstrakte edilmiş, daha sonra örneklerle dilüsyon tamponu konup aynı

şekilde 45 dakika ekstraksiyon devam etmiştir. Örnekler, antijen kaplı ELISA plağına konduktan sorma kit içindeki prosedüre göre reaktifler konmuş, üzeri kapatılmış ve bir gece boyunca (15-20 saat) buzdolabında (2-8 °C) bekletilmiştir.

### **Akım Bağımlı Dilatasyonun Ölçümü (Flow Mediated Dilatation- FMD)**

Tetkik için General Electric Vivid 7 ultrasonografi cihazı ve 10 Mhz lineararray Doppler ultrasonografi probu kullanıldı. Değerlendirme sırasında Celermajer ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntem uygulandı (77). Hastalar aç durumda ve supin pozisyonda iken brakial arter antekübital çukurda tespit edilerek kalem ile cilt üzerinde işaretlendi. İşlem öncesinde hastalar endotel fonksiyonlarını etkileyebileceği bilinen kafein, sigara benzeri maddeleri tüketmemeleri konusunda uyarıldı. 10 dakikalık dinlenme periyodu sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda brakial arterin çapı ve Doppler ile kan akım hızı tespit edildi. Daha sonra ölçüm yapılan noktanın yukarısında tansiyon aletinin manşonu sarılarak 250 mmHg'a kadar şişirildi ve bu konumda 5 dakika bekletildi. Arter çapı ölçümü manşon indirildikten 1 dakika sonra yapıldı. Akıma bağlı dilatasyon, arter çap değişikliği/bazal arter çapı yüzde olarak hesaplandı.

### **İstatistiksel Analiz**

Araştırma verileri bilgisayar ortamında ve SPSS 14,0 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı ve yüzde dağılımlar gösterilmiş; ortalama±standart sapma verilmiştir. Analitik analizde ki-kare, Fisher'in kesin ki kare testi, Mann Whitney U testi, Spearman Korelasyon kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Yaşları 25-59 arasında değişen 40 RA hastası ve 29 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 69 kişi değerlendirildi. RA hastalarında ortalama yaş  $43,86 \pm 7,96$ , kontrol grubunda  $46,13 \pm 9,05$  idi ( $p=0,17$ ). Hastalık süresi ortalama  $6,45 \pm 5,45$  yıl idi.

RA tanılı hastalarda hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde DAS 28 skorlamasının tüm olgulardaki ortalaması  $4,68 \pm 0,92$  olarak değerlendirildi.

ADMA düzeyi bakıldığında RA hastalarında ortalaması  $0,55 \pm 0,20$ , kontrol grubu ortalaması  $0,29 \pm 0,08$  idi ve 2 grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık vardı ( $p=0,00$ ) (Tablo IV).

**Tablo IV. Romatoid artrit ve kontrol grubunda ADMA düzeyi**

	<b>Kontrol</b>	<b>RA hastaları</b>	<b>p</b>
<b>ADMA</b>	$0,29 \pm 0,08$	$0,55 \pm 0,20$	<b>0,00</b>

RA ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde RA hastalarının %52,5'i anti-CCP pozitif iken, kontrol grubunun hiçbiri pozitif değildi ( $p=0,00$ ) (Tablo V).

**Tablo V. Romatoid artrit ve kontrol grubunda anti-CCP ölçümü**

	<b>Anti-CCP(+)</b>		<b>Anti-CCP(-)</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>RA hastaları</b>	21	52,5	19	47,5	
<b>Kontrol</b>	0	0	29	100,0	<b>0,00</b>
<b>Total</b>	21	30,4	48	69,6	

RA hastaları ve kontrol grubu arasında FMD değerleri karşılaştırıldığında RA hastalarının 12'sinde (%30) FMD azalmış olarak tespit edilirken kontrol grubunda normal olarak ölçülmüştür ( $p=0,01$ ) (Tablo VI).

**Tablo VI. Romatoid artrit ve kontrol grubunda FMD ölçümü**

	FMD Normal		FMD Azalmış		<i>p</i>
	n	%	n	%	
<b>RA hastaları</b>	28	70,0	12	30,0	
<b>Kontrol</b>	29	100	0	0	<b>0,001</b>
<b>Total</b>	57	82,6	12	17,4	

RA hastalarının 19'unda (%47,5) RF pozitif saptanırken, kontrol grubunda RF pozitifliği saptanmamıştır (p=0,01) (Tablo VII).

**Tablo VII. Romatoid artrit ve kontrol grubunda RF ölçümü**

	RF(+)		RF(-)		<i>p</i>
	n	%	n	%	
<b>RA hastaları</b>	19	47,5	21	52,5	
<b>Kontrol</b>	0	0	29	100	<b>0,00</b>
<b>Total</b>	19	27,5	50	72,5	

RA'lı hastalarda yüksek DAS 28 skoruna sahip olanlarda daha yüksek ADMA düzeyi saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,18) (Tablo VIII).

**Tablo VIII. ADMA düzeyi ile DAS28 arasındaki ilişki**

	DAS28			<i>p</i>
	Düşük	Orta	Yüksek	
<b>ADMA</b>	0,48±0,00	0,51±0,16	0,64±0,27	0,18

RA'lı hastalarda FMD ile hastalık aktivite indeksi DAS 28 istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,62) (Tablo X).

**Tablo IX.FMD ile DAS28 arasındaki ilişki**

		DAS28			<i>p</i>
		Düşük	Orta	Yüksek	
<b>FMD</b>	Azalmış	<b>n</b> 0	8	4	0,62
		<b>%</b> 0	66,7	33,3	
	Artmış	<b>n</b> 2	18	8	
		<b>%</b> 7,1	64,3	28,6	
<b>Total</b>	<b>n</b> 2	26	12		
	<b>%</b> 5	65	30		

RA hastalarında ADMA değeri ile FMD arasında negatif yönde, RF ve hastalık süresi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p=0,00$ ;  $0,00$ ;  $0,00$ ) (Tablo X).

RA hastalarında ADMA değeri ile ESH ve hasta yaşı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon saptanmıştır ( $p=0,66$ ;  $0,43$ ) (Tablo X).

RA hastalarında ADMA değeri ile DAS28 ve CRP arasında pozitif yönde, anti-CCP ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon saptanmıştır ( $p=0,08$ ;  $0,69$ ;  $0,89$ ) (Tablo X).

**Tablo X. ADMA ile ilişkili faktörler**

Değişken	$r_o$	<i>p</i>
FMD	-0,44	<b>0,004</b>
ESH	0,07	0,66
RF	0,86	<b>0,00</b>
Yaş	0,12	0,43
Hastalık süresi	0,65	<b>0,00</b>
Anti-CCP	-0,02	0,89
DAS28	0,27	0,08
CRP	0,06	0,69

RA hastalarında FMD ölçümü ile ESH ve RF arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon saptanmıştır ( $p=0,41$ ;  $0,11$ ) (Tablo XI).

RA hastalarında FMD değeri ile hasta yaşı ve hastalık süresi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olan korelasyon saptanmıştır ( $p=0,00$ ;  $0,01$ ) (Tablo XI).

RA hastalarında FMD değeri ile anti-CCP ve DAS28 arasında negatif yönde, CRP ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon saptanmamıştır ( $p=0,17$ ;  $0,81$ ;  $0,68$ ) (Tablo XI).

**Tablo XI. FMD ile ilişkili faktörler**

<b>Değişken</b>	<b><math>r_o</math></b>	<b><math>p</math></b>
ESH	-0,13	0,41
RF	-0,25	0,11
Yaş	-0,58	<b>0,00</b>
Hastalık süresi	-0,40	<b>0,01</b>
Anti-CCP	-0,25	0,11
DAS28	-0,04	0,78
CRP	0,06	0,68

## 5. TARTIŞMA

Romatoid artritte prematür ateroskleroz ve bunun klinik yansıması olan kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Mekanizması henüz tam olarak netleşmese de sistemik inflamasyona bağlı olarak artmış sitokin seviyeleri ve vasküler hasarlanma sonucu gelişen endotelial disfonksiyonun buna neden olduğu düşünülmektedir. Romatoid artrit hastalarında geleneksel olarak kabul gören risk faktörlerin etkisi dışlandığında bile belirgin bir KVH mortalite ve morbidite artışı görüldüğü gösterilmiştir (59). Rinkon ve ark. (90) tarafından 236 RA hastası üzerinde yapılan çalışmada miyokard infarktüs riskinin arttığı gösterilmiştir. Solomon ve ark.'nın (91) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve on yıl ve üstü RA hastalarında myokard infarktüs riski 3.1 kat artmış olarak bulunmuştur. Çalışmalar neticesinde elde edilen veriler sonucunda RA günümüzde KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görmeye başlamıştır (59). Diyabetik olmayan RA hastası, diyabetik olmayan kontrol grubu ve diyabetik olan hasta grupları arasında yapılan bir çalışmada KVH riskine bakıldığında sırasıyla %13, %5, %12 artmış olarak bulunmuştur (92). Bu da RA'nın KVH için bağımsız bir risk faktörü görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle aterosklerozu erken evrede saptayarak yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının değiştirilmesi önemli hale gelmektedir.

Daha önceden de RA hastalarında prelinik ateroskleroz saptanmasına yönelik çalışmalar yürütülmüştür. Özellikle vasküler fonksiyonların görüntülenmesi üzerine araştırmalar mevcuttur. Szekanecz ve ark.'nın RA hastalarında artmış endotelial disfonksiyonu göstermek için 52 hasta üzerinde yaptığı çalışmada İMK ve FMD ölçümü değerlendirilmiştir. İMK ile FMD ölçümü arasında korelasyon saptanmıştır. İMK ölçümü ile hastalık süresi ve yaş arasında korelasyon saptanırken, RF, anti-CCP, CRP arasında saptanmamıştır. Yine aynı şekilde FMD ile hastalık süresi ve yaş arasında korelasyon saptanırken, RF, anti-CCP, CRP arasında saptanmamıştır. Bu nedenle RA hastalarında KVH risk açısından erken tanı açısından İMK ve FMD ölçümünün yapılmasını önermişlerdir (2).

Vasküler fonksiyonlardaki bozulma RA'ya özgü değildir. Kronik sistemik inflamasyonla seyreden birçok hastalıkta benzer bulgular saptanmıştır. Örneğin Salmon ve ark.'nın SLE ve RA hastaları üzerinde yaptığı araştırmada karotis intima media kalınlığı (İMK) ölçülmüştür. Her iki hastalıkta da İMK arttığı tespit edilmiş. İMK artışı hastalık süresi, hastalık aktivitesi ve yetersiz tedaviyle ilişkili bulunmuştur (93). Sarı ve ark.'nın 54

ankilozan spondilit (AS) hastasında yaptığı araştırmada FMD yanıtında kontrol grubuna göre azalma olduğu tespit edilmiştir (94).

ADMA endojen NO inhibitörüdür ve ADMA düzeyinin artması NO sentezinin azalması ve vasküler disfonksiyona neden olmaktadır. Bu olay da ateroskleroz oluşumuna neden olmaktadır. ADMA yüksekliği dislipidemi, sigara, böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi KVH risk faktörleriyle birliktelik göstermektedir (95). Miyazaki'nin 116 koroner ve periferik arter hastalığı olmayan kişi üzerinde yaptığı çalışmada ADMA yüksekliğinin karotis İMK ve yaş ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak ADMA yüksekliğinin prelinik durumdaki kardiyovasküler hastalık için önemli bir gösterge olduğu düşünölmüştür (73). Valkonen ve arkadaşları yaptıkları prospektif araştırmada, ADMA seviyesi yüksek orta yaşlı erkeklerde akut koroner olayların 3,9 kat arttığını göstermişlerdir (96).

ADMA düzeyinin RA, SLE, ailesel akdeniz ateşi, Behçet ve skleroderma gibi inflamatuvar hastalıklarda yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sarı ve ark.'nın 48 ankilozan spondilitli hasta üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada ADMA düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur (95).

FMD endotelyal disfonksiyonu göstermede non-invaziv radyolojik bir görüntölemedir. Semptomsuz kişilere tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar, çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır (79,80). Schechter ve ark.'nın yaptığı çalışmada 46 KV hastası ve 64 sağlıklı kontrol grubu alınmış. FMD ölçümü kardiyovasküler hastalığa sahip kişilerde anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur (97).

Yaptığımız çalışmada geleneksel risk faktörleri olmayan 40 RA hastasını endotelyal disfonksiyonu göstermede bir yöntem olan FMD ölçümü ve endotelyal disfonksiyonu göstermede yeni bir biyokimyasal belirteç olan ADMA düzeyi ile değerlendirdik.

RA hastalarında kontrollere göre ADMA düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk. ADMA düzeyi ile yaş, RF pozitifliği ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptadık. Vasküler foksiyonların büyük olasılıkla hastalığın kümülatif etkisi nedeniyle bozulabileceğini düşündük. Solomon ve ark.'nın yaptığı çalışmada en az 10 yıldır RA nedeniyle takip edilen kadın hastalarda myokard infarktüsü insidanının 3,1 kat arttığı gösterilmiştir (98).

FMD ölçümünü hastaların %30 unda azalmış olarak bulduk. Van Doornum ve ark.'nın 25 RA hastası ile yaptığı çalışmada benzer bir biçimde FMD ölçümünün anlamlı azaldığını saptamıştır (99).

Çalışmamızda FMD ile hastalık süresi bozulması arasında anlamlı korelasyon saptadık. Park ve ark.'nın (100) 53 RA hastası üzerinde yaptığı çalışmada RA hastalarında kontrol grubuna göre karotis İMK'nin anlamlı olarak arttığı tespit etmişlerdir. Uzun dönem RA tanısıyla takipli hastaların, yeni tanı almış RA hastalarına göre karotis İMK arttığı gösterilmiştir. Kumeda ve ark.'nın 138 RA hastası üzerinde yaptığı çalışmada İMK ölçümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olarak bulunmuş ve karotis İMK'nin hastalık süresi ile pozitif birlikteliği saptanmıştır (101). Bu sonuçlar inflamasyona maruz kalma süresinin KVH riskini arttırdığını düşündürmektedir.

RA'da hastalık aktivitesi göstergesi olan DAS28 skorunun endotelial disfonksiyon belirteçleri ile korelasyonuna baktık. Böylece hastalık aktivitesi ve şiddetinin endotelial disfonksiyona katkısı olup olmadığını değerlendirmeyi düşündük. DAS28 skorlarına göre belirlenen gruplarda hastalık aktivitesi arttıkça ADMA seviyelerinin de arttığını bulduk fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,78$ ).

FMD yanıtı ile hastalık aktivitesi skoru DAS28 arasında korelasyon saptamadık. Vaudo ve ark.'nın düşük hastalık aktivitesine sahip ve KVH riski taşımayan 32 genç ve orta yaşlı hasta üzerinde yaptığı çalışmada endotelial disfonksiyon saptamışlardır (66). Van Doornum ve ark.'nın yaptığı 25 RA hastasında yetersiz FMD ölçümü ile ESH, CRP ve DAS28 skoru arasında korelasyon saptamamıştır (99). Bu sonuçlar endotelial disfonksiyonun anlık hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Daha geniş çaplı ve hastalık aktivitesi yönünden daha heterojen hasta grupları ile yapılacak çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi sağlayabilir.

Anti-CCP antikoru RA'da çok erken evrede saptanabilir. Anti-CCP antikoru pozitif RA hastalarında, anti-CCP negatif olanlara göre önemli derecede fazla radyolojik hasar meydana gelmektedir (54,55). Bu açıdan iyi bir prognostik belirteç olarak görülmektedir. Çalışmamızda FMD ölçümü ile anti-CCP düzeyi arasında korelasyon saptamadık. Benzer biçimde ADMA seviyeleri ile anti-CCP arasında ilişki saptamadık. Anti-CCP'nin vasküler fonksiyonlarla ilişkisi olup olmadığı daha önceden de araştırılmıştır. Ancak bu konudaki çalışma ve alınan hasta sayısı kısıtlıdır ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Zoltan ve ark.'nın (2) yaptığı 52 RA hastası çalışmada İMK ölçümü ile anti-CCP düzeyi arasında

korelasyon saptanırken, Gerli ve ark.'nın (102) 81 hastalık çalışmasında korelasyon saptanmamıştır.

Beklendiği üzere ADMA ve FMD arasında anlamlı korelasyon saptadık. ADMA bakılması kolay ve deneyimli radyolog istemeyen, çabuk sonuç alınabilir bir yöntemdir. Kullanımı arttıkça maliyet olarak daha da avantajlı hale gelecektir. Uygun laboratuvarın olduğu ortamlarda RA hastalarının kardiyovasküler riskinin belirlenmesinde kullanım alanı bulup, takip ve tedavi yaklaşımlarını değiştirme potansiyeli olan bir testtir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Romatoid artrit uzun dönem inflamasyon sonucu endotelial disfonksiyona neden olarak kardiyovasküler riski artırmaktadır. Bugüne kadar RA hastalarında KVH için değerlendirme geleneksel risk faktörleri ile yapılmaktaydı. Oysa geleneksel risk faktörleri olmayan hastalarda da KVH riskin artabildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda RA hastalarında hastalık süresine bağlı olarak FMD ölçümünde bozulma ve ADMA düzeyinde artma ve dolayısıyla KVH risk artışı olduğu gösterilmiştir. Eldeki veriler ışığında RA hastalarında ADMA'nın KVH riskini göstermede yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu yöntemlerle yüksek riskli olan hastaların agresif tedaviden fayda görüp görmediğine yönelik büyük çaplı morbidite ve mortalite çalışmalarına ihtiyaç vardır.



## 7. ÖZET

Romatoid artrit (RA) özellikle eklemleri tutan kronik, multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar süreç endotelial disfonksiyona neden olarak kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini arttırmaktadır. Buna bağlı olarak bu hastalarda KVH'a bağlı morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu çalışmada endotelial disfonksiyonu göstermede yeni kullanılmaya başlanan bir belirteç olan asimetrik dimetilargininin (ADMA) RA hastalarında kullanılabilirliğine bakılmıştır.

Akım bağımlı dilatasyon (*Flow Mediated Dilatation-FMD*) endotelial disfonksiyonu yansıtan radyolojik bir yöntemdir. Uygulama güçlüğü ve ultrasonografiyi yapan kişinin deneyimine bağlı olması gibi dezavantajları mevcuttur. Daha önce yapılan çalışmalarda FMD ile korelasyon gösteren ADMA, endotelial disfonksiyonu göstermede daha ucuz ve basit bir yöntem olarak kullanılabilir.

Çalışmamıza 65 yaş altında olan, kardiyovasküler hastalık tanısı almamış, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği tanısı almamış, koroner ve periferik arter hastalığı olmayan, sigara içmeyen 29 sağlıklı gönüllü ve 1987 ARA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış ve yukarıda belirttiğimiz hastalıkları olmayan 40 hasta olmak üzere toplam 69 kişi alındı. Hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde FMD ölçümü yapıldı ve ADMA düzeylerine bakıldı. Bu iki ölçümün hangi faktörlerden etkilendiğine bakıldı. FMD ve ADMA'nın kendi içindeki korelasyonuna bakıldı. Bunun dışında hastalık aktivitesinin vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisine bakıldı. Değerlendirme DAS 28 anketi, c-reaktif protein ve sedimentasyon ile yapıldı. RA da hastalığın ciddiyeti hakkında prognostik değer taşıyan romatoid faktör ve anti-CCP ölçümleri yapıldı. Bunların endotel disfonksiyonu ile ilişkisine bakıldı.

Çalışmamızda ADMA düzeyi RA hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı. FMD ve ADMA arasında anlamlı korelasyon saptandı. ADMA, hastalık süresi ve hasta yaşı ile birlikte artarken FMD'deki etkilenme hastalık süresine bağlı olarak artmaktaydı. Vasküler fonksiyonlardaki bozulma ile hastalık aktivite parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Anti-CCP pozitifliği ile de anlamlı bir ilişki görülmedi.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, ADMA'nın RA hastalarında endotelial disfonksiyonu değerlendirmede kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid Artrit, Endotelial Disfonksiyon, ADMA

## 8. SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory disease of the joints with multisystemic involvement. Endothelial dysfunction caused by inflammatory process increases the risk of cardiovascular disease (CVD). As a consequence the morbidity and mortality in these patients is increasing. In this study we assessed the availability of ADMA as a marker showing endothelial dysfunction in RA patients.

FMD is a radiological method that demonstrate endothelial dysfunction. Practice difficulty and dependence on operator's experience are disadvantages for this method. At earlier studies ADMA correlated with FMD, in showing endothelial dysfunction, can be used as a simple and a cheaper method.

We have studied 40 patients below age of 65, which were diagnosed as RA by 1987 ARA classification criteria and have taken 29, age matched and healthy, non-smoking controls. Exclusion criteria were the diagnosis of coronary and peripheral artery disease, hypertension, diabetes mellitus, smoking and renal failure. FMD and ADMA levels were measured. We have studied which factors might influenced these measurements. In this study we have determined the relationship between influenced factors and FMD, ADMA serum levels. In this study we assessed the affect of disease activity on vascular functions. Evaluation questionnaire DAS 28, CRP and ESR were done with. RA about the severity of the disease carries prognostic value of anti-CCP and RF were measured. They were looking at the relationship between endothelial dysfunction.

In our study, ADMA levels were significantly higher in RA patients. ADMA level was inversely correlated with FMD. Disease duration and age of the patients affected ADMA levels. Relationship between impairment in vascular function and disease activity parameters was not detected. Significant association with anti-CCP positivity was not seen either.

The results obtained in our study, supports the hypothesis that ADMA can be used in the assessment of endothelial dysfunction in patients with RA.

## KAYNAKLAR

1. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, sixth ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 921-1000.
2. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, Simkovics E, Soos L, Szentpetery A, Besenyei T, Szücs G, Szanto S, Tamasi L, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltesz P. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:349–358.
3. Çalgüneri M. Romatoid Artrit. Yasavul Ü (ed.). *Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı*. Ankara: Prestij Basımevi, 2003: 1477-1495.
4. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2005: 1968-1977.
5. Rindfleisch JA. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician* 2005; 72: 1038-1047.
6. Firestein GS, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis.II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that gama-interferon is not the primary macrophage activating factor. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 864-871.
7. Costanbaher KH, Karlson EW. Epstein-Barr virüs and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Therapy* 2006; 8(204): 1-7
8. Gorozy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis, epidemiology, pathology, pathogenesis. In: Klippel JH, Crafford L, Stone JH (eds). *Primer on the rheumatic diseases*, 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001: 209-217.
9. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2000: 1549-1576.
10. Mc Gregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*, third th ed. Spain: Mosby, 2003: 757-763.
11. Kumar V, Cotran RS, Robbins SJ. *Robbins Basic Pathology*. 7. Edition. Philadelphia:WB Saunders Company, 2003: 136-139.

12. Kinne RW, Brauer R, Stuhlmüller B, Kinne EP, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2:189-202.
13. Brennan FM. Role of cytokines in experimental arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994; 97-99
14. Budh M, Emery P. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10.
15. Duncan AG, Hasting DE. Clinical features of early progressive and late disease in rheumatology. *Rheumatology*, Philadelphia: Mosby-Wolfe, 1988: 1-14.
16. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid artrit etiyopatogenezi, klinik ve laboratuvar bulguları. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Yayın, 2002: 422-431, 436-449.
17. Anderson RJ. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Craddock L, Stone JH (eds). *Primer on the rheumatic diseases*, 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001: 218-224.
18. Edward D, Harris J. Clinical features of rheumatoid arthritis. In S Ruddy.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B.Saunders 2001:970-987.
19. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset arthritis: Clinical, laboratory and radiologic findings during the first year of disease. *J Rheum* 2002; 29: 2278-87.
20. Wisniewski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis:a relatively benign rheumatoid variant. *Arch intern Med* 1981; 14: 615-619 .
21. Bacon PA. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 811-840.
22. Hochberg M.C, Sıllman A.J, Smolen J.S. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Eric L Matteson (eds). *Rheumatology*, 3th ed. Oxford: Oxford University Press; 2003: 781-792.
23. Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etiyopatogenezi, eklem bulguları, eklem dışı bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (editör). *Romatoid Artrit* 1.baskı, Ankara: MD yayıncılık, 2002: 8-55.
24. Davis D, Charles PJ, Potter A. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis; in vivo effects of tumor necrosis factor alpha blockade. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 950-956.
25. Wolheim FA. Rheumatoid arthritis. In: Isenberg DA (ed). *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press, 1998: 1004-1019.

26. Blackburn WD, Chatham WW Jr. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997: 1089-1102.
27. Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, Arthur V, Emery P. The acute phase and functions in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1997; 24: 9-13.
28. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheumatology* 1995; 38: 242-247.
29. Pedersen LM, Nordin H, Svensson B. Microalbuminuria in patients with RA. *Ann Rheumatology Dis* 1995; 54: 1891-1892.
30. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Halmans G, Stenlund H, Van Venrooji WJ, Klareskog L, Rantapaa-Dahlqvist. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R303-R308.
31. Anaya JM, Dichtelm L, Ortiz LA. Pulmonary involvement in RA. *Semin Arthritis Rheumatology* 1995; 24: 242-254.
32. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME. Bronchiectasis: late feature of RA. *J Medicine* 1994; 73: 161-170.
33. Tonoue LT. Pulmonary manifestations of RA. *Clinic Chest Med* 1998; 19: 667-685.
34. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiology* 1992; 34: 57-62.
35. Hara KS, Ballard DJ, Illstrup DM. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 81-91.
36. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 4-7.
37. Roldan CA. Romatolojik Hastalıklar. In: Crawford MH, DiMarco JP (eds). *Kardiyoloji*. 3. cilt. İstanbul: AND Yayıncılık; 2004: 5.1-5.10
38. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am* 1987; 13: 545-568.
39. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology* 1988; 31: 315-324.

- 40.** Smolen LS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: *Manuel of Biological Markers of Disease*. Edited by van Venrooij WJ, Maini RN. Dordrecht: Kluwer Acad Pub, 1996: section C1.1,1-18.
- 41.** Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheumatology* 1994; 23: 379-387.
- 42.** Hassfeld W, Steiner G, Hartmuth K, Kolarz G, Scherak O, Graninger W, Thumb N, Smolen JS. Demonstration of a new antinuclear antibody ( anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology* 1989; 32: 1515-1520.
- 43.** Steiner G, Hartmuth K, Skriner K, Maurer FI, Sinski A, Thalmann E, Hassfeld W, Barta A, Smolen JS. Purification and partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. *J Clin Invest* 1992; 90: 1061-1066.
- 44.** Skriner K, Sommergruber WH, Tremmel V, Fischer I, Barta A, Smolen JS, Steiner G. Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. Differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease *J Clin Invest* 1997; 100: 127-135.
- 45.** Szomor Z, Shimizu K, Fujimori Y, Yamamoto S, Yamamuro T. Appearance of calpain correlates with arthritis and cartilage destruction collagen induced arthritic knee joints of mice. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 477-483.
- 46.** Mimori T, Suganuma K, Tanami Y, Nojima T, Matsumura M, Fuji T, Yoshizawa T, Suzuki K, Akizuki M. Autoantibodies to calpastatin (an endogenous inhibitor for calcium – dependent neutral protease, calpain) in systemic rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7267-7271.
- 47.** Van Boekel M, Vossenaar ER, van den Hoogen FHJ, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002, 4: 87-93.
- 48.** Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ. Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease. *Nat Immunology* 2001; 2: 746-753.
- 49.** Sebbag M, Simon M, Vincent C, Mason BC, Girbal E, Durieux JJ. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Investigation* 1995; 95: 2672-2679

- 50.** Sebbag M, Simon M, Vincent C, Mason BC, Girbal E, Durieux JJ. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995; 95: 2672-2679.
- 51.** Paimela L, Palosuo T, Aho K, Lukka M, Kurki P, Leirisalo-Repo M, von Essen R. Association of autantibodies to filaggrin with an active disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 32-35.
- 52.** Vincent C, Simon M, Sebbag M, Girbal- Neuhauser E, Durieux JJ, Cantagrel A, Fournie B, Mazieres, Sere G. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic tests for rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1998; 25: 838-846.
- 53.** Kroot EJJA, de Jong BAW, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van Hom F, van de Putte LP, van Rijswijk MH, van Venroij WJ, van Riel PL. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2000; 43: 1831-1835.
- 54.** Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47: 1089-1093.
- 55.** Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes, JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early? A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2002; 46: 357-65.
- 56.** Mason-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, Norgueria L, Vincent C, Girbal-Neuhauser E, Durroux R, Cantagrel A, Sere G. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin Exp Immunology* 2000; 119: 544-552.
- 57.** Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, Mimori T, Yamamoto K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatology* 2003; 32: 197-204.
- 58.** Vincent C, Nogueira L, Clavel C, Sebbag M, Serre G. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA 2005; 38: 17-24.
- 59.** Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatology* 2005; 17: 286-292.
- 60.** Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2002; 46: 862-873.

61. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik oksitin fonksiyonları ve toksik etkileri, Palme Yayınevi, Ankara: 2003: 1-56.
62. Wink DA, Mitchell J.B. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Medicine* 1998; 25: 434-456.
63. Garcia X, Stein F. Nitric oxide. *Semin Pediat Infect Dis* 2006; 17 (2): 55- 57.
64. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephro* 2004; 15: 1983-1982.
65. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263: 681–684.
66. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 31-35.
67. Ku IA, Imboden JB, HsuePY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *J Circulation* 2009;73: 977-985.
68. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-1177.
69. Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: Clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73: 379-387.
70. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709-1715.
71. Wahbi N, Dalton RN, Turner C, Denton M, Abbs I, Swaminathan R. Dimethylarginines in chronic renal failure. *J Clin Pathol* 2001; 54: 470- 473.
72. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Res* 2003; 59: 824-833.
73. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.
74. Cross JM, Donald AE, Kharbanda R. Acute administration of L-arginine does not improve arterial endothelial function in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 2318–2323.



- 75.** Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP, Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginin dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092–3095.
- 76.** Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tangphao O, Tsao PS, Chan JR, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842–1847.
- 77.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM . Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
- 78.** Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiology* 2000; 23: 571-75.
- 79.** Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am College Cardiology* 1995; 26: 1235-41.
- 80.** Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32(5): 293-304.
- 81.** O' Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591-602.
- 82.** Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, drugs used in gout. In: Katzung BG (ed). *Basic Clinical Pharm* NewYork: McGraw Hill, 2004: 576-603.
- 83.** Kirvan J. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1995; 333: 142-146.
- 84.** American Colloge of Rheumatology Subcomitte on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arhritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
- 85.** Lipsky PE, Hejide VD, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC Kalden JR. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in Rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Eng J Med* 2000; 343:1594-1602.
- 86.** Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. Management of rheumatoid arthritis; Brasnihan B (ed). *Rheumatology*, 3rd ed. Toronto: Mosby, 2003: 907-913.

- 87.** Karaaslan Y. Yeni Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar. In: Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, Ankara: MD Yayıncılık, 2002: 88-94.
- 88.** Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvoro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2004; 31: 40-46.
- 89.** Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics- a necessary development ? *Rheumatology* 2000; 39(1): 2-5.
- 90.** Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheumatology* 2001; 44: 2737-45.
- 91.** Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.
- 92.** Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M. Rheumatoid arthritis as important independent risk factor for incident cardiovascular disease. *Arthritis Rheumatology* 2008; 58: 691-703.
- 93.** Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *American J Medicine*. 2008; 121: S3-S8.
- 94.** Sari I, Okan T, Akar S. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 283-286.
- 95.** Sari I, Kebabcilar L, Alacacioglu A, Bilgir O, Yildiz Y. Increased Levels of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Internal Med* 2009; 48: 1363-1368.
- 96.** Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127-2128.
- 97.** Shecter M, Marai, Sheree Y. The association of endothelial dysfunction and cardiovascular events in healthy subjects and patients with cardiovascular disease. *IMAJ* 2007; 9: 271-276.
- 98.** Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.

- 99.** Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheumatology* 2003; 48: 72-80.
- 100.** Park Y.B., Ahn C.W., Choi H.K. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1714–1719.
- 101.** Kumeda Y, Ineba M, Goto H. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2002; 46: 1489-1497.
- 102.** Gerli R, Sherer Y, Vaudo G. Precocious Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 372-381.