

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER
RİSK DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ OLARAK RETİNAL
VASKÜLER KALİBRENİN KULLANIMI PROSPEKTİF TAKİP
ÇALIŞMASI**

Dr. Hakan BABAÖĞLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2015

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER
RİSK DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ OLARAK RETİNAL
VASKÜLER KALİBRENİN KULLANIMI PROSPEKTİF TAKİP
ÇALIŞMASI**

Dr. Hakan BABAÖĞLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Umut Kalyoncu

ANKARA
2015

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Eğitim sürecime ve Tez Çalışmama yaptığı sonsuz katkıları, ağabeyliğini hiçbir zaman esirgememesi nedeniyle tez danışmanım, Doç.Dr. Umut Kalyoncu'ya,

Her konuda her zaman destek olan Doç.Dr. Ömer Karadağ ağabeyime,

Tez çalışmamdaki yardım ve katkıları için Doç.Dr. Saadettin Kılıçkap ağabeyime,

Tez çalışmamım Göz hastalıkları Anabilim Dalında geçen kısmına yaptıkları katkıları ve yardımları için Prof.Dr. Sibel Kadayıfçılar'a

Bir dosttan öte, yardımını hiç esirgemeyen iş arkadaşım, eş kıdemlim Dr. Murat Torgutalp'e

Bütün hayatım boyunca her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Her kararımda, hayatımın her anında en büyük destekçim, sevgili eşim Gülçin Babaoğlu'na

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Hakan Babaoğlu

Nisan/2015

ÖZET

Babaoğlu, Hakan, Romatoid Artrit Hastalarında Kardiyovasküler Risk Değerlendirme Yöntemi Olarak Retinal Vasküler Kalibrenin Kullanımı. Prospektif Takip Çalışması. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015. Kardiyovasküler risk belirteci olan retinal vasküler kalibre'nin (RVC) Romatoid Artrit (RA) hastalarında yaş-cinsiyet-komorbidite eşdeğer popülasyona ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarına göre farkı, hastalık aktivite indeksleri ve C-Reaktif Protein (CRP) ile ilişkisi ve takip süresince aktivite indeksi, klinik ve inflamasyon durumundaki değişiklikten etkilenmesi ve korelasyonu araştırılmıştır. Temmuz 2014-Ocak 2015 arasında ACR-EULAR 2010 kriterlerine göre RA tanısı olan ardışık 47 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk değerlendirmede DAS-28, SDAİ, CDAİ, HAQ skorları kaydedildi. Yirmidört hasta 5,2±2,1 ay sonra ikinci kez değerlendirildi. Otuziki SLE hastası ve romatolojik hastalığı olmayan 45 hasta kontrol grubu olarak alındı. RVC analizleri fundus fotoğraflarından yarı otomatik İVAN yazılımı (Wisconsin Üniversitesi) ile santral retinal arter ve ven eşdeğeri (SRAE-SRVE) olarak ölçüldü. SRAE ve SRVE değerleri sırasıyla RA grubunda 147,8±11,7µm, 213,3±17,8 µm, hasta grubunda 147,4±17,6µm, 217,5±26,2 µm, SLE grubunda ise 148,3±12,8µm, 209,2±14,1µm olarak saptandı. DAS-28, SDAİ, CDAİ, CRP, ESH ve HAQ skoru ile RVC arasında korelasyon saptanmadı, fakat DAS-28'e göre ayrılan gruplar arasında SRVE'de fark saptandı (SRVE farkı DAS-28≤3,2 vs. DAS-28>3,2 p=0,045, DAS-28≤3,2 vs. DAS-28>5,1 p=0,004). İkinci vizitte değerlendirilen 24 hastanın DAS-28,CRP, HAQ ve VAS_D değerlerindeki değişim ile SRAE ve SRVE'deki değişim arasında korelasyon saptanmadı. 3'lü grup analizinde gruplar arasında fark saptanmaz iken ikili olarak yapılan karşılaştırmalarda RA grubu ile kontrol grubu arasında SRAE ve SRVE açısından fark saptanmaz iken RA ile SLE grupları arasında SRVE'de fark saptandı (p=0,038). DAS-28 skoruna göre yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda inflamasyonun önemli göstergesi ve kardiyovasküler morbidite prediktörü olan SRVE daha yüksek olarak saptandı. RA hastalarının tedavi edilmesi sonucu klinik parametrelerde ortaya çıkan değişim ile RVC'deki değişim arasında bir ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Retinal vasküler kalibre, DAS-28, Ateroskleroz

ABSTRACT

Babaoğlu, Hakan, Use Of Retinal Vascular Calibre Which is A Novel Cardiovascular Risk Analyses Method in Rheumatoid Arthritis Patients, Prospective Case Control Study. Hacettepe University Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2015. This study aims to investigate retinal vascular calibre (RVC, a novel cardiovascular (CV) risk analysis method) differences in Rheumatoid Arthritis (RA) patients compared to SLE patients and age-sex-comorbidity equivalent population and the interaction between RVC and disease activity scores and CRP in RA patients. Additionally during follow-up effect of disease activity score, level of inflammation and patients clinical status change to the RVC variation and correlation of these parameters were explored. Fortyseven RA patient according to ACR-EULAR 2010 criteria included in this study between July 2014-January 2015. DAS-28, SDAI, CDAI and HAQ scores were recorded. Thirtytwo SLE patient and 45 controls without known rheumatological disease included. RVC was measured from fundus photographs, and summarised as the central retinal artery and vein equivalents (CRAE- CRVE) using a semi-automated computer-assisted method (IVAN, Wisconsin University). CRAE and CRVE were calculated respectively $147,8 \pm 11,7 \mu\text{m}$, $213,3 \pm 17,8 \mu\text{m}$ in RA patients, $147,4 \pm 17,6 \mu\text{m}$, $217,5 \pm 26,2 \mu\text{m}$ in control group, $148,3 \pm 12,8 \mu\text{m}$, $209,2 \pm 14,1 \mu\text{m}$ in SLE patients. There were no correlation between DAS-28, SDAI, CDAI, CRP, ESR, HAQ score with RVC. But there were significant difference of CRVE levels between the groups determined according to DAS-28 ($\text{DAS-28} \leq 3,2$ vs $\text{DAS-28} > 3,2$ $p=0,045$, $\text{DAS-28} \leq 3,2$ vs $\text{DAS-28} > 5,1$ $p=0,004$). Twentyfour of fortyseven patient evaluated again $5,2 \pm 2,1$ months later. There were no correlation between the changes of DAS-28, CRP, HAQ and VAS_D with the RVC changes of these 24 patients. As a result there were no significant difference in RVC between RA and control group, but CRVE was significantly wider in RA patients than SLE ($p=0,038$). CRVE which is reflecting systemic inflammation and possibly increased CV risk, significantly increased in RA patients with high disease activity determined by DAS-28 score. There was no correlation between the change of clinical parameters with RVC changes in RA patients during the follow up.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Retinal vascular calibre, DAS-28, Atherosclerosis

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| KISALTMALAR DİZİNİ | viii |
| TABLOLAR DİZİNİ | x |
| RESİMLER DİZİNİ | x |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| EKLER DİZİNİ | xi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1 Romatoid Artrit | 2 |
| 2.1.1 Tanım-Özet Bilgiler | 2 |
| 2.1.2 Romatoid Artrit'te Tarihçe ve Epidemiyoloji | 2 |
| 2.1.3 Romatoid Artrit'te Etiyoloji | 4 |
| 2.1.4 İmmünoloji | 7 |
| 2.1.5 Patogenez | 7 |
| 2.1.6 Sinovit | 8 |
| 2.1.7 Damarsal Anormallikler | 9 |
| 2.1.8 Romatoid Artrit Hastalarında Klinik Bulgular | 9 |
| 2.1.9 Romatoid Artrit'te Eklem Dışı Tutulum | 10 |
| 2.1.10 Laboratuvar Bulguları | 11 |
| 2.1.11 Serolojik ve İmmünolojik Bulgular | 11 |
| 2.1.12 Radyolojik Bulgular | 12 |
| 2.1.13 Romatoid Artrit Tanısı | 12 |
| 2.1.14 Hastalığın Seyri | 13 |
| 2.1.15 Romatoid Artrit'te Hastalık Aktivitesinin Saptanması | 13 |
| 2.1.16 Tedavi | 15 |
| 2.1.17 RA ve Göz Tutulumu | 16 |
| 2.2 İnflamasyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar | 16 |
| 2.2.1 Ateroskleroz ve İnflamasyon | 16 |
| 2.2.2 Ateroskleroz ve RA | 18 |
| 2.2.3 Genel Popülasyonda Kardiyovasküler Hastalıklar | 19 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.4 Romatoid Artrit Hastalarında Kardiyosküler Hastalıklar | 20 |
| 2.3 Sistemik Lupus Eritematozus | 23 |
| 2.3.1 Giriş-Özet Bilgiler-Epidemiyoloji-Patogenez | 23 |
| 2.3.2 Klinik Bulgular-Tanı-Seyir-Prognoz | 25 |
| 2.3.3 Tedavi | 26 |
| 2.3.4 SLE, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Hastalık | 26 |
| 2.4 Retinal Vasküler Kalibre | 28 |
| 2.4.1 Arka Plan | 28 |
| 2.4.2 Retinal Vasküler Kalibre ve Kardiyovasküler Hastalıklar | 32 |
| 2.4.3 Retinal Vasküler kalibre ve Geleneksel Kardiyovasküler Risk Faktörleri | 32 |
| 2.4.4 Retinal Vasküler Kalibre- İnflamasyon ve Romatolojik Hastalıklar | 37 |
| 3. ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ VE AMACI | 39 |
| 4. HASTALAR VE YÖNTEM | 40 |
| 4.1 Hasta Seçimi, Kayıt ve Dışlanma Kriterleri | 40 |
| 4.2 Gereç ve Yöntem | 40 |
| 4.3 Retinal Fotoğraflama ve Retinal Vasküler Kalibrenin Ölçümü | 41 |
| 4.4 İstatistiksel Yöntemler | 43 |
| 5. BULGULAR | 44 |
| 5.1 RA ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri | 44 |
| 5.1.1 RA Hastalarının Demografik Özellikleri | 44 |
| 5.1.2 RA Hastalarının Klinik Özellikleri | 44 |
| 5.1.3 RA Hastalarının ve Kontrol Grubunun Klasik Kardiyovasküler Risk Faktörleri | 45 |
| 5.2 RA Hastalarının ve Kontrol Gruplarının Retinal Vasküler Kalibresi | 46 |
| 5.3 RA ve SLE Hastaların CRP Değerine Göre Retinal Vasküler Kalibresi | 47 |
| 5.4 RA Hastalarında Retinal Vasküler Kalibre ve İlişkili faktörler | 48 |
| 5.5 Seri Retinal Vasküler Kalibre Sonuçları | 52 |
| 6. TARTIŞMA | 55 |
| 7. SONUÇ VE ÖNERİLER | 63 |
| 8. KAYNAKLAR | 64 |
| 9. EKLER | 88 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------|---|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| AKL | Antikardiyolipin |
| AMI | Akut miyokart enfarktüsü |
| ANA | Anti nükleer antikor |
| Anti-CCP | <i>Anti sitrilünize siklik peptit</i> |
| Anti-RNP | Anti ribonükleo-protein antikorları |
| Anti-SM | Anti-smith antikor |
| APF | antiperinükleer faktör |
| APL | Antifosfolipit antikor |
| ARA | Akut romatizmal ateş |
| AVO | Arter – Ven Oranı |
| B2GPI | B2 glikoprotein |
| BKİ | Beden kitle indeksi |
| C1 | Kompleman 1 |
| C2 | Kompleman 2 |
| C4 | Kompleman 4 |
| SRAE | Santral retinal arter eşdeğeri |
| CRP | C-reaktif protein |
| SRVE | Santral retinal ven eşdeğeri |
| DAS-28 | Hastalık aktivite skoru |
| DİF | Distal interfalengeal eklem |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DMARD | Hastalık modifiye edici ilaçlar |
| DsDNA | <i>Double-stranded DNA</i> |
| EBV | Ebstein barr virüsü |
| ENAS | Nükleer antijen antikorları |
| ESH | Eritrosit sedimantasyon hızı |
| EULAR | <i>The European League Against Rheumatism</i> |
| Fc | FC reseptör |
| FDA | Amerikan ilaç kurumu |
| FMD | <i>Flow-mediated dilation</i> |
| HAQ | Sağlık değerlendirme anketi |
| HDL | Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein |
| HbA1c | Hemoglobin A1c |
| HL | Hiperlipidemi |
| HLA | İnsan lökosit antigeni |
| HSP | Isı şok proteinleri |
| Ig | İmmunglobulin |
| IgG | İmmunglobulin G |
| IgM | İmmunglobulin M |

| | |
|---------|---|
| İFN | İnterferon |
| İL | İnterlökin |
| İEH/İKH | İlaç eklenmiş hastalar/ilaç kesilmiş hastalar |
| İVİG | İntravenöz immunglobulin |
| KAH | Koroner arter hastalığı |
| KKH | Koroner kalp hastalığı |
| KTS | Karpal tünel sendromu |
| KVH | Kardiyovasküler hastalık |
| LA | Lupus antikoagülanı |
| LDL | Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein |
| MHC | <i>Major histocompatibility complex</i> |
| MKF | Metakarpofalengeal eklem |
| MMF | Mikofenolat mofetil |
| MSS | Merkezi sinir sistemi |
| MTF | Metatarsofalengeal eklem |
| NK | <i>Naturel killer</i> |
| NO | Nitrik oksit |
| NSAİD | Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar |
| ORH | Otoimmün romatizmal hastalıklar |
| OXLDL | Okside LDL |
| PİF | Proksimal interfalengeal eklem |
| PPD | Tüberkülin deri testi |
| PTPN22 | Protein trozinfosfataz nonreseptör ²² |
| RA | Romatoid artrit |
| RF | Romatoid faktör |
| RPR | <i>Rapid plazma reagen</i> |
| RVC | Retinal vasküler kalibre |
| SİR | Standart insidans oranı |
| SLE | Sistemik lupus eritematozus |
| SLİCC | <i>Systemic lupus international collaborating clinics</i> |
| SVH | Serebrovasküler hastalıklar |
| TH1 | T helper-1 |
| TNF | Tümör nekroz faktör |
| TÜİK | Türkiye İstatistik Kurumu |
| UV | Ultraviyole |
| VAS | Görsel analog skala |

TABLOLAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2-1- 2010 EULAR-ACR Kriterleri | 12 |
| Tablo 2-2- RA Hastalık Aktivite İndekslerine Göre Hastalık Aktivite Durumları | 14 |
| Tablo 2-3- RA ve Kardiyovasküler Mortalite Çalışmaları- Özet | 22 |
| Tablo 2-4 - Retinal Vasküler Kalibre Etkileyen Değişkenler – Özet..... | 34 |
| Tablo 2-5- SRAE ve SRVE ile İlişkili Durumlar Özet | 36 |
| Tablo 5-1- Hastaların Kullanmakta Olduğu İlaçlar ve Hasta Sayıları..... | 44 |
| Tablo 5-2- RA Hastaların Klinik Özellikleri..... | 45 |
| Tablo 5-3- Hastaların Aktivite Skorlarına Göre Dağılımı | 45 |
| Tablo 5-4- Çalışmaya Katılan RA, SLE ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması | 46 |
| Tablo 5-5- RA Hastalarının ve Kontrol Gruplarının Retinal Vasküler Kalibresi..... | 47 |
| Tablo 5-6- CRP Yüksek ve Düşük Hasta Gruplarının Karşılaştırılması | 47 |
| Tablo 5-7- RA Hastalarının C Reaktif Protein Değerine Göre Karşılaştırılması | 48 |
| Tablo 5-8- RA Hastalık Aktivite Skorları ve İnflamasyon Belirteçleri ile SRAE ve SRVE Arasındaki Korelasyon Analizi | 48 |
| Tablo 5-9 - DAS-28 $\leq 3,2$ ve DAS-28 $> 3,2$ Olan Hastaların Retinal Vasküler Kalibrelerinin Karşılaştırılması | 49 |
| Tablo 5-10- SRVE Değişimi Üzerindeki Etkileri Gösteren Regresyon Analizi | 49 |
| Tablo 5-11 DAS-28 $\leq 3,2$ Olan Hastalar ve DAS-28 $> 5,1$ Olan Hastaların Karşılaştırılması | 50 |
| Tablo 5-12- Hastalık Aktivite Skorlarına ve HAQ Skoruna Göre SRVE ve SRAE Değerlerinin Karşılaştırılması | 51 |
| Tablo 5-13- İlaç Eklenmiş ve İlaç Kesilmiş Hastaların Karşılaştırılması | 52 |
| Tablo 5-14- Hastaların 1. Vizit ve 2. Vizit Değerleri..... | 52 |
| Tablo 5-15- 1. ve 2. Vizit Arasındaki Değerlerin Değişimleri..... | 53 |
| Tablo 5-16- 1. ve 2. Vizitte Hastaların DAS-28 Skoruna Göre Dağılımları | 53 |
| Tablo 5-17- SRAE-SRVE Değişimleri ile DAS-28, VAS _h , CRP ve HAQ Skorundaki Değişimlerin Korelasyon Analizi..... | 54 |
| Tablo 6-1- Çalışmamız ile Literatürdeki Benzer Çalışmaların Karşılaştırılması | 62 |

RESİMLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Resim 1- Fundus Fotoğraflama | 29 |
| Resim 2 - IVAN yazılımı ile Retinal Vasküler Değerlendirme..... | 31 |
| Resim 3- Retinal Vasküler Kalibre Ölçümü..... | 42 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1-DAS-28 $\leq 3,2$ ile DAS-28 $> 5,1$ olan hastaların SRAE ve SRVE değerleri | 50 |
|---|----|

EKLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| EK 1 -1997 SLE Tanı Kriterleri | 88 |
| EK 2 - SLİCC Tanı ve Klasifikasyon Sistemi- Klinik ve İmmunolojik Kriterler | 89 |
| EK 3 -CRP Yüksek ve Düşük Hasta Gruplarının Karşılaştırılması. | 91 |
| EK 4 -CRP Değerine Göre Gruplandırılan RA Hastalarının Özellikleri. | 91 |
| EK 5 -Remisyon-Düşük Aktif Hastalığı Olanlarla Orta-Ciddi Aktif Hastalığı Olan Bireylerin Karşılaştırılması | 92 |
| EK 6 -Remisyon-Düşük Aktif Hastalığı Olanlarla Ciddi Aktif Hastalığı Olan Bireylerin Karşılaştırılması. | 92 |
| EK 7 -HAQ Skoruna Göre Gruplandırılan RA Hastalarının Özellikleri | 93 |
| EK 8 - SDAİ Skorum Sistemine Göre Remisyon-Düşük Aktif Hastaların, Orta-Ciddi Aktif Hastalarla Karşılaştırılması | 93 |
| EK 9 -CDAİ Skorum Sistemine Göre Remisyon-Düşük Aktif Hastaların, Orta-Ciddi Aktif Hastalarla Karşılaştırılması | 94 |
| EK 10 -İlaç Eklenmiş ve Kesilmiş Hastaların Karşılaştırılması | 94 |

1. GİRİŞ

Retinal vasküler kalibre, oftalmolojik muayene yöntemlerinin gelişmesi ile retinal mikrovasküler yapının değerlendirilebilmesi sonrasında ortaya çıkmış bir kavramdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda retinal vasküler kalibre'nin kardiyovasküler risk belirteci olduğu 2000'li yılların başında ortaya çıkmıştır¹. Retinal arteriyollerin daralması diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hipertansiyon, inme ve koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili bulunmuştur^{2,3}. Retinal venül genişlemesinin ise sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu sonraki araştırmalarla gösterilmiştir⁴. Bir derlemede spesifik inflamasyon belirteçleri (C-reaktif protein (CRP), interlökin 6 ve fibrinojen) ile retinal venül kalibresinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır⁵.

Romatoid Artrit (RA) hastalığının tek başına endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve kardiyovasküler risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir^{6,7}. Aktif hastalık durumunda ve yüksek inflamatuvar yanıt ile bu riskin daha da arttığı saptanmıştır. RA hastalarının morbidite ve mortalitesi üzerinde önemli etkisi olan kardiyovasküler hastalıkların erken ve doğru bir şekilde saptanması için farklı yöntemler üzerinde uzun süredir çalışılmaktadır. Nitekim yakın zamanda yapılan bir araştırmada 1987 kriterlerine göre RA tanısı almış olan hastalarda, retinal venüler kalibrenin normal popülasyona göre değişiklik gösterdiği ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁸.

Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada, retinal venüler kalibrenin CRP ile ilişkili olduğu, inflamasyonun kontrol altına alınması durumunda düzelebileceği belirtilmiştir⁹.

Bu çalışmanın birinci amacı RA tanılı hastalarda retinal venüler kalibrenin sağlıklı popülasyona göre bozulup bozulmadığının saptanmasıdır. İkinci amacımız ise RA hastalarının rutin tedavileri ile takipleri süresince retinal venüler kalibre üzerinde olası değişikliklerin ve ilişkili faktörlerin belirlenmesidir. Çalışmaya RA hastaları, SLE tanısı bulunan hastalar ve yaş-cinsiyet-komorbidite açısından eşdeğer bireyler dahil edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Romatoid Artrit

2.1.1 Tanım-Özet Bilgiler

Romatoid Artrit (RA) erişkin yaşlarda görülen, primer olarak sinoviyal dokuları hedef alan, etiyojisi net olarak bilinmeyen multisistemik, romatizmal, otoimmün, kronik bir hastalıktır¹⁰⁻¹⁸.

Simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Sistemik bir hastalık olan RA, birçok doku ve organ sistemini etkileyebilir, yaşam kalitesini anlamlı şekilde bozabilir. Primer olarak sinoviyal doku etkilenir. Bu dokunun aşırı proliferasyonu etrafındaki kemik ve kıkırdak dokunun hasarına yol açar¹⁰⁻¹⁸.

Hastalık kısa sürede eklem destrüksiyonuna ve kalıcı hasarlara neden olabileceği için erken tanı ve tedavi önemlidir.

RA tipik olarak, haftalar-aylar boyunca yavaş yavaş ilerleyen semptom ve bulgular ile başlar. Genellikle hastalar ilk olarak bir veya birkaç eklemden sabah tutukluğunu fark ederler, bu durumu ağrı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı takip eder. Etkilenen eklem sayısı hayli değişkendir^{16,19,20}.

En sık etkilenen eklemler proksimal interfalangeal eklem ile metakarpofalangeal eklemlerdir. Ayrıca el bileği, omuzlar, dirsekler, dizler, ayak bileği, atlanto-aksiyel eklem ve metatarsfalangeal eklemde etkilenebilir^{16,19,20}.

Hastalığın seyrinde distal interfalangeal eklem ve atlanto-aksiyel eklem haricindeki aksiyel eklemler etkilenmezler^{16,19,20}.

2.1.2 Romatoid Artrit'te Tarihçe ve Epidemiyoloji

İnsanlık tarihinde, artrit in mevcudiyeti hakkındaki ilk izler *Alabama* ve *Tennessee* bölgelerinde yapılan kazı çalışmaları sonucu MÖ 4500 yıllarına ait olduğu düşünülen kalıntılarda saptanmıştır^{21,22}.

İlk yazılı kanıt ise, MÖ 500 ile MS 100 yılları arasına ait olduğu düşünülen bir tıbbi dokümandır. Bu dokümanda kronik simetrik poliartrit, cilt altı nodüller, kontraktürler ve ekstremitte atrofileri tarif edilmiştir²³⁻²⁵.

Boticelli, Da Vinci gibi klasik dönem ressamlarının tablolarında RA'ya rastlanmaktadır. Bu da 1500'lü yılların başlarına; Amerikan'ın keşfedildiği yıllara denk gelmektedir. O döneme kadar Avrupa'da RA çok rastlanan bir hastalık değilken Amerika'nın keşfi ile daha sık rastlanır olmuştur. Amerika'nın keşfi ile Avrupa bütün ile tanışmıştır. Bu daütünün RA etiyolojisi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür²⁶.

RA'nın ilk anlaşılabilir tanımı 1800'lü yıllarda Fransız Hekim Dr. *Augustin Jacop Landra-Beauvais* tarafından yapılmıştır. 1859 Yılında Sir *Alfred Garrod* tarafından ilk kez Romatoid Artrit denilmeye başlanmıştır. 1907 Yılında *Alfred Garrod* 'un oğlu *Archibald Garrod* Osteoartrit ile RA arasındaki modern ayrımı yapmış ve bu tarihten itibaren RA denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır²⁷.

1940 yılında *Waal* ve 1948 yılında *Rose* ve arkadaşları Romatoid Faktörü (RF) tanımlamışlardır. RA'nın otoimmün mekanizmaların sonucu olduğu ortaya konmuştur²⁷.

RA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En sık 20-50 yaşları arasında görülür^{16,17}. Kadınlarda 2-3 kat daha fazladır^{12,16,20}. Hastaların %80'i 35-50 yaşlarındadır^{16,19}. Hastalığın prevalansı yaşla artar fakat başlangıç yaşına göre cinsiyet oranı değişmektedir. 20-30'lu yaşlarda kadınlarda çok daha sık görülürken, 50 yaşın üzerinde ve özellikle post menopozal dönemde kadın-erkek RA görülme oranı giderek birbirine yaklaşır^{20,28}.

RA bütün ırklarda görülebilen bir hastalıktır. Fakat hastalık prevalansı ırk, coğrafi dağılım ve etnisiteye göre varyasyon gösterir^{12,17,18}. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da hastalık prevalansının %0,5-1 olduğu gösterilmiştir²⁹. Prevalansın en düşük olduğu yer Afrika kırsallarıdır^{16,30}. Nijerya'nın kırsal kesimlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hiç RA vakası bildirilmemiştir³⁰. Aksine Amerika'da yaşayan *Pima Hintlilerinde* %5,3, *Chippewa Hintlilerinde* %6,8 gibi oldukça yüksek prevalans oranları bildirilmiştir^{12,19,31,32}. Güneydoğu Asya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında sıklık %0,2-0,3 arasında

değişmektedir^{27,33}. Ülkemizde yapılan bir çalışmada RA prevalansının %0,5 olduğu saptanmıştır³⁴. Bu bilgiler ışığında RA etiyojisinde genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerinde de etkisi olduğu düşünülmektedir^{12,35,36}.

RA insidansı için yapılan çalışmalar az olmakla birlikte oranlar %0,02-0,04 arasında değişmektedir. RA insidansı kadınlarda kabaca %0,04 iken erkeklerde bu oran %0,02 kadardır. Son veriler RA insidansının azaldığını göstermektedir^{20,27,29}.

2.1.3 Romatoid Artrit'te Etiyoloji

RA'nın etiyojisini, hangi faktörün hastalığı ağırlaştırdığını hangi faktörün durdurduğunu anlamaya çalışmak her zaman ilgi konusu olmuştur. Yapılan ikiz çalışmaları hastalığın genetik komponentinin güçlü olduğunu fakat %40 etiyojik etkinin ise çevresel faktörlerden kaynaklandığını göstermiştir³⁷.

Günümüzde RA'nın genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici faktörün araya girmesi ile başladığı kabul edilmektedir^{12,19,20,27}. Genetik Faktörler, Çevresel faktörler ve bireye ait faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludurlar^{15,17,18,38}.

2.1.3.1 Genetik Faktörler

RA'da genetik bir etki olduğu kabul edilmektedir. Seropozitif hastaların birinci derece yakınlarında RA beklenenden dört kat daha fazla görülür³⁹. İkiz çalışmalarında, ikizlerden birinde RA varsa diğesinde de gelişme olasılığı monozigotlarda %15-20 iken dizigotlarda %5'tir^{19,20}. Aynı aileden birden fazla kişide RA görülebilir.

İnsanda RA'ya yatkınlık oluşturan en önemli gen, MHC sınıf-II (*Major Histocompatibility Complex*) grubuna ait HLA (*Human Leukocyte Antigen*) moleküllerinden HLA- DR₄'tür^{19,20}. HLA-DR₄ taşıyıcılığı RA'ya artmış yatkınlık oluşturur ve hasta bireylerde daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir^{19,20}.

Normal popülasyonda HLA-DR₄ %25 oranında pozitif bulunurken RA'lı hastalarda %60-70 oranında pozitiflik saptanmıştır. Anti sitrülüne peptid antikorları (Anti-CCP) pozitif olan hastalarda HLA-DR₄ pozitifliği daha sıktır¹⁹. Bu gen RA etiyojisinde bir faktör olarak görülmektedir⁴⁰. RA'nın eklem dışı tutulumunda genetiğin rolü olabileceği hakkında sağlam kanıtlar mevcuttur⁴¹. HLA-DR_{B1} alleli

ciddi RA'da ve eklem dışı tutulumlarda oldukça sık saptanır^{42,43}. Fakat yapılan toplum temelli çalışmalarda RA'daki genetik riskin sadece üçte birinin HLA bölgesindeki genlerle açıklanabileceği gösterilmiştir.

Bu durum, HLA dışında başka genlerin de RA etiyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Diğer tanımlanmış genlerin arasında hücre içi protein trozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22) adı verilen 1. kromozomda bulunan gen hastalıkla ilişkilendirilmiş olan bir diğer gendir⁴⁴. Ülkemizde RA hastaları üzerine yapılan çalışmalarda PTPN22 heterozigot pozitifliğinin seropozitif RA hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde Homozigot PTPN22 RA hastalarında saptanmamıştır⁴⁵.

Bu veriler ışığında RA patogenezinde genetik faktörlerin çok önemli olduğu fakat tek başına etken olmadığı yorumu yapılabilir.

2.1.3.2 Hormonal Faktörler

Kadınların hormonal durumunun değişkenliği ve bunun gündelik yaşama yansması olan gebelik, menopoz veya lohusalık dönemi RA etiyopatogenezinde araştırılmıştır ve hormonların önemli bir rolü olduğu saptanmıştır. Bu gibi durumlar bazı çalışmalarda artmış risk, bazılarında ise koruyucu olarak saptanmıştır^{46,47}.

Östrojenin T-supressor hücreleri inhibe etmesi ve T-helper hücrelerin aktivitesini arttırması kadınlarda RA'nın daha sık görülmesinin sebebi olabilir⁴⁸. Ayrıca sinoviyal hücrelerde ve hafıza T hücrelerinde östrojen reseptörleri mevcuttur ve bu reseptörlerin polimorfizmi RA ile ilişkili olabilir⁴⁹. Epidemiyolojik incelemeler ve prevalans çalışmaları sonuçlarında ortaya konan kadınlarda post menopozal dönemde RA görülme hızının erkeklerle eşitlenmesi durumu, östrojen etkisinin kalkması şeklinde yorumlanabilir.

2.1.3.3 Sigara

Sigara, RA etiyopatogenezinde en çok araştırılmış olan çevresel faktörlerden biridir^{26,50-57}. Özellikle RF ve Anti CCP pozitifliği olan erkek hastalarda kuvvetli şekilde ilişkilidir^{50,55,57-60}.

Avrupa'da RA'nın sanat eserlerinde resmedilmesi, Avrupa'nın sigara ile tanışması sonrasında başlamıştır.

Yine sigara içimi ile RA arasındaki ilişki kadın hastalarda da gösterilmiştir^{50,51,54,56,57}. Fakat bu konuda istisnai çalışmalar da mevcuttur²⁶. Sigara RA gelişimine katkıda bulunur ve prognozu kötüleştirir^{12,19,27}.

Sigara içimi ve HLA-DR_{B1*04} arasındaki ilişki sadece Anti CCP pozitifliği olan RA hastalarına özgüdür⁶¹. Sigara içen ve HLA-DR_{B1*04} geni taşıyan hastalarda RA gelişme riski çok artmıştır. Bu da çevre-gen ilişkisini desteklemektedir⁶¹.

Bu çalışmalar göz önüne alındığında RA patogenezinde otoimmün sürecin akciğer kaynaklı olarak tetikleniyor olabileceği öne sürülmüştür^{61,62}.

2.1.3.4 Enfeksiyonlar

Mikrobik antijenler ile konak antijenler arasında bazı yakınlıklar tespit edilmiştir. Bu yakınlıktan dolayı otoreaktivite gelişerek, self toleransın kırılması ile RA benzeri otoimmün hastalıklar oluşabilir^{19,20,63}.

Porphyromonas gingivalis adlı bakterinin neden olduğu gingivitin RA hastalarında daha sık saptanması olası bir enfeksiyon ajanının RA'yı tetiklediği görüşünü güçlendirmiştir⁶⁴.

RA'lı hastalarda periodontit sık görülen bir durumdur ve RA'lı hastalarda *Porphyromonas gingivalis*'e karşı antikor titreleri sağlıklı insanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur⁶⁵. *Porphyromonas gingivalis* sitrülline peptidi meydana getiren *peptidylarginine deiminase* isimli enzimi katalize edebilen tek bakteridir bunun sonucunda da anti-sitrülline peptid antikorlarının ortaya çıkmasını arttırabilir⁶⁵. 2014 yılında Mikuls TR ve ark.⁶⁶ tarafından yapılan çalışma sonucunda seropozitif RA hastalarında sağlıklı popülasyona göre hem periodontit hem de *Porphyromonas gingivalis* sıklığı istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır.

2.1.3.5 Diğer Faktörler

RF⁶⁷ ve Anti CCP⁶⁷'nin klinik olarak hastalık başlangıcından yıllar önce pozitifleşebilmesi çevresel etkilenmenin hastalık başlangıcından yıllar önce gerçekleştiğinin bir göstergesi olabilir.

Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda 12 yıldan daha az eğitim alanlarda RA'nın daha sık görüldüğü ortaya konmuştur⁶⁸. Bu durum aslında çalışma koşulları

ve sosyoekonomik durum ile ilişkilendirilebilir. Bazı çalışma şartlarında RA gelişme riskinin diğerlerine göre daha fazla olduğu bilinmektedir^{69,70}. Bu durumlar çevresel bağımlı veya iş bağımlı RA gibi tanımların ortaya çıkmasına neden olmuştur^{71,72}.

Diyet, RA etiolojisinde yer alabilir. Bazı retrospektif çalışmalarda kırmızı et tüketimi ile RA gelişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır⁷³. Ayrıca kahve tüketimi⁷⁴ ve obezite RA için risk faktörlerindedir^{19,27}. RA gelişme riskini azaltan birçok faktör tanımlanmıştır. Vitamin D alımının prospektif çalışmalarda⁷⁵, düzenli alkol alımının ise vaka kontrol çalışmalarında RA gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir^{26,76}.

2.1.4 İmmünoloji

Otoantikörlerin haricinde RA, immun sistemin birçok anormalliği ile birliktelik gösterir. Bunlar içerisinde en önemlisi klonal olarak artmış oto reaktif T hücrelerinin varlığıdır⁷⁷. İmmun sistem vücuda giren yabancı antijenleri tanıyarak yok etme görevini üstlenen hücreler bütünüdür. Bu yok etme işlemi yapılırken vücut kendi ürettiği veya benzeri olan antijenleri tolere eder. Bu tanıma kabiliyeti çok keskindir ve bu tanıma kabiliyetinin bozulmasına Self –Tolerans kaybı denir. Bunun sonucunda kendi antijenlerine karşı yok etme işlemi yürütmeye çalışan Oto-Reaktif T ve B hücreleri ortaya çıkar.

2.1.5 Patogenez

RA patogenezinde hem humoral hem de hücrel bağışıklık mekanizmaları birlikte yer alırlar. Hastalığı neyin başlattığı bilinmemektedir. RA gelişimi için kabul gören hipotezler birçok farklı sürecin sinerjik olarak işleyişini içerir. RA'nın patogenezini, eklem dış yüzeyinde yoğun bir şekilde bulunan otoantijenlere karşı ortaya çıkan RF ve Anti CCP gibi otoantikörlerle karakterize, sitokin ağı fenomeni adıyla bilenen birçok sitokinin birlikte veya peşi sıra çalıştığı, kronik, otoimmun ve inflamatuvar bir süreç olarak özetlenebilir⁷⁸.

Bağışıklık sisteminin tolerans fonksiyonundaki bozulmalar nedeniyle B ve T hücreleri tarafından sitrüllinlenmiş antijenlerin tanınmasında sorunlar ortaya çıkar. Lenfosit farklılaşmasındaki bozulma RA hastalarında TH1 fenotipine doğru kaymıştır.

Sinoviyal dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı öne sürülmektedir. Aktive olan bu hücreler IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfositleri, makrofajları ve fibroblastları uyarır.

IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonları aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli olarak IL-1 ve TNF- α salgılanır. IFN- γ ile karşılaşmalarından sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. IFN- γ 'nın kollojen sentezini inhibe eden bir fonksiyonu da mevcuttur⁷⁹.

Eklem hasarında rol oynayan sitokin sistemi dengesizlikleri IL-1, TNF, IL-6, IL-18, IL-15, IL-33, IL-22 ve IL-13'ü içerir⁷⁸. Kıkırdak hasarındaki bir diğer neden ise öncü hücrelerin osteoklastlar ve matriks üretimi regülasyonu üzerine olan etkileridir⁷⁸.

2.1.6 Sinovit

Romatoid Sinovit, eklem yüzeyindeki inflamasyon sonucunda lokal ve sistemik hemostatik regülasyonun bozulduğu durumda meydana gelen yaygın bir durumdur. RA'da, sinoviyada sitokinlerin düzeyleri artmıştır ve sitokinler patogeneizde önemli bir role sahiptir. En belirgin artış TNF- α ve IL-1 sitokinlerinde görülür. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, angiogenezi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini arttırırlar.

RA'da 3 major sinovit mevcuttur⁸⁰. Germinal merkezli sinovit yüksek derece organize komplike yapılardır. Diffüz sinovit en az organize olmuş formu olmasına rağmen o dahi çok ciddi eklem hasarına neden olabilir.

Hastalığın kronik fazında sinoviyal hücrelerde artma olmaktadır. Bunun sonucunda villöz oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşur. Pannusta makrofajlar bulunur ve bu makrofajlar salgıladıkları proteinaz ve kollojenazların etkisiyle kıkırdak ile kemiğin birleştiği bölgelerde hasara yol açarlar. Bunun sonucunda subkondral kemikte erozyonlar başlar. Pannus eklem kıkırdağını harap ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Subkondral kemikteki erozyonlar nedeniyle kistik yapılar ortaya çıkar. Bu geri dönüşümsüz süreç eklem kıkırdağında ciddi hasara neden olur. Sinoviyal membranda T lenfosit aktivasyonu belirginleştiği zaman eklem bulguları başlar. Bu dönemde hareket kısıtlılığı, eklem şişliği ve ağrısı ortaya çıkar⁸¹.

2.1.7 Damarsal Anormallikler

Ciddi eklem dışı tutulumu olan RA hastaları (vaskülit, perikardit, plevrit veya Felty Sendromu), eklem dışı bulgusu olmayan RA hastaları ile kıyaslandığında, yaş, cinsiyet ve hastalık süresi her iki grupta eşit olmak kaydı ile eklem dışı tutulumu olan hastaların iskelet kası küçük damar endotelinde IL-1a ve HLA-DQ ekspresyonu anlamlı oranda artmış olarak saptanmıştır⁸². Endotel aktivasyonunun, sistemik inflamasyon ve damar hasarından sorumlu olabileceği düşünülmekte ve erken aterosklerozun nedeni olabileceği tartışılmaktadır⁸³.

Birçok damarsal patoloji RA hastalarında bildirilmektedir. Bunlardan en sık bilineni karotis intima medya kalınlığının RA hastalarında sağlıklı bireylere göre daha artmış olduğudur^{84,85}, Diğer bilinenler ise vasküler sertliğin⁸⁶ ve endotel disfonksiyonunun⁶ daha fazla olduğudur.

Kas biyopsilerinde damar yapıları etrafında saptanan sitokin fazlalığının ve HLA moleküllerinin artmış ekspresyonunun inflamatuvar sürecin vasküler bir sonucu olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle tedavi ile inflamasyonun kontrol altına alınmasının endotel disfonksiyon süreci üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bu bulgular birleştiğinde RA'ya bağlı inflamatuvar sürecin vasküler endotel aktivasyonuna, damar duvarı hasarı ve kardiyovasküler hastalığa neden olabileceği düşünülmektedir.

2.1.8 Romatoid Artrit Hastalarında Klinik Bulgular

RA, kronik poliartrit ile seyreden bir hastalıktır. Hastalığın başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösterse de tipik başlangıç kliniği genellikle sinsi ağrı ile birlikte, konstitüsyonel bulguların eşlik ettiği, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişlik şeklindedir⁸⁷. Hastalığın erken haftalarında tanı, tipik serolojik özellikler ve simetrik sinovit yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konur.

Hastalığın başlangıç dönemindeki tipik klinik bulgular el bileği, elin proksimal interfalangeal (PİF) ve metakarpofalangeal (MKF) eklemlerinin bilateral, simetrik ve ağrılı şişmesidir. En çok tutulan eklemlerin başında MKF, el bilekleri ve PİF eklemler

gelir (%70–90). El bilek eklemının sinoviti RA'nın değişmez bir özelliğidir. El parmaklarında sabahları bir saati aşan tutukluk önemlidir. RA'da dorsal ve lumbal vertebraların, sakroiliyak ve distal interfalangeal (DİF) eklemlerin tutulması olağan değildir. C₁-C₂, Temporomandibular eklem de dahil olmak üzere belirtilen eklemler hariç birçok eklemi etkileyebilir.

2.1.9 Romatoid Artrit'te Eklem Dışı Tutulum

RA'daki ciddi eklem dışı tutulumlar genellikle RF pozitifliği ile ilişkilidir⁸⁸. Felty sendromlu ve RA ilişkili vaskülit gibi klinik durumlarda RF ve Anti CCP titresi çok yükselebilir⁸⁹ ve bunun gibi ciddi antikor pozitifliği ile giden durumlarda kan dolaşımında immün kompleksler mevcuttur ve kompleman aktivasyonu vardır^{90,91}.

En sık deri bulgusu derialtı Romatoid nodüllerdir. Basıya maruz kalan yerlerde özellikle ön kol ekstansör yüzeyinde görülür. Diğer organları tutabilir. RF pozitifliği ile ilişkisi mevcuttur⁹².

Serozal tutulum, plevrit veya perikardit veya bunların birlikteliği şeklinde olabilir, klinik bulgu vermeyebilir. Bu bulgulara RA tanısı olan hastaların otopsi serilerinde %50 gibi bir oranda rastlanmıştır⁹³.

Akciğer tutulumu çok farklı yelpazelerde seyredebilir. Yer tutan Romatoid nodüller saptanabileceği gibi, hastalık plevral efüzyon veya interstisiyel fibrozis ile de seyredebilir. Romatoid nodüllerin akciğerde saptanması malignite ve ciddi enfeksiyondan ayrılması gereken bir klinik tablo oluşturur. Kavitasyon saptanabilir, ikincil enfeksiyonlar görülebilir.

Hastalık kronik hastalık anemisi ve reaktif trombositoz ile seyredebilir. Bazı hastalarda demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği anemileri de görülebilir.

Felty Sendromu, RA'nın lenfadenopati, splenomegali, nötropeni ile seyreden ağır bir şeklidir. Nadiren tabloya hepatomegali eklenebilir. Yüksek titrede RF pozitifliği eşlik edebilir. Hipersplenizm tablosu eşliğinde ateş yüksekliği ve kilo kaybı görülebilir. Tüm kan hücrelerinde azalma olmasına rağmen nötropeni daha belirgindir.

RA'da böbrek, direkt olarak nadir tutulmaktadır. İlaç yan etkileri nedeniyle etkilenebilir, amiloidoz gelişebilir ve hafif fokal segmental glomerülosklerozlar görülebilir.

RA'nın eklem dışı tutulumlarının vasküler bir hadise olabileceği Romatoid nodül ve perikardit spesmen patolojilerindeki perivasküler hücre infiltrasyonu ile desteklenmektedir⁹⁴.

2.1.10 Laboratuvar Bulguları

Spesifik bir laboratuvar bulgusu RA'da mevcut değildir. Genellikle hastalığın başlangıç döneminde organ fonksiyonlarını gösteren laboratuvar değerleri normal aralıktadır. Aktif RA'lı hastaların çoğunda kronik hastalık anemisi ve reaktif trombositoz görülebilir. Hastalık aktivitesine bağlı lökositoz görülebileceği gibi ilaç yan etkisi veya Felty sendromuna bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni de görülebilir⁹⁵.

Akut Faz Reaktanları: Aktif RA'lı hastalarda akut faz reaktanları genellikle yüksek bulunur. En sık kullanılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile CRP'dir. Klinik olarak aktivite saptanmasa da CRP'nin yüksek seyrettiği vakalarda eklem yıkımının daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

2.1.11 Serolojik ve İmmünolojik Bulgular

RF, IgG'nin Fc kısmına karşı oluşan bir anti-anti immunglobulindir. Sıklıkla IgM yapısındadır. RA hastalarının %85'inde pozitif bulunmaktadır. Genel popülasyonda RF'nin sıklığı yaş ile artar ve 65 yaş üzerindeki bireylerde RF pozitiflik oranı %10-20'ye yükselir. Tek başına tanı için yeterli değildir. Takip için kullanılmamaktadır. Tanıdaki titresi hastalığın seyri hakkında fikir verebilir. Yüksek titrede pozitif olan hastalarda ekstra artiküler bulgular daha sık görülmektedir⁹⁶.

Anti-CCP antikorların filagrin yapısında oldukları ve RA tanısından yıllarca önce pozitif olabildikleri gösterilmiştir, erozif hastalıkla ilişkilidir⁹⁷. Tanı kriterlerinden birisidir. Bu antikorların duyarlılığı erken ve geç RA tanısında değişmektedir, erken RA tanısında duyarlılığı %66, özgüllüğü %94 civarındadır⁹⁸.

2.1.12 Radyolojik Bulgular

RA'lı hastalarda eklem tutulumunun radyolojik değerlendirilmesinde öncelikle konvansiyonel radyografilerden yararlanılır.

Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde osteoporoz ve birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. İnflamasyon ile geç dönemde eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve eroziv değişiklikler ve subluksasyon izlenmektedir⁹⁹.

2.1.13 Romatoid Artrit Tanısı

1987 yılında “*American College of Rheumatology*” (ACR) RA'nın tanı ve sınıflandırılması amacıyla bir takım kriterler yayınlamıştır. Bu kriterler RA tanısı için %91-94 duyarlılık ve %89 özgüllük göstermektedir. Normalde bu kriterler epidemiyolojik çalışmalar ve hastalığın sınıflandırılması için geliştirilmiş olsa da tanı kriterleri olarak kullanılmaktaydı. Fakat özellikle hastalığın erken dönemlerinin bu kriterlerle karşılanmaması tanıyı geciktirmekte ve eklem harabiyeti ile sonuçlanmaktaydı. Bunun üzerine 2010 yılında ACR ve *The European League Against Rheumatism* (EULAR) tarafından yeni klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir¹⁰⁰. Bu kriterlerin en önemli özelliği hastalığı erken dönemde belirleyebilecek özellikler üzerine durulmaya çalışılmış olmasıdır^{100,101}.

Tablo 2-1-2010 EULAR-ACR Kriterleri

| | | |
|---|---|--------|
| Tutulan Eklem Sayısı ve Yerleri | 2-10 arası büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bilekleri arasından) | 1 puan |
| | 1-3 arası küçük eklem (MKF eklemler, PİF eklemler, beşinci MTF eklemlerin ikinci kısmı, başparmak interfalangeal eklemler ve el bilekleri arasında) | 2 puan |
| | 4-10 arası küçük eklem | 3 puan |
| | 10 eklemden fazla tutulum (en az bir küçük eklem) | 5 puan |
| Serolojik Anormallikler (RF, Anti-CCP) | Düşük pozitif | 2 puan |
| | Yüksek pozitif (üst sınırın 3 katından fazla) | 3 puan |
| Yükselmiş Akut faz cevabı (ESH ya da CRP) | | 1 puan |
| Semptomların süresi (en azından 6 hafta) | | 1 puan |

RF= Romatoid Faktör, Anti CCP= Anti sitrülünize siklik peptit, MKF=Metakarpofalangeal eklem, MTF=Metatarsofalangeal eklem, PİF=Proksimal interfalegeal eklem, ESH=Eritrosit sedimantasyon asyön CRP=C-reaktif protein, Tanı için 6 puan gerekmektedir.

2010 ACR ve EULAR kriterleri (Tablo 2-1) sinoviti açıklayan daha iyi bir alternatif tanı yokluğunda kullanılır, değerlendirilen parametrelerden yeterli puan alınması durumunda RA tanısı kabul edilir.

Bu kriterler sonucunda undiferansiyel sinovit ile başvuran hastaların hangilerinde ilerleyici ve kronik hastalığın gelişebileceğini öngörmek ve hızlıca tedaviye başlamak kolaylaşmıştır.

2.1.14 Hastalığın Seyri

RA'nın seyri hastadan hastaya oldukça değişir. Kronik ve dalgalı bir seyir görülür, hastaların bir kısmında eklem bozuklukları ve fonksiyonel kısıtlılık gelişir. 10 yıl içerisinde hastaların yaklaşık %50'sinde değişik düzeyde fonksiyonel kayıp ortaya çıkar.

RA'lı hastalarda yaşam beklentisi ortalama 3-7 yıl kısalmıştır. RA'daki artmış mortalite oranı, hastalığın şiddeti ile ilişkili görülmektedir. Mortalite artışı ile ilişkili faktörler olarak fonksiyonel kısıtlılık miktarı, hastalık süresi ve şiddeti, kortikosteroid kullanımı, hastalığın başlangıç yaşı ve düşük sosyoekonomik-sosyokültürel durum gösterilebilir¹⁰².

Artmış mortalite oranı kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

2.1.15 Romatoid Artrit'te Hastalık Aktivitesinin Saptanması

RA'da hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçları ile değerlendirilir.

Hastalığın seyrinde akut faz proteinlerinin özellikle seri ölçümler ile takibi hastalık aktivite tayini amacıyla kullanılabilir. Bu amaç için özellikle ESH ve CRP kullanılır.

Klinik olarak hastalığın aktivitesini değerlendirmek için eklem indeksleri kullanılabilir. Birçok tanımlanmış eklem indeksi mevcuttur.

Hastalık aktivitesi fonksiyonel olarak sınıflandırılabilir. ARA tarafından 1981'de revize edilen kriterlere göre hastalar günlük yaşam aktivitelerine göre sınıflandırılabilirler¹⁰³.

Hastaların genel sağlık durumunun tayininde *Health Assesment Questionare* (HAQ) AIMS (*Arthritis Impact Measurement Scale*), MACTAR (*Mc Master Toronto artrthritis patients preference disability questionnaire*) kullanılabilir. Ancak bunlar eklemi etkileyen diğer rahatsızlıklar ve noninflamatuvar durumlardan etkilenirler.

Hastalık aktivitesi optimal değerlendirmek adına, klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeyi kapsayan skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak *Lansbury 93 DAS (Diasese Activity Score)* gösterilebilir⁹⁹.

DAS-28; hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın global olarak kendi hastalığını 100 milimetrelik görsel analog skalada değerlendirilmesiyle hesaplanan bir skordur. Yine benzer şekilde CRP ve/veya VAS doktor değerlerinin eklenmesi ile kolaylaştırılmış (SDAİ) ve klinik (CDAİ) hastalık aktivite skorları da hesaplanabilir. DAS-28 skoru tedavi değişikliği ve hastalığın takibinde kullanılabilir.

DAS-28: $0,56 \times (\text{hassas eklem sayısı}) + 0,28 \times (\text{şiş eklem sayısı}) + 0,70 \times (\text{ESH}) + 0,014 \times (\text{Global değerlendirme})$

SDAİ (5 ölçüt) = $\text{Şiş eklem}(n/28) + \text{Hassas Eklem } (n/28) + \text{Hasta Global VAS(cm)} + \text{Hekim Global VAS(cm)} + \text{CRP (mg/dl)}$

CDAİ (4 ölçüt)= $\text{Şiş eklem}(n/28) + \text{Hassas Eklem } (n/28) + \text{Hasta Global VAS(cm)} + \text{Hekim Global VAS(cm)}$

Çalışmamızda SDAİ, CDAİ, HAQ ve DAS-28 aktivite skorları kullanılmıştır.

Tablo 2-2-RA Hastalık Aktivite İndekslerine Göre Hastalık Aktivite Durumları

| CDAİ Hastalık Aktivite İndeksi | | | | |
|---|-----------|--------------|---------------|-------------|
| Aralık | Remisyon | Düşük | Orta | Ciddi |
| 0-76 | ≤ 2.8 | > 2.8 - 10.0 | > 10.0 - 22.0 | > 22.0 |
| SDAİ Hastalık Aktivite İndeksi | | | | |
| Aralık | Remisyon | Düşük | Orta | Ciddi |
| 0-86 | 0.0 - 3.3 | 3.4 - 11.0 | 11.1 - 26.0 | 26.1 - 86.0 |
| DAS-28 Hastalık Aktivite İndeksi | | | | |
| Aralık | Remisyon | Düşük | Orta | Ciddi |
| 0- | 0.0 - 2,6 | 2,6-3,2 | 3,2-5,1 | >5,1 |

2.1.16 Tedavi

RA seyrinde ortaya çıkan erozyonlar ve deformiteler geri dönüşümsüzdür. Bu yüzden tanıdaki amaç olabildiğince erken olması iken, tedavideki esas amaç ise eklem hasarı gelişmeden hastalığı kontrol altına almaktır.

Tanı anında hastalık aktivitesi, hastanın komorbiditeleri ve fonksiyonel kapasitesi değerlendirilerek tedavi kararı verilir. Bütün tedaviler ciddi takip gerektirmektedir.

RA'nın seyrini değiştirme kapasitesine sahip olan ilaçlara hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) adı verilir. Bunlar Metotreksat, Hidroksiklorokin, Sulfasalazin ve Leflunomidir. DMARD'ların etkileri semptomatik değil patofizyolojik mekanizmaları etkilediği için haftalar-aylar sonra faydaları ortaya çıkar. DMARD'lar ile erken tedavinin kemik erozyonlarının ortaya çıkmasını yavaşlatabileceğine yönelik kanıtlar mevcuttur.

Metotreksat'ın etkisi diğer DMARD'lardan daha hızlı başlamaktadır, ayrıca Metotreksat daha iyi klinik yanıt ve daha az toksisiteye neden olmaktadır. Hastaların Metotreksat'ta kalım süreleri diğer DMARD'lara oranla daha fazladır^{104,105}.

Antimalaryal ilaçlar makrofaj ve dendritik hücrelerde intrasitoplazmik pH'yı arttırarak antijen prosesini ve sunumunu azaltır. Hidroksiklorokin, 4-aminokinolon türevidir, en sık kullanılan antimalaryal ilaçtır. Tedaviyi sınırlayan en önemli toksisite oküler birikimdir. Erken hasar geri dönüşümlü iken geç dönemde geri dönüşümsüz olabilir.

Leflunomid, RA tedavisinde kullanılan, pirimidinlerin de novo sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan dihidrooratat dehidrojenazı inhibe ederek anti proliferatif etki gösterir¹⁰⁶. T hücre proliferasyonunu engeller ve kendi başına anti inflamatuvar etkisi mevcuttur¹⁰⁷.

Sulfasalazin nötrofillerde kemotaksis, süperoksit yapımı ve degranülasyonu azaltır. Naturel Killer hücreleri inhibe eder ve IL-1, IL-6 ve TNF- α yapımını engeller. Monosit ve makrofajların salgı yapmalarını azaltır. T hücre proliferasyonunu azaltır. IL-2 yapımını baskılar, antikor üretimini ve fibroblast yapımını engeller^{104,105}.

RA patogenezinin anlaşılmaya başlamasından sonra hedefe yönelik tedavi üzerinde çalışılmış ve TNF- α bloke edici ajanlar RA tedavisinin önemli bir parçası haline gelmişlerdir. Kötü prognozlu ve tedaviye dirençli RA hastalarında bu ilaçlar kullanılmaktadır. İnflksimab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab ve Sertolizumab RA tedavisi için FDA tarafından onay almış anti-TNF ilaçlardır¹⁰⁸.

RA tedavisinde kullanılabilecek diğer biyolojik ajanlar Anti-CD 20 antikoru olarak bilinen Rituximab, Selektif Kostimülatör modülatörü olan Abatacept, IL-6 reseptör antikoru Tosilizumab, Jak-Kinaz inhibitörü Tofacitinib'dir.

2.1.17 RA ve Göz Tutulumu

RA'nın seyri gereği araştırmalar genel olarak sinoviyal ve kıkırdak hasarına yönelik yapılmıştır. Göz yüzeyinde immünolojik olarak verdiği hasarla kuru göze neden olduğu bilinmektedir¹⁰⁹⁻¹¹¹. Bu durum RA hastalarında en sık görülen göz bulgusudur ve keratokonjonktivit sikka olarak isimlendirilir.

RA, sklerit ile yakından ilişkilidir. Fakat RA'nın göz tutulumu sadece bunlarla sınırlı değildir, genel olarak oküler inflamasyon olarak isimlendirebileceğimiz periferik ülseratif keratit, anterior nodüler sklerit, korneal hasar, nekrotizan sklerit, konjunktival nodül, optik nörit ve anterior iskemik optik nöropati RA ile ilişkisi mevcut olan diğer durumlardır^{112,113}.

2.2 İnflamasyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar

2.2.1 Ateroskleroz ve İnflamasyon

Ateroskleroz, kökenleri çocukluk dönemine dayanan fakat erişkin dönemde semptomatik olan multifaktöriyel bir süreçtir. Makrofajların ve aktive lenfositlerin ateroskleroz plaklarında saptanması, aterosklerozun immun aracılı bir hastalık olduğunu desteklemektedir^{114,115}. Gün geçtikçe kanıtlar güçlenmiş ve ateroskleroz vasküler sistemin immun aracılı bir hastalığı olarak adlandırılmaya başlanmıştır. İnflamasyonun kendisi ve ateroskleroza yatkınlık yaratan durumların inflamasyon ile etkisinin artması hızlanmış aterosklerozun nedenidir.

İnflamasyon, ani kardiyak ölümlerin yaklaşık %80'inde altta yatan neden olan aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır. Aterosklerozun erken döneminde okside LDL'ye ve vasküler hasara yanıt olarak dolaşımdaki veya o bölgedeki lökositler ve monositler aktive olurlar. Sonrasında monositler köpük hücrelere dönüşür, ardından yağlı çizgilenmeler başlar. Aktive T hücre ve mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücreler endotele bağlanırlar.

Aktif inflamasyon ve salgılanan enzimler nedeniyle aterom plağı rüptüre yatkındır. Düz kas hücreleri ilave monositleri çağıran faktörleri sentezler. Bu lokal uyarı inflamatuvar yanıtı ve lokal prokoagulan etkiyi artırabilir.

RA ve diğer otoimmün romatizmal hastalıklar yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bunun nedeni hızlanmış aterosklerozdur. RA otoimmün ve inflamatuvar süreçleri indükleyerek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.

İmmün sistem hücrelerinin migrasyonu ve aktivasyonu enfeksiyon dahil birçok farklı uyarın nedeniyle gerçekleşebilir. İmmün sistemin aterosklerozdaki rolü fare deney modellerinde gösterilmiştir. CD₄₊ ve CD₈₊ T hücrelerinin azalması, yağlı değişimin ve aterosklerozun azalmasına neden olur¹¹⁶. Apo-E negatif fare toplumunda, İmmün kompetan farelerde, İmmün yetmezlikli farelere göre yağlı değişim görülme oranı %73 daha fazla saptanmıştır. Ayrıca CD₄₊ T hücreleri immün kompetan farelerden immün yetmezlikli farelere aktarıldığında ateroskleroz alanının %164 arttığı görülmüştür¹¹⁷.

Otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, aterosklerotik plaklardan da Th-1 tip hücre sel immün sistemi aktifleştirebilecek proinflamatuvar sitokinler salgılanabilir¹¹⁸. Ateroskleroza direk olarak etkisi olan ısı şok proteinleri (HSP), okside LDL (oxLDL) ve B2-glikoprotein (B2GPI)'e karşı direk hücre sel immün yanıtın mevcut olduğu saptanmıştır¹¹⁵.

B2GPI karotis endarterektomi materyellerindeki aterosklerotik lezyonlarda saptanmaktadır. B2GPI'nin özellikle subendotelyal bölgede ve aterosklerozun intimal-media sınırında CD₄₊ lenfositlerle birlikteliği gösterilmiştir.¹¹⁹. Yine hayvan çalışmalarında B2GPI'e spesifik T hücrelerinin aterosklerozu arttırdığı gösterilmiştir¹²⁰.

OxLDL, LDL'nin makrofajlar tarafından alınarak aterosklerotik lezyonlarda yağ hücresine dönüşen formudur. Anti OxLDL antikoru ateroskleroza olan sağlıklı veya otoimmün hastalıklı bireylerde bulunur¹²¹. Çoklu değişken analizlerde Yüksek otoantikor düzeyi ile ilerlemiş ateroskleroz arasında ilişki mevcuttur¹²¹.

OxLDL'ye karşı otoantikorlar RA'da, sistemik sklerozda¹²², vaskülitlerde¹²¹, ve SLE'de¹²³ saptanmıştır. Bu hasta gruplarında OxLDL antikor titreleri kontrol gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Total immunglobulin düzeylerinin bu hastalıklarda yüksek olduğu bilinmektedir. İleri analizlerde bu yüksekliğin non-spesifik antikolardan kaynaklanmadığı, oxLDL gibi antikorlar nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu sayede SLE hastalarındaki total immunglobulin yüksekliğinin oxLDL'ye karşı olan veya diğer bazı spesifik antikorlardan kaynaklandığı gösterilmiştir¹²². Bu bulgular eşliğinde otoimmün hastalıklarda genel olarak immün-antikor aracılı hızlanmış aterosklerozdan bahsedilebilir.

2.2.2 Ateroskleroz ve RA

RA başlı başına erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür¹²⁴. Bu konuda yapılmış birçok epidemiyolojik, klinik çalışma, kronik inflamasyon ve immün disregülasyon gibi RA'nın olmazsa olmaz iki durumunun hızlanmış aterosklerozda anahtar rol oynadığını göstermiştir^{7,125,126}.

RA hastalarındaki sinoviyum gibi aterosklerotik plaklarda da artmış adezyon molekül ekspresyonu, proinflamatuvar sitokin salgısının artması, endotel aktivasyonu ve artmış kemokin salgılanımı gösterilmiştir. RA hastalarında eklem ve kemik hasarında olduğu gibi kollajenaz ile ilişkili mediatörlerin endotelden salınımı ile aterosklerotik plakların stabilizasyonu bozulmaktadır.

Bu gözlemlere göre RA'daki kronik sistemik inflamasyon başlı başına aterosklerozun gelişimini hızlandırabilir ve erken kardiyovasküler hadiselerle neden olabilir. Eklem dışı tutulumları belirgin olan özellikle akciğer ve vaskülitik tutulumları ön planda olan, sistemik inflamasyon markerlarının yüksek olduğu RA hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite gösterilmiştir¹²⁷.

Bu durum aslında RA ilişkili vaskülit'in artmış kardiyovasküler mortalite ile direkt ilgili olabileceğini akıllara getirebilir fakat birçok kanıt RA hastalarındaki

endotel hasarının vaskülitik fenotipten daha çok bir disfonksiyona benzediğini göstermektedir.

RA hastalarında prelinik dönemde endotel disfonksiyonu mevcuttur. Bu hastalarda, endotel disfonksiyonu hastanın yaşından, hastalığın süresinden, serolojiden ve hastalık aktivitesinden bağımsızdır^{84,128,129}

RA patofizyolojisindeki birçok faktörün endotel fonksiyon bozukluğu yapabileceği düşünülebilir fakat endotel disfonksiyonu direk olarak inflamasyon ile ilişkilidir. RA hastalarında karotis intima kalınlığının artmış olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir^{127,130,131}.

2.2.3 Genel Popülasyonda Kardiyovasküler Hastalıklar

Ateroskleroz ilişkili kardiyovasküler hastalıklar genel olarak İskemik Kalp Hastalıkları, Serebrovasküler Hastalıklar (SVH) ve Periferik arter hastalıkları olarak tanımlanabilir. Ülkemizde de dünyanın geri kalanında olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklar genel mortalitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar hakkında yapılmış oldukça fazla araştırma mevcuttur. Her ne kadar kardiyovasküler hastalıklar kadınlarda erkeklere oranla daha az sıklıkta görülse de, kadın popülasyonunda da mortalitenin en önemli nedenidir. Menopoz sonrası kadınlarda risk erkeklerle neredeyse eşitlenir.

Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri etnik veya coğrafi olarak değişiklik gösterse de genel olarak kardiyovasküler hastalıklar için ortaktır. En önemli iki risk faktörü sigara içimi ve dislipidemilerdir. Bununla birlikte diyabet, hipertansiyon, obezite, depresyon, sedanter yaşam, alkol tüketimi, beslenme bozuklukları tanımlanmış diğer risk faktörleridir¹³².

Kardiyovasküler risk faktörleri modifiye edilebilir veya edilemez şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Edilemeyenler ileri yaş, erkek cinsiyet ve aile öyküsüdür.

Türkiye’de 20 yaş ve üzeri popülasyonda 1990’da yapılan bir çalışmada beyan ve fizik muayene değerlendirmesine dayalı olarak Koroner Kalp Hastalığı(KKH) sıklığı erkeklerde %4,1 kadınlarda ise %3,5 olarak bildirilmiştir¹³³. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2010 Sağlık araştırmasında beyana dayalı anjina/göğüs ağrısı sıklığı

15 yaş üzeri her iki cinsiyette de %4,2 olarak saptanmıştır. Geçirilmiş miyokart enfarktüsü sıklığı ise erkeklerde %2,1 kadınlarda %0,7'dir¹³⁴.

Serebrovasküler hastalıklar(SVH) kalp ve damar hastalıkları içinde ikinci grubu oluşturmaktadır. KKH Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de toplam hastalık yükünün %8'i KKH'ya, %5'i ise SVH'ye bağlıdır¹³⁵. Türkiye'de toplumdaki inme sıklığı ile ilgili kapsamlı veri bulunmamaktadır. TÜİK 2010 Sağlık Araştırmasında doktor tarafından tanı konmuş inme-felç sıklığı 15 yaş üzeri erkeklerde % 1,2, kadınlarda % 1 olarak bildirilmiştir¹³⁴.

Çalışmadaki erkeklerin %6,4'ünde, kadınların ise %9,8'inde öykü veya Rose anketine göre tanımlanan anjina pektoris saptanmıştır. Yine anket bazlı çalışma sonucunda Akut miyokart enfarktüsü öyküsü erkeklerde %2,3, kadınlarda %1,1'dir¹³⁶.

2.2.4 Romatoid Artrit Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıklar

Birçok epidemiyolojik çalışmada RA tanılı hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite bildirilmiştir¹³⁷⁻¹⁴¹. RA hastalarında Koroner arter hastalığına bağlı artmış mortalite birçok çalışmada gösterilmişken^{139,140,142}, serebrovasküler hastalıklar ile ilgili veriler daha çelişkilidir^{140,143}.

RA'lı hastalarda akut miyokard enfarktüsü riski 2-3 kat, konjestif kalp yetmezliği riski 2 kat, ani kardiyak ölüm riski 2 kat ve inme riski de 1,7 kat artmıştır¹²⁶. Bu hastalarda kardiyovasküler riskteki artışın hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁴⁴.

Kronik sistemik inflamasyonla seyreden RA'da ateroskleroz gelişiminde yaş, cinsiyet, sigara, DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, sedanter yaşam ve aile hikâyesi gibi bilinen risk faktörlerine ek olarak farklı bir mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir¹²⁶. Örneğin genel popülasyondakinin aksine RA'lı hastalarda, düşük vücut kitle indeksi olanlarda kardiyovasküler mortalite daha sıktır. Bu durumdan, vücut kitle indeksi düşük olan hastalarda artmış sitokin üretiminin tetiklediği katabolizma artışı sorumlu tutulmuştur¹⁴⁵. Yüksek sedimantasyon değerleri, çok sayıda eklem tutulumu, RF pozitifliği, vaskülit varlığı, akciğer tutulumu RA'lı hastalarda kardiyovasküler mortalite için önemli risk faktörleridir¹²⁴. CRP yüksekliği RA hastalarında sık görülen bir durumdur ve bu durum KVH gelişme riskini

arttırmaktadır. Yeni tanı almış inflamatuvar poliartritli hastadaki CRP düzeylerinin bazalden 5 mg/L daha yüksek olması kardiyak mortalite açısından kadınlarda 3,9 kat; erkeklerde 4,2 kat artmış riskle ilişkilidir. Ayrıca ESH yüksekliği de artmış KVH riski ile ilişkili bulunmuştur¹⁴⁶.

RA'daki sinoviyal inflamasyon ile aterosklerozdaki vasküler inflamasyon birbiriyle eşdeğerdir. Anstabil aterosklerotik plak ile RA'daki inflame sinoviyum karşılaştırıldığında her ikisinde de inflamatuvar monositler, makrofajlar ve T hücreleri olduğu görülür.

RA hasta grubunda, genel popülasyonda en az riskli diye tabir edilen genç kadın hastalar kardiyovasküler hastalık için rölatif risk artışı en çok olan gruptur. Mesela Finlandiya kökenli bir araştırmada¹⁴¹ RA hastaları arasında kardiyovasküler ölüm riskinin en çok arttığı grup, 15-49 yaş grubu arasında kadınlar olarak değerlendirilmiştir. Bu grubun standardize mortalite oranı 3,64 genel popülasyonun ise 2,26 olarak saptanmıştır¹⁴¹. 2008 yılında RA hastalarında mortalite üzerine yapılmış olan derlemede 1953 yılı ile 2008 yılları arasında yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş ve RA hastalarında standardize mortalite oranı 57 çalışmanın ortalaması olarak 1,54 (%95 CI) olarak hesaplanmıştır¹⁴⁷.

Romatizmal hastalıklarda kardiyovasküler morbiditenin arttığını gösteren çalışmalar oldukça tutarlıdır. Yine yakın dönemde yapılmış epidemiyolojik araştırmalar ile RA hastalarında kardiyovasküler hastalığın artmış olduğu gösterilmiştir^{7,122,125,142,148-151}. Akut koroner sendrom gelişme riski, özellikle RF pozitif poliartrit¹⁵² ile başlayan hastalarda tanı sonrasında ilk bir yılda en yüksektir¹⁵³.

RA hastalarında geleneksel risk faktörleri önemlidir. Fakat bütün bunlardan bağımsız olarak RA başlı başına bir kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür. Özellikle ciddi hastalıkta ve sistemik vasküler inflamasyon bulguları olması durumunda bu risk daha da artar¹²⁵. Artık RA'nın Diabetes Mellitus ile karşılaştırılabilecek düzeyde kardiyovasküler risk faktörü olduğu tartışılmaktadır¹⁵⁴.

RA hastalarında tanımlanmış risk faktörleri tablo 2-3’de gösterilmektedir.

Tablo 2-3-RA ve Kardiyovasküler Mortalite Çalışmaları- Özet

| Risk Faktörü | Sonlanım | Referans |
|--|---|---|
| Ciddi Eklem Dışı Tutulum | Total mortalite ve Kardiyovasküler Mortalite, Periferik Arter Hastalıkları ve Tromboembolik hadiselerde artış | Gabriel ve ark. 2003 Maradit-Kremers ve ark. 2005 Turesson ve ark. 2007 Liang ve ark. 2006 |
| İşlevsellik Kaybı (HAQ skoru) | Total mortalite ve Kardiyovasküler Mortalite Artışı | Wolfe ve ark. 2003 Young ve ark. 2007 Jacobsson ve ark. 2005 |
| Sedimentasyon (>60 mm/h x3 kez) | Mortalite | Maradit-Kremers ve ark. 2005 |
| | Morbidite+Mortalite | Wallberg-Jonsson ve ark. 1999 |
| Son Sedimentasyon | Mortalite | Goodson ve ark. 2005 |
| CRP | Mortalite | Maradit-Kremers ve ark. 2005 |
| Sigara | Periferik Arter Hastalığı | Liang ve ark. 2006 |
| Hipertansiyon | Mortalite | Wallberg-Jonsson ve ark. 1999 Maradit-Kremers ve ark. 2005 |
| Düşük BKİ | Mortalite | Kremers ve ark. 2004 Escalante ve ark. 2005 |
| Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases’ by Turesson C, Jacobsson LTH and Matteson EL. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(3):605-14 ¹⁵⁵ . | | |

CRP=C-reaktif protein, BKİ=Beden kitle indeksi

Yine bazı çalışmalarda RA hastalarında atipik miyokart enfarktüsü, sessiz koroner arter hastalığı ve ani ölüm insidansında artış mevcuttur^{122,156-158}. Akut koroner sendrom sonrasında mortalite RA hastalarında artmıştır^{150,159,160}. Bu durum Koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olabileceği gibi, RA hastalarının kardiyovasküler risk yönetiminde yeterince agresif davranılmaması kaynaklı olabilir. RA’da kardiyovasküler mortalite artışı, non steroid anti inflamatuvar (NSAİD) kullanımı ile ilişkilendirilememiştir¹⁶¹. Aksine hastalığın erken döneminde NSAİD kullanımının kardiyovasküler ölümleri azaltabileceğine dair çalışmalar mevcuttur¹⁶².

RA’yı anti-inflamatuvar immunmodülatörlerle tedavi etmek kardiyovasküler hastalık riskini kısmen azaltmaktadır. Yine son dönemde yapılan bir çalışmada da TNF- α antagonist tedavisi alan RA hastalarında tedaviye daha iyi yanıt veren grupta miyokart enfarktüsü sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir¹⁶³.

2.3 Sistemik Lupus Eritematozus

2.3.1 Giriş-Özet Bilgiler-Epidemiyoloji-Patogenez

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), patojenik otoantikorların ve immün komplekslerin nükleer düzeyde birçok organı hedef aldığı, kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalık basit klinik takip gerektirebilecek mukokütanöz tutulum yapabileceği gibi, hayatı tehdit edebilecek organ tutulumları ile geniş bir klinik spektrum içinde, alevlenme ve remisyonlarla seyreder.

İnsidansı ABD’de 1-7,6 /100000 arasındadır^{164,165}. Avrupa’da benzer oranlar elde edilmiştir¹⁶⁶. Fakat farklı etnik gruplarda insidans, hastalık aktivite ve atak ciddiyeti farklılığı dikkati çekmektedir. Çocuklarda ve ileri yaş başlangıçlı hastalarda kadın: erkek oranı 2:1’e yakın iken doğurganlık çağında bu oran 12:1 gibidir¹⁶⁷. Prevalansı 20-150 / 100.000 arasında değişmektedir. Hastaların sağ kalımındaki artış nedeniyle son yıllardaki serilerde prevalansın arttığı belirlenmiştir¹⁶⁸.

SLE hastalarında artmış mortalite mevcuttur. Bu artış kısa dönemde SLE ve enfeksiyonlara geç dönemde ise temel olarak aterosklerotik hastalığa bağlıdır. SLE tanısı mevcut olan 55 yaş altı bireylerde hızlanmış ateroskleroza bağlı KAH 5-8 kat artmış olarak saptanmıştır. Geleneksel risk faktörleriyle yapılan kontrollü çalışmalarda, SLE hastalarında klasik risk faktörleri daha sık görülmektedir fakat risk analiz değerlendirmelerinde, konvansiyonel risk faktörleri, hastalardaki artmış KAH riskini yansıtmamaktadır.

HücreSEL ve moleküler olarak SLE patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır fakat genel olarak asıl sorunun apoptotik selüler materyalin uzaklaştırılmasında olduğu, buna bağlı nükleer antijenlerin ortaya çıktığı, toleransın kaybolduğu ve oto reaktif lenfositlerin bu antijenlere karşı immün yanıt oluşturduğu bir süreçten bahsedilebilir.

Self-antijenlere karşı tolerans oluşması normal immün sistemin temel özelliğidir ve self-toleransın bozulması, otoimmün hastalıkların oluşmasına yol

açmaktadır. Otoimmünitinin gelişmesinde temel olay; self antijenlerin oto reaktif lenfositlerce tanınması, bu hücrelerin efektör hücre oluşturmak için çoğalması ve farklılaşması sonucu bu hücreler ve ürünleriyle doku hasarı oluşmasıdır.

SLE’de hücrenin çekirdek bileşenlerine karşı immünizasyon, otoantikor üretimi ve bu otoantikorların ve immün komplekslerin doku hasarı oluşturması söz konusudur. T ve B lenfositlerin antijen özgül, poliklonal hiperaktivitesi ve bu durumun kontrolsüz oluşundan kaynaklanan immün yanıt SLE’nin kliniğinden sorumludur. Temel olarak bunların sonucunda inflamasyon, immün kompleks birikimi ve vaskülopati birincil patolojik olaylardır.

Monozigotik ikizlerdeki yüksek konkordans oranı ve SLE’li annelerin bebeklerindeki yüksek titrede anti-nükleer antikor pozitifliği, SLE’nin etiolojisinde genetiğin rolüne birer kanıttır.

Çoğu vakanın sporadik olması ise birçok hormonal, immün, çevresel veya henüz bilinmeyen faktörlerin etiyopatogeneze sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

SLE, bir doğurganlık çağı hastalığıdır; puberte öncesi veya menopoz sonrası başlangıç nadirdir^{169,170}. Hormonlar kadınlarda bilinmeyen mekanizmalarla artmış SLE prevalansına katkıda bulunur. X kromozomu hormonlardan bağımsız olarak SLE gelişiminde rol oynayabilir¹⁷¹. Kadın olmak başlı başına en ciddi risk faktörüdür.

SLE ve viral hastalık ilişkisi uzun yıllar araştırılmış fakat viral bir etioloji saptanmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda en önemli bulguları, pediatrik SLE hastalarının neredeyse %100’ünde EBV serolojisinin pozitif olması¹⁷² ve Amerikan askerlerinden alınan kan örneklerinin retrospektif analizinde yüksek titre EBV serolojisi ile SLE arasında ilişki saptanmasıdır¹⁷³.

Otoantikor üretimi SLE’li hastalarda majör immünolojik bozukluklardan birisidir. Anti nükleer antikor (ANA) en karakteristik otoantikordur ve %95’ten fazla hastada pozitifdir¹⁷⁴. Anti ds-DNA ile anti-Sm antikor, SLE hastalığına özgüdür ve aynı zamanda SLE’nin tanı kriterlerindedir¹⁷⁵. Anti ds-DNA antikor titresi hastalık aktivitesine göre zaman içinde sıklıkla değişirken, anti Sm antikor titresi genelde sabittir¹⁷⁶. Antikardiyolipin antikor pozitifliği SLE hastalarında hastalığın herhangi bir döneminde %40-50 arasında tespit edilir ve trombotik komplikasyon ve fetal kayıp riski ile ilişkilidir¹⁷⁷.

Genetik yatkınlık varlığında, cinsiyetin, hormonların ve immün regülasyonda bozuklukların etkileşimi sonucu SLE'ye yatkınlık artar. Apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin temizlenmesinde defektler meydana gelir ve hastalık ortaya çıkar.

Sitokin dengesizliği, B- T hücre yanıt bozukluğu, antijen fazlalığı, tolerans kaybı ve otoantikorlar etiyopatogenezde rol almaktadır.

2.3.2 Klinik Bulgular-Tanı-Seyir-Prognoz

SLE, konstitüsyonel semptomlar, döküntü, artrit, plörezi, proteinüri, Reynaud fenomeni, nöbet veya sebebi bilinmeyen ateş şeklinde prezente olabilir. Cilt tutulumu ve artrit en sık bulgulardır¹⁷⁸.

SLE neredeyse bütün organ sistemlerini tutabilir ve bunlar sonucunda çok değişik semptom-bulgu yelpazesinde karşımıza çıkabilir.

Akut kütanöz lupus, kronik kütanöz lupus, oral ülserler, alopesi, eklem bulguları, serozit, artrit, hematüri, proteinüri, böbrek tutulumu, nörolojik tutulum, hemolitik Anemi, lökopeni ve trombositopeni SLE ile ilişkili durumlardır(Bkz. Ek-2).

SLE'de kardiyovasküler tutulum kapak hastalıkları, miyokart tutulumu ve perikardiyal hastalık şeklinde olabilir^{179,180}. SLE morbidite ve mortalitesinde KAH' ın önemli rolü vardır ve bu popülasyondaki ölümlerin 1/3'ünden KAH sorumlu tutulmaktadır^{181,182}.

SLE tanı kriterleri olarak yakın bir zamana kadar 1992'de revize edilen ve 1997'de yeniden güncelleştirilen tanı kriterleri kullanılmaktaydı^{183,184}. (Bkz. Ek-1).

2012 yılında SLE konusunda uzmanlardan oluşan konsensüs, SLE tanı kriterlerini revize etti. Yeni tanı kriterlerinde SLE tanısı konulması için klinik ve immünolojik kriterlerin 2'sinin de bulunması gerektiği belirtildi. Ayrıca cilt bulguları ve immünolojik kriterler genişletildi. Yeni kriterlerde 11 yerine 17 madde tanımlandı. Bu 17 kriter subgruplara ayrıldı ve tanı modifiye edildi (Bkz. Ek-2).

11 klinik kriterin en az biri ve 6 immünolojik kriterin en az biri olmak kaydı ile 17 kriterden 4'ü ya da ANA veya Anti-dsDNA antikorları varlığında böbrek biyopsisi ile konfirme lupus nefriti olması durumunda SLE tanısının konulması gerektiği belirtildi. Bu kriterlere ise SLICC kriterleri adı verildi¹⁸⁵ (Bkz. Ek-2).

SLE'de hastalık aktivitesi temel olarak 3 bölüme ayrılabilir; alevlenme, kronik

aktif hastalık ve uzun sessiz dönem şeklindedir. Yüzde 20'den az hastada uzun sessiz dönem izlenir. En sık görülen hastalık paterni, kronik intermitan gidiştir¹⁸⁶. Remisyonlar sırasında genellikle immünolojik testlerde düzelme görülmeyle birlikte sürekli anormal seroloji gösteren hastalar bildirilmiştir. Ancak anti-dsDNA titresinde yükselme ve kompleman komponentlerinde düşmenin hastalık alevlenmelerini tahmin etmede değerli olduğu kabul edilmektedir.

Organ yetmezliği özellikle renal yetmezlik önemli bir mortalite nedenidir¹⁸⁷. Hastalığın erken döneminde aktif hastalık ve enfeksiyonlar %50 ile SLE'deki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir¹⁸⁸.

Kardiyovasküler hastalıklar geç SLE ölümlerinin majör nedenidir¹⁸⁹. Hem morbidite hem de mortaliteyi asıl etkileyen hızlanmış aterosklerozdur. Genç SLE'li kadınlarda miyokard enfarktüsü riski genel popülasyona göre 52 kat artmıştır¹⁹⁰.

2.3.3 Tedavi

Hastaların ilk önce hastalığa ve tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Genel koruyucu önlemler olarak aşırı fiziksel ve psikolojik streslerden, ultraviyole ışıklardan kaçınılması ve güneşten koruyucu kremlerin kullanılması önerilmektedir.

Kortikosteroidler, SLE tedavisinin tam anlamıyla köşe taşlarıdır. Oral tedavide günlük düşük doz, orta doz (0,5 mg/kg) veya yüksek doz (1 mg/kg) hastalığın bulgularına göre önerilir.

Antimalaryal ilaçlar, Siklofosfamid, Azatiopurin, Mikofenolat mofetil (MMF), Siklosporin A, Metotroksat, Belimumab, Rituksimab, Plazmaferez, IVIG bazı klinik durumlarda diğer tedavi seçenekleridir.

Epratuzumab, Tabalumab, Atacicept, Blisibimod, Sifalimumab ve Abatacept çalışmaları devam etmektedir.

2.3.4 SLE, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Hastalık

SLE tanısı olan bireylerde genel popülasyona göre kardiyovasküler hastalık görülme riski daha fazladır. Farklı kohort analizlerde farklı sonuçlar çıkmasına rağmen genel olarak tüm yaş gruplarında 2-2,5 kat artmış risk görülürken bu durum genç popülasyonda daha belirgindir¹⁹⁰. Popülasyon kaynaklı çalışmalarda SLE hastalarında

koroner arter hastalığından kaynaklandığı tahmin edilen mortalite oranı normal popülasyona göre 9 kat daha fazladır.

Gerçek koroner vaskülit çok seyrekdir. Birçok çalışmada akselere aterosklerozun SLE'deki KAH'ın asıl nedeni olduğu belirtilmektedir. Akselere aterosklerozun patogenezi net olarak bilinmemesine rağmen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. En çok kabul gören teori 'immun kompleks birikiminin ilk intimal hasarı oluşturduğu ve ardından geleneksel risk faktörleri olan hastalarda aterosklerozun akselere gelişimi' şeklindedir.

Karotis intima media kalınlığı gelecekte gelişebilecek olan kardiyovasküler olaylar için tek başına bir prediktördür. Birçok çalışma SLE hastalarında karotis intima media kalınlığının arttığını göstermektedir¹⁹¹. 2011 yılında Plichart ve ark.¹⁹² yaptığı çalışmada karotis intima media kalınlığında değişiklik olmadan saptanan karotis plağının da tek başına kardiyovasküler hastalık belirteci olabileceği belirtilmiştir. Bu gözlem başka çalışmalarla da desteklenmiş ve karotis plağının daha iyi bir prediktör olabileceği belirtilmiştir. SLE hastalarında karotis plak oranı artmıştır.

Yine SLE hastalarında koroner kalsifikasyonun dikkate değer oranda arttığı bilinmektedir¹⁹³. Arteriyel sertliğin SLE hastalarında kontrollere göre arttığı gösterilmiştir¹⁹⁴⁻¹⁹⁸.

Endotel bağımlı akıma dayalı vazodilatasyon (FMD) yöntemi ile endotel fonksiyonunun non invazif olarak değerlendirildiği birçok çalışma SLE hastalarında yapılmıştır. Yöntemin esası brakial arter çapının stres sonrasında salgıladığı endotel kökenli Nitrik oksit ile gevşeme esasına dayanır ve bu endotel fonksiyonun göstergesi olarak kullanılmıştır. SLE tanılı hastalarda FMD çalışmaları yapılmıştır. SLE hastalarında FMD'nin bozukluğunun, hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve tedavi ile normalleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁹⁹. Konvansiyonel kardiyovasküler risk yönetimi yapılması durumunda SLE hastalarındaki FMD'nin iyiye doğru gittiği gösterilmiştir.

2.4 Retinal Vasküler Kalibre

2.4.1 Arka Plan

2.4.1.1 Göz ve Kanlanması

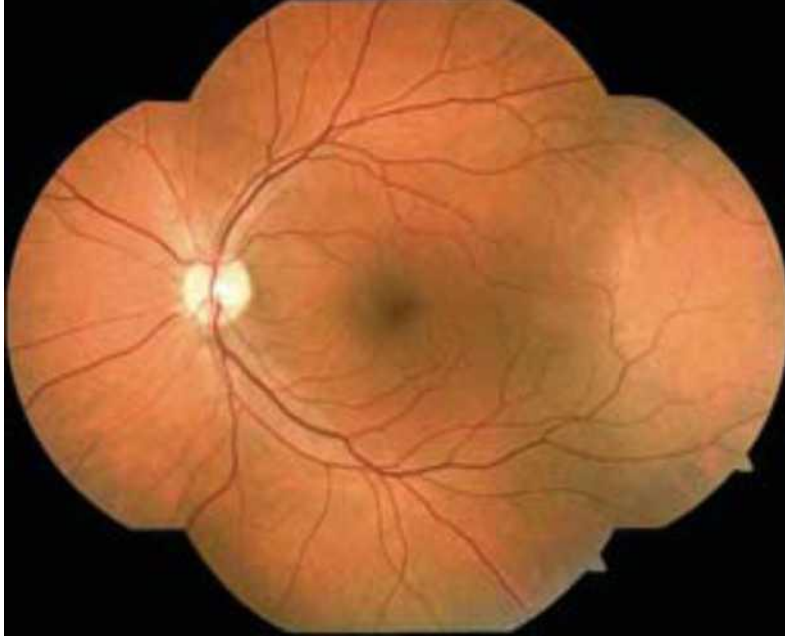
Göz bağ dokusu tarafından çevrilmiş yuvarlak yapıda bir organdır. Kanlanması oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arter internal karotid arterden köken alır ve orbita boşluğuna optik foramenden girerek gözü besler. Oftalmik arterin gözü besleyen dalları kısa posterior siliyer arter, uzun posterior siliyer arter, anterior siliyer arter, musküler arterler ve santral retinal arterdir. Santral retinal arter göz çukuruna doğru seyrederken optik sinir kılıfına göz küresinden yaklaşık 1.25 cm öncesinde katılır, sinir ile birlikte ilerler ve sinirin başının olduğu yerde retinal dallarını verir. Gözün venöz drenajı orbital süperior oftalmik ven ile sağlanır, angular ven ile birleşerek kavernöz sinüse açılır.

2.4.1.2 Retinal Görüntüleme Tarihçesi

1850 yılında Alman bilim adamı Hermann Von Helmholtz oftalmoskopu icat etti ve bu tarihten itibaren retinal muayene dönemi başlamış oldu. Çok hızlıca göz hastalıklarının tanı ve tedavisinin temelleri atılmış oldu. Retinal fotoğraflama 1800'lü yılların sonlarında Jackman ve Webster tarafından tanımlandı²⁰⁰.

1950'li yıllarda elektronik flaş ve kameranın keşfiyle oftalmik fotoğraflama başladı. 1990'lı yılların başında ise yeni görüntüleme yöntemleri, fotoğraf çekim teknikleri, depolama ve ölçüm yöntemleri ardı ardına tanımlanmaya başladı. Mikrodolaşımın göz dibi üzerinden değerlendirilmesi fikri bu tarihlerden itibaren başladı.

Retinal kan damarları 0,1-0,3 mm'den daha küçük çapta olup mikrodolaşımın birer parçasıdır. Retinal arterler aslında arteriyollerdir²⁰¹. Mikrodolaşım aslında dolaşım sisteminin önemli bir kısmını oluşturmaktadır fakat makrodolaşım kadar incelenmemiştir. İn vivo olarak mikrodolaşımın non invazif olarak incelenmesi için göz organı eşsiz bir penceredir. Retinal damarlar mikrodolaşımın anatomik, fizyolojik ve patolojik yönleri hakkında fikir verebilir.



Resim 1- Fundus Fotoğraflama

1859 yılında Liebreich ilk kez kan basıncına bağlı fundus değişikliklerini tarif etmiştir²⁰². 1947 yılında Wagner ve ark. hipertansiyona bağlı retinal lezyonları arteriyollerin daralması veya eşlik eden patolojiler ile sınıflandırmıştır²⁰³.

Bundan sonra ise Scheie ve ark. hipertansif değişiklikleri (arteriyoler daralma, kanama, eksuda ve papilödem) ve arteriyoler sklerozu (ışık refleksi ve arteriovenöz çaprazlama değişiklikleri ile) farklı iki grup halinde 5 aşamalı olarak derecelendirmiştir²⁰¹.

2.4.1.3 Retinal Kan Damarlarının Kalınlık Ölçümü

Jeneralize arteriyollerin daralması klasik hipertansif retinal değişikliklerden birisidir. Bu durumun subjektif olarak değerlendirilmesi ve tekrarlanabilirliğinin düşük olduğunun kanıtlanması üzerine kantitatif yöntemler araştırılmaya başlanmıştır²⁰⁴.

1974 yılında Parr ve ark. optik disk etrafındaki bütün arteriyollerin çaplarındaki değişiklikleri belirtebilecek ve standardizasyonunu sağlayacak bir metot yayınlamışlardır²⁰⁵.

Bu yöntem sayesinde farklı gözler birbiriyle karşılaştırılmaya başlanmıştır. Retinal arterlerin sayısından ve dallanmasından bağımsız olarak bu karşılaştırma

yapılabilmiştir. Bu yöntemde asıl önemli nokta kendisinden dallanan 2 arteriyolle ana arteriyolun karşılaştırılması esasına dayanıyor oluşuydu²⁰⁶. Bu yöntem sonucunda elde edilen değer santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) olarak tanımlandı. Eşdeğer kelimesi ile ölçümün retinal arteriyollerden yapıldığı ve bu ölçümü etkileyen patolojinin mutlak suretle santral retinal arter çapını etkilemeyeceğinin vurgulanması isteniyordu.

1999 yılında Hubbard ve ark. retinal venlerin çapını ölçmek için bir formül uyguladılar ve bu sayede santral retinal ven eşdeğeri (SRVE) tanımlanmış oldu²⁰⁷. Ayrıca Hubbard ve ark. karşılaştırmanın en büyük ve en küçük damarlar tanımlanarak, bir algoritma yardımıyla işlemin kolaylaştırılabileceğini saptadılar²⁰⁷. 2003 yılında Knudtson ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmış olan formüller dallanma katsayısı kullanılarak revize edildi²⁰⁸.

Sonuç olarak ölçümler standardize edilmek için her iki damar tipinin en büyük altısının ölçüme katılması gerektiğine karar verildi. Ve buna *Big 6* metodu adı verildi. Bu metot Parr Hubbard metodu ile oldukça örtüşüyordu. Fakat bu yöntemin kullanılabilirliği sadece 6'şar damarın tanımlanmasını gerektirdiği için oldukça kolaydı, bir düzeltme veya büyütme katsayısı da kullanmaya gerek olmuyordu²⁰⁸.

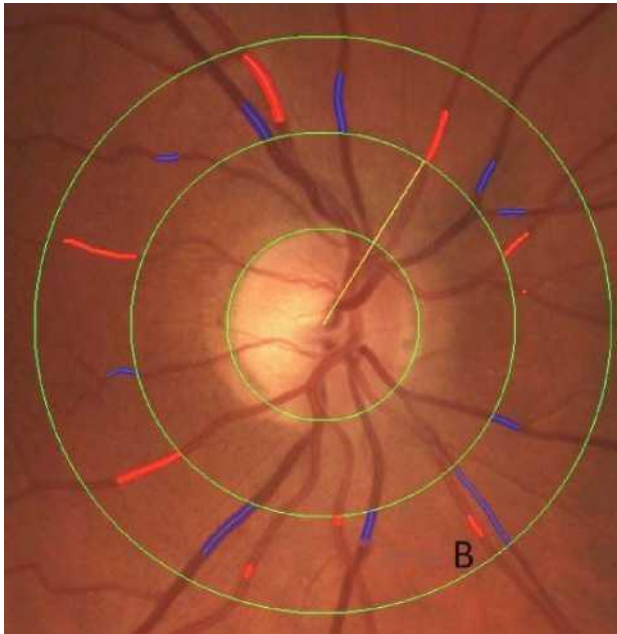
Retinal Analiz yazılımı ilk olarak Wisconsin Üniversitesi Fundus Fotoğraf değerlendirme merkezi tarafından ARİC çalışması için geliştirildi²⁰⁷⁻²⁰⁹. Bu yazılım ve geliştirilmiş versiyonu olan IVAN, retinal fotoğraf üzerinde yarı otomatik kalibre ölçümlerini sağlayabiliyor ve otomatize formüllerle SRAE ve SRVE değerlerini verebiliyordu. Sonrasında IVAN yazılımı birçok büyük epidemiyolojik çalışmada kullanıldı. Başka yazılımlar da gün geçtikçe geliştirilmeye başlandı²¹⁰.

Retinal Analiz/ IVAN yazılımının yüksek tekrarlanabilirlik, yazılım içi ve dışı yüksek tutarlılık oranına sahip olduğu gösterildi^{207,209}. Bireylerin 15. dakika ve 3. hafta fundus fotoğrafları karşılaştırıldığında aynı ölçümlerin saptandığı gösterilmiştir²⁰⁹. Aynı bireyin sağ ve sol göz fundus fotoğraf analizleri sonucunda korelasyon saptanmıştır^{209,211,212}.

Nabıza bağlı varyasyonlar olabileceği gösterilmiştir, arteriyoller ve venüller üzerinde bu varyasyonlar sırası ile %3,5-4,3 ve %3,1-4,8 olarak saptanmıştır. Fakat aynı bireyin kısa zaman ara ile çekilen farklı fotoğraflarının ölçümleri arasındaki varyasyon bundan daha da az olarak saptanmıştır.

Gözün aksiyel uzunluğu, kırıcılık yetisi ve retinal fotoğraf üzerindeki büyütme etkisinin ölçülen SRAE ve kan basıncı arasındaki ilişki üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir^{212,213}.

Bu çalışmada Retinal Vasküler kalibre ölçümü, İVAN yazılımı desteğiyle Big 6 metodu kullanılarak yapılmıştır.



İVAN yazılımı ile yapılan bir ölçüm örneği, kırmızılar arteriyolleri maviler ise venülleri temsil ediyor. Ölçümler standardizasyon için disk sınırından itibaren 1,5 disk genişliğinden başlayan ve 0,5 disk boyutu olarak tanımlanan Zone B'de yapılıyor. Yazılım tarafından zone B'deki damarlar işaretleniyor gerekirse semiotomatik olarak bu damarlar üzerinde değişiklikler yapılıyor. Bu tanımlama işlemleri sonucunda her iki tip damar için en büyük 6 'sı seçilerek SRAE ve SRVE değerleri hesaplanıyor.

Resim 2 - İVAN yazılımı ile Retinal Vasküler Değerlendirme

Arteriyol – Venül oranı (AVO) Wagener ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, arteriyoler incelenen belirteci olarak gösterilmiştir. Bu rasyonelin altında venüllerin sabit olduğu düşüncesi yatmakta idi. Böylece arteriyoler değişiklikler direk olarak oran ile standardize hale getirilecek kişisel faktörlerden kaçınılacaktı. İlk yapılan çalışmalarda venül kalibresinin kan basıncından, yaştan ve diğer faktörlerden etkilenmediği gösterilmiştir²⁰³.

Bu sayede azalmış AVO'nun tek başına arteriyoler daralmanın göstergesi olabileceği düşünülmüştü fakat yeni teknolojiler yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve yazılımlar sayesinde retinal venül kalibresinin aslında değişebileceği gösterildi²¹⁴.

2007 yılında Liew ve ark. linear regresyon modellerinde AVO, SRAE ve SRVE'yi ayrı ayrı analiz ettiler. Ve AVO'nun prediktif gücünün SRAE ve SRVE'ye göre daha düşük olduğunu gösterdiler²¹⁵.

2.4.2 Retinal Vasküler Kalibre ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Prospektif analizler sonucunda incelenmiş retinal arteriyollerin ve genişlemiş retinal venüllerin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız belirteç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca retinal vasküler kalibre'nin klinik ve subklinik inme ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır ve bu ilişki daha çok genişlemiş retinal venülerle gösterilmiştir²¹⁶⁻²¹⁸. Altı farklı çalışmanın meta analizinde retinal venüler kalibre ölümle ilişkili olan ve olmayan inme ile bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır²¹⁷.

Ayrıca retinal venüler genişleme MRI tarafından tanımlanmış beyaz cevher lezyonları ve laküner infarktlarla yakından ilişkilidir²¹⁹.

Retinal vasküler kalibre değişimlerinin iskemik kalp hastalıkları'nın bağımsız bir göstergesi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur^{215,218}.

Yine toplum kökenli 6 farklı çalışmanın meta analizinde retinal arteriyal daralma ve venüler genişleme kadınlarda tek başına iskemik kalp hastalıkları ile ilişkili olarak saptanmıştır²²⁰. Bunun sonucunda mikrovasküler yapılarda olan bozuklukların kadınlarda iskemik kalp hastalığı gelişiminde daha önemli yer tuttuğu söylenebilir.

İki farklı toplum kökenli çalışmanın verileri sonucunda retinal arteriyoller daralma ve venüler genişlemenin 70 yaşın altındaki bireylerde kardiyovasküler mortalite ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir²²¹.

İskemik kalp hastalıklarına bağlı mortalite ile hem arteriyol hem de venüler kalibre ilişkili iken, inme ilişkili ölümlerle sadece venüler kalibre ilişkili saptanmıştır.

Retinal vasküler yapılar üzerine yapılan çalışmalarla kardiyovasküler hastalık süreci aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Yine gelecekte retinal vasküler değerlendirilmenin kardiyovasküler tarama ve risk yönetiminde yeri olacağı tartışmasız bir gerçektir.

2.4.3 Retinal Vasküler kalibre ve Geleneksel Kardiyovasküler Risk

Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri ile retinal vasküler kalibre arasındaki ilişki epidemiyolojik olarak Avrupa, Asya, Amerika, Avustralya ve Norveç'te incelenmiştir.

Bu konuda yapılmış olan çalışmalar genellikle kesitsel çalışmalardır bu çalışmalar tablo 2-4’de özetlenmiştir.

Bu çalışmalar toplumda ateroskleroz risk çalışması (ARIC), Rotterdam çalışması, Multi Etnik Ateroskleroz Çalışması (MESA), Blue Mountain Göz Çalışması (BMES), Beaver Dam Göz Çalışması (BDES) , Fumagata çalışması ve Tromso göz çalışmasıdır.

Kan basıncı ile SRAE arasında negatif ilişki saptanmıştır^{5,214,222-227}. Kan basıncının SRVE üzerindeki etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Fakat yüksek kan basıncı olan bireylerde SRVE’nin daha küçüldüğünü gösteren birkaç çalışma mevcutken, etkilenmediğini belirten çalışmalar da mevcuttur. ARIC çalışması, kan basıncı ile SRVE arasındaki ilişkinin, korelasyon katsayısı katıldığında pozitif tarafa geçtiğini göstermiştir²²⁴. İleri incelemelerde küçük SRAE değerleri başlı başına hipertansiyonu predikte eder²²⁸⁻²³¹.

BMES çalışmasında ise altta yatan hipertansiyonu olan bireylerde takipte arteriyollerin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak incelendiği saptanmıştır²³².

Yaş hem SRAE hem de SRVE ile negatif olarak ilişkilidir^{222,224,227,233}. Aktif sigara içiciliği ile genişlemiş SRAE ve SRVE arasında ilişki mevcuttur^{5,214,224-226,233}. Eskiden olan sigara maruziteyi de SRAE ve SRVE üzerine aktif sigara içiciliği kadar olmasa da etkilidir^{224,233}.

ARIC çalışmasında, venüler kalibre için düzeltme faktörü devreye konulduğunda, sigara içiciliği ile SRVE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmemiştir²²⁴.

BMES çalışmasında sigara içenlerde kalibre değişimlerinin negatif veya pozitif değişimden bağımsız olarak daha fazla genişleme ya da daralma şeklinde olduğunu göstermiştir²³³ (5 yıllık takipte ≥ 1 SD).

BKİ ile genişlemiş SRVE arasında ilişki mevcut iken, SRAE ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır^{5,214,224,226,233,234}.

Rotterdam çalışmasında yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış analizlerde sonuçlar diğer çalışmalardan farklı çıkmıştır. Bunun sonucunda retinal vasküler kalibre’nin başka risk faktörlerinden de etkilendiği düşünülmüştür²¹⁴.

Tablo 2-4 -Retinal Vasküler Kalibreyi Etkileyen Değişkenler – Özet

| Çalışma | n | Erkek Cinsiyet | | Yaş | | Kan Basıncı | | BKİ | | HDL kolesterol | | LDL kolesterol | | Total Kolesterol | | Sigara İçimi | | HgbA1c | | dj | Adj.FV | Cinsiyet Fark. |
|-----------------------------|------|----------------|------|------|----|-------------|------------------|-----------------|------|--------------------|------|----------------|------|------------------|------|--------------|----|--------|------|----|--------------|----------------|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ARIC ²²⁴ | 8794 | | | A- | V- | A- | V ⁺ d | A ^{-d} | V+ | A- | V ns | A ns | V+ | | | A ns | V+ | | | m | evet/(hayır) | evet |
| SiMES ²²⁵ | 3019 | A- | V ns | A ns | V- | A- | V ns | A ns | V+ | A ns | V- | | | A ns | V ns | A+ | V+ | A ns | V+ | m | Hayır/(evet) | evet |
| MESA ^{5,235} | 5979 | A- | V ns | A- | V- | A- | V ns | A ns | V+ | A ns | V- | A ns | V+ | | | A+ | V+ | A ns | V+ | m | hayır | hayır |
| CHS | 1992 | A ns | V ns | A- | V- | A- | V- | A ns | V+ | A ns | V ns | | | A ns | V + | A+ | V+ | | | us | hayır | hayır |
| BMEs ^{211,233,236} | 3006 | A- | V- | A- | V- | A- | V- | A ns | V+ | A- | V- | A ns | V ns | A ns | V ns | A+ | V+ | | | m | hayır / evet | evet |
| BDES ²²⁷ | 4247 | | | A- | V- | A- | V ns | | | | | | | | | | | | | m | hayır | evet |
| Funagata ^{222,237} | 921 | | | A- | V- | A- | V- | | | A ns | V ns | | | | | | | | | m | hayır | hayır |
| Rotterdam ²¹⁴ | 5674 | | | | | A- | V- | A- | V ns | A- | V- | | | A ns | V ns | A+ | V+ | | | as | hayır | hayır |
| SCORM ^{238,239} | 768 | A ns | V ns | | | | | A ns | V+ | | | | | | | | | | | m | hayır | evet |
| Tromso ²⁴⁰ | 6353 | A- | V ns | A- | V- | A- | V- | A ns | V+ | A ns/ ^l | V- | A ns | V+ | | | A+ | V+ | A+ | V ns | m | hayır / evet | evet |

n= katılımcı sayısı, A=arteriyoler kalibre, V=venüler kalibre, BKİ=Bedensel kitle indeksi Adj= düzeltilmiş analiz, Adj.FV: retinal kalibreye göre düzeltilmiş analiz += pozitif, -=negatif, ns=etkisiz anlamında değişkenle retinal vasküler kalibre arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanıldı. Adj: Sütündeki m =multivariate, as=yaş ve cinsiyet, us: düzeltilmemiş.

SRAE'nin obezite veya kilo alımı ile ilişkisi saptanmamıştır. Yüksek HDL ve düşük HDL kolesterol bazı çalışmalarda genişlemiş SRVE ile ilişkili saptanmış fakat diğer risk faktörleri kadar sağlam ilişki bulunamamıştır, LDL kolesterol ile SRAE arasında ilişki saptanmamıştır^{5,214,224-226,233,236,237}.

Total kolesterol dört farklı çalışmada araştırılmış, bir çalışmada KVH ile ilişki saptanmış (düzenlenmemiş analiz), diğer çalışmalarda SRAE ve SRVE ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır^{214,225,226,236}.

Hba1c 2 çalışmada araştırılmış, SRVE ile pozitif yönde ilişki saptanırken SRAE ile Hba1c arasında ilişki saptanmamıştır^{225,235}.

Diyabet ile retinal vasküler kalibre arasındaki ilişki kompleks ve birçok faktöre dayalıdır. Diyabetin süresi, kan şekeri kontrolü, retinopati varlığı ve ciddiyeti bu faktörlerden bazılarıdır. Retinopati ile SRVE arasında ciddi pozitif ilişki mevcuttur^{235,241-243}.

Diyabetin SRAE değerinin artışına neden olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir^{235,241,243}. Bu ilişkinin saptanamadığı çalışmalar da mevcuttur²²⁶.

Rotterdam çalışmasında, genişlemiş venüllerin başlı başına bozulmuş glukoz toleransı belirteci olabileceği gösterilmiştir²⁴⁴.

Çocuk kohort analizlerinde SRAE ve SRVE değerlerinde cinsiyete göre fark saptanmamıştır²³⁸. Fakat erişkinlerde erkek cinsiyet incelenmiş SRAE ile ilişkiliyken SRVE'de cinsiyet farklılığı yoktur^{5,225,226,233}.

SİMES çalışmasında kan basıncı yüksekliği ile arteriyollerdeki inceleme arasındaki ilişkinin erkeklerde daha sağlam olduğu ortaya çıkmış, diğer retinal vasküler kalibre ilişkili risk faktörlerinde cinsiyet farklılığı saptanmamıştır²²⁵.

BDES ve BMEs çalışmalarında yaş-kan basıncı vs. retinal vasküler kalibre arasındaki ilişkide cinsiyet farklılığı saptanmamıştır²²⁷.

SCORM çalışmasında çocuklarda BKİ ve genişlemiş venüler kalibrede cinsiyet farklılığı saptanmamıştır²³⁹.

İleri yaş ve kan basıncı incelenmiş retinal arteriyollerle ilişkili iken Hba1c değeri ve sigara içimi genişlemiş arteriyollerle ilişkilidir. Düşük HDL kolesterol ile genişlemiş arteriyol ilişkisi sadece erkeklerde mevcuttur. Kan basıncı, arteriyol kalibresinde en güçlü etkiye sahip olan değişkendir²⁴⁵.

İleri yaş ve yüksek kan basıncı ile incelenmiş retinal venüler kalibre arasında ilişki mevcuttur. Sigara içimi, BKİ yüksekliği, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol ile genişlemiş venüler kalibre arasında ilişki mevcuttur. BKİ ve HDL kolesterolün venüler kalibre üzerindeki etkisi erkek hastalarda daha belirgindir. Aktif sigara içiciliği venüler kalibreyi en fazla etkileyen faktör olarak saptanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre venüler kalibre kadınlarda 13,2 um / erkeklerde 15,2 um genişlemeye neden olmuştur²⁴⁵.

Regresyon modellerinde damar kalibresi düzeltildiğinde arteriyoller kalibre ile sigara içiciliği arasında ilişki saptanmamış. Venüler kalibre ile kan basıncı arasındaki ilişki tam tersine dönmüştür²⁴⁵.

Retinal kan akımının düzenlenmesinde ışığın etkisinin mevcut olduğu yönünde sağlam kanıtlar mevcuttur²⁴⁶. Fotoğraf çekimi öncesindeki ışık damar çap ölçümlerinde farklılıklara neden olabilir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda Feke ve arkadaşları karanlıkta arteriyollerin %2-3, venülerin ise %6-8 oranında genişlediğini göstermiştir. Riva ve arkadaşları ise venöz dilatasyonun karanlıkta %5-8 arttığını göstermiştir^{247,248}.

Tablo 2-5-SRAE ve SRVE ile İlişkili Durumlar Özet

| SRAE | SRVE |
|--|---|
| İncelenmiş SRAE ile ilişkili Durumlar; | Genişlemiş SRVE ile ilişkili durumlar; |
| <ul style="list-style-type: none"> • Yaşlanmak • Hipertansiyon • Obezite, BKİ • Migren • İnme | <ul style="list-style-type: none"> • Obezite • BKİ • İnflamasyon • Diabetes Mellitus • Metabolik Sendrom • Düşük HDL Düzeyi • Kardiyovasküler Hastalıklar (*) • Kardiyovasküler Mortalite (*) |
| Genişlemiş SRAE ile ilişkili Durumlar; | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Retinopati | |

SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, BKİ=Beden kitle İndeksi, HDL=Yüksek dansiteli lipoprotein, ()= göstergesidir, predikte eder.*

2.4.4 Retinal Vasküler Kalibre- İnflamasyon ve Romatolojik Hastalıklar

Retinal vasküler kalibre ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda romatolojik hastalıklar sonlanım olarak incelenmemiştir. İlk olarak ARİC çalışmasında non-spesifik inflamatuvar belirteçlerin (Beyaz küre sayısı, fibrinojen, albümin) retinal vasküler kalibre ile ilişkisi araştırılmış ve bu belirteçler ile AVO'nun küçülmesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır²²⁴. Bunun aksine Rotterdam çalışmasında genişlemiş venüller ve daha az olsa da genişlemiş arteriyollerle beyaz küre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır²¹⁴.

Beaver Dam Göz Çalışmasında kesitsel olarak retinal vasküler kalibre ile beyaz küre, albümin, CRP, IL-6, TNF-a, Serum Amiloid A, Klamidya IgG, endotel disfonksiyon markerları (s-ICAM-1,s-E-Selektin) düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır⁴. Bu çalışma sonucunda Serum Amiloid A ile retinal arteriyoler kalibre arasında negatif ilişki, Klamidya pnömoni antikoru ile arteriyoler kalibre arasında pozitif ilişki, CRP, IL-6 ve SAA protein ile retinal venüler kalibre arasında ise pozitif ilişki saptanmıştır. Endotel disfonksiyonu belirteçleri ile retinal venüler kalibre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız olsa da endotel disfonksiyonu belirteçleri ve inflamasyon belirteçlerinin birlikte yüksek olduğu hasta grubu venüler kalibrenin en fazla olduğu grup şeklinde tanımlanmıştır. İnflamatuvar markerlarla büyümüş retinal venüler kalibrenin birlikteliği hem Rotterdam hem de Beaver Dam epidemiyolojik çalışmalarında gösterilmiştir.

Aktif inflamasyonda retinal venüler kalibrenin genişlediği gösterilmiştir^{249,250}. Hayvan deneylerinde farelerin vitrözüne lipid hidroperoksit verilmiş bunun sonucunda lökosit sayısında artış ve venüllerde genişleme saptanmıştır²⁴⁹.

Beaver Dam Göz çalışmasında retinal venüler kalibre ile inflamasyon arasındaki ilişkinin hastanın BKİ, diyabet durumu ve lipid bozukluğundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada idrar yolu enfeksiyonu ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile retinal venüler kalibre arasında ilişki saptanmamıştır.

RA'da artmış kardiyovasküler riskin klasik faktörlerle açıklanamaması bazı araştırmacıları göz dibi analizlerine yönlendirmiştir²⁵¹.

Retinal vaskülit'in sebepleri arasında RA olmaması gerçeğinin bilinmesine rağmen, 2 klinik^{8,9} çalışmada RA hastalarında retinal vasküler kalibrenin normal popülasyondan farklı olduğu saptanmıştır.

2011 yılında yapılan RA – retinal vasküler kalibre çalışmasında retinal venüler kalibre ile RA arasında ilişki saptanmış ve bu ilişki DAS-28 skoru daha yüksek olan hastalarda daha belirgin olarak saptanmıştır⁸. Hastalık aktivitesi daha yüksek olan bireylerde SRVE daha geniş olarak bulunmuştur. SRAE'de ise fark bulunamamıştır. Bu çalışmada diğer risk faktörleri standardize edildiğinde RA hastalarındaki SRVE'nin normal popülasyona göre yaklaşık 20 µm daha geniş olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada RA hastalık aktivitesi ile retinal venüler kalibrenin ilişkili olduğu ortaya atılmıştır⁸.

Bunun üzerine 2013 yılında M.Okada ve ark. tarafından diğer romatolojik hastalıkların da içinde bulunduğu bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada RA hastalarının yanında, SLE, psöriatik artrit, polimyaljia romatika, sjögren sendromu ve skleroderma hastaları da dahil edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında romatolojik hastalıklarda ve romatolojik hastalıktan bağımsız olarak CRP düzeyleri ile retinal venüler kalibre arasında ilişki saptanmıştır. Hastane içi kontrol grubu kullanılan çalışmada kontrol grubunda CRP yüksekliği olan romatolojik hastalığı olmayan bireylerde dahi retinal venüler kalibre genişlemiş olarak saptanmıştır.

3. ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ VE AMACI

RA hastalarında belirgin endotel disfonksiyonu mevcuttur ve bu durum sonucunda kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. Bu çalışmada endotel hasarı göstergesi olan retinal vasküler kalibre'nin yaş-cinsiyet-komorbidite eşdeğer popülasyon ile RA hastaları arasında fark olup olmadığı araştırılacaktır. Hastalıklı kontrol grubu olarak SLE hastaları seçilmiştir. Bu araştırmanın hipotezleri şunlardır.

Asıl Hipotez: RA tanılı hastalarda retinal vasküler kalibre yaş-cinsiyet-komorbidite eş değeri kontrol hastalarına göre bozulmuştur.

İkincil Hipotez: RA hastalarında bozulmuş venüler kalibre ile hastalık aktivite skorları ve inflamasyon bulguları arasında ilişki vardır.

Üçüncül Hipotez: Aktif RA hastaların tedavi edilmesiyle birlikte azalan hastalık aktivitesi ve inflamasyon düzeyi ile retinal venüler kalibrede de düzelme olabilir.

RA hastaları ile Göz hastalıkları bölümüne başvuran bilinen romatolojik veya koroner arter hastalığı veya eşdeğeri olmayan yaş-cinsiyet-komorbidite eş değeri kontrollerle, hastalıklı kontrol olarak seçilen SLE hastalarının retinal vasküler kalibrelerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

4. HASTALAR VE YÖNTEM

4.1 Hasta Seçimi, Kayıt ve Dışlanma Kriterleri

Çalışma başlangıcında Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alındı. (Tarih: 04/06/2014-Sayı: 16969557-623 Karar NO: GO 14/248-17)

Çalışmaya hastalar etik kurul onamı alınmasını müteakip 06/2014 tarihi itibarıyla alınmaya başlanmışlardır.

Prospektif vaka kontrol-takip çalışması olarak planlanan bu çalışmanın hasta grubunu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalına 07/2014 – 01/2015 tarihleri arasında başvuran ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan ACR-EULAR 2010 kriterlerine göre RA tanısı olan ardışık hastalar oluşturmuştur. Aynı tarihler arasında, 1997 Kriterlerine göre SLE tanısı olan ardışık hastalar hastalıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Onam formunu imzalamayanlar ve göz dibi incelemesinde glokom ve fundus fotoğraflamayı etkileyecek kadar ileri derecede kataraktı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvurmuş olan fundus fotoğraflaması hali hazırda yapılacak olan hasta popülasyonundan yaşa, cinsiyete ve komorbiditelerine göre hasta grubuyla dağılımları eşleşen ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan bireyler kontrol grubuna seçilmiştir.

Çalışmaya 49 RA hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise 32 SLE hastası ve 45 yaş-cinsiyet-komorbidite eşdeğer hasta seçilmiştir. RA hastalardan birinde ileri katarakta bağlı olarak fundus fotoğraflaması yapılamaması ve 1 hastada ise glokom saptanması nedeniyle çalışmadan dışlanmışlardır.

4.2 Gereç ve Yöntem

Standart protokole göre her hastadan anemnez alındı ve hastalara fizik muayene yapıldı. Hastaların klinik, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve almakta olduğu tedaviler ayrıntılı olarak kaydedildi.

RA'lı hastaların hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesi için hastalık aktivite skorları (DAS-28, SDAİ, CDAİ), ve gündelik faaliyetlerde aktivite ölçümü ve

fonksiyonel olarak bazı aktivitelerdeki zorlanmayı belirleyen HAQ skoru kullanıldı. HAQ formu hasta tarafından dolduruldu, bu formda gündelik aktiviteler ile ilgili zorluk bazlı puanlama sistemi soruları soruldu ve cevaplarla HAQ Skoru hesaplandı.

DAS-28 ölçümü için görsel analog skalasından hastanın işaretlediği düzey mm cinsinden ölçüldü. Aynı dönemde gönderilen sedimantasyon hızı kaydedildi. Ve bu verilere ek olarak hastaların şiş ve hassas eklem bilgileri de eklenerek DAS 28 skoru daha önce belirtilen formül ile hesaplandı.

SLE tanısı ile çalışmaya katılacak olan bireylerin CRP değerleri kaydedildi ve retinal vasküler kalibreleri ölçüldü.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ, LDL, Sedim, CRP düzeyi Kan Basıncı, kullandığı ilaçlar, hastalık süresi (ay olarak), hipertansiyon durumu, diyabet durumu, hiperlipidemi durumu, sigara içiciliği(paket –yıl hesabı yapılarak), son 5 yılda sigara ile teması ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.

RA hastaları için ayrıca RF, Anti-CCP, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, VAS hasta (0-100mm), VAS doktor (0-100mm), DAS-28, SDAİ, CDAİ ve HAQ değerleri kaydedildi.

Hastalar aydınlatılmış onamı imzalamalarının ardından Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi, glokom veya ileri katarakt saptanmaması durumunda renkli fundus fotoğrafları çekildi.

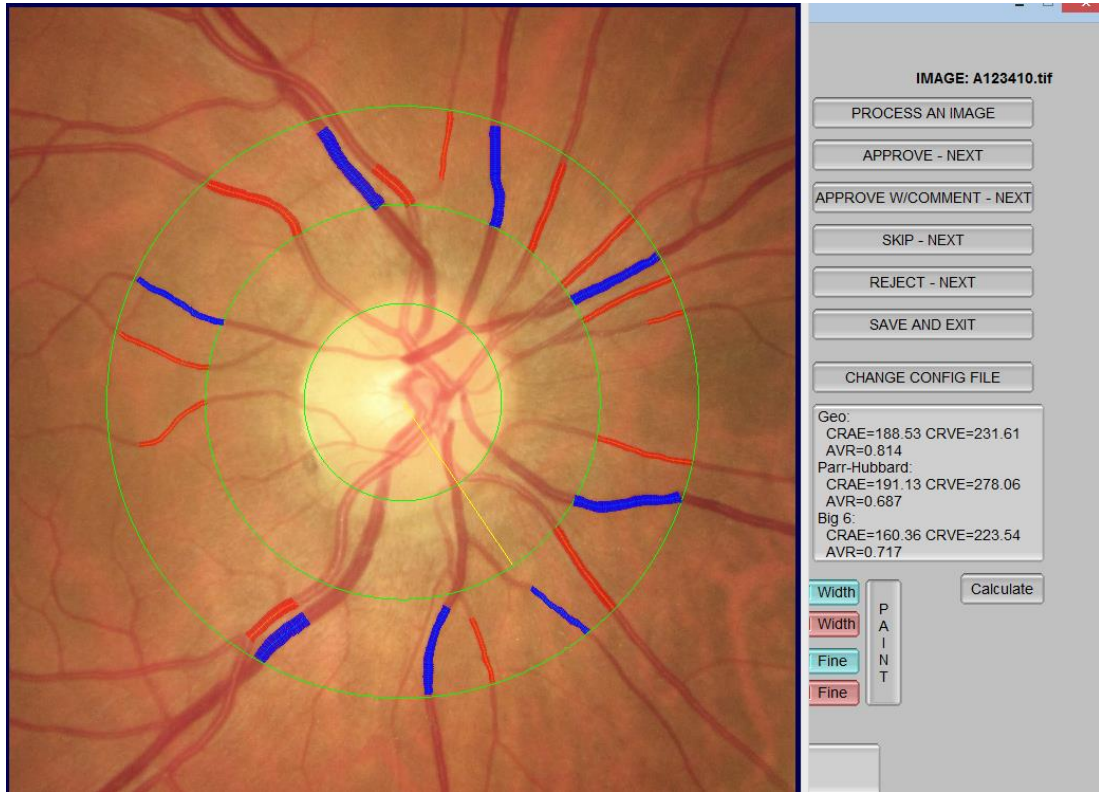
RA hastaları 3-6 ay sonraki kontrolde tekrar değerlendirilmek üzere çağrıldı. Tekrar değerlendirmelerinde hastaların CRP, ESH, kan basıncı, VAS hasta global değerlendirme (0-100mm) , DAS-28 skoru, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, HAQ skoru tekrar kaydedildi. Tedavi değişikliği olup olmadığına bakıldı. Tedavi değişikliği varsa not edildi, renkli fundus fotoğrafları tekrar çekildi ve kaydedildi.

4.3 Retinal Fotoğraflama ve Retinal Vasküler Kalibrenin Ölçümü

Çalışmaya katılan bütün bireylerin dijital retina fotoğrafları 30 derece dijital renkli fundus kamerası ile standardize yöntemle elde edildi.

Retinal vasküler kalibre, deneyimli göz uzmanı tarafından IVAN yazılımı ile bilgisayar destekli olarak değerlendirildi. (Fundus Değerlendirme Merkezi, Retinal analysis, University of Wisconsin, Madison , WI, USA) (Liew ve ark. 2007; Wong ve ark. 2004).

Resim 3- Retinal Vasküler Kalibre Ölçümü



Çekilen fotoğrafların standardizasyonu için optik disk merkezli, eşit büyütme faktörlü fotoğraflar çekildi. Optik disk çapının ortalama 1800 um olduğu hesaplanarak, düzeltme faktörü programın kullanma kılavuzunda belirtildiği gibi 50 adet fotoğrafın analizi ve ortalama değerleri kullanılarak hesaplandı ve programa katsayı olarak girildi.

Optik Disk marjiniinden 0,5-1 disk uzaklık arasında kalan bölgedeki arteriyol ve venüllerin kalibresi ölçüldü. Mümkün olduğunca bütün hastaların sağ gözü değerlendirildi. Arteriyol ve Venül olarak vasküler yapılar işaretlendi. Ve en büyük 6 damarın da genişliği daha önceden kabul görmüş Big-6 formülü ile özetlenerek santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) ve Santral retinal venül eşdeğeri (SRVE) olarak

kaydedildi. Yine bu ikisinin arteriyol / venül oranı AVO olarak kaydedildi. Eğer sağ gözle ölçüm yapılamıyorsa sol gözden ölçüm yapıldı.

4.4 İstatistiksel Yöntemler

Veriler ‘SPSS 21.0 for Windows’ ile analiz edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Dağılımına göre hasta ve kontrol grupları arasındaki numerik verilerin karşılaştırmaları normal dağılan veriler için ‘Independent Samples T Test’ ile, normal dağılmayan veriler için ise ‘Two Independent Samples Test- Mann-Whitney U’ ile yapıldı. 3’lü grup karşılaştırılması için dağılımına göre ANOVA veya K-independent samples testleri kullanıldı. Nominal verilerin karşılaştırılması Ki-Kare ya da Fisher testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren verilerin korelasyon analizleri ‘Pearson Correlation Test’ ve normal dağılım göstermeyen verilerin korelasyon analizi ise ‘Sperman correlation test’ ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler genel olarak ortalama±standart sapma kullanılarak verildi, istisnai durumlar tablolarda belirtildi. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1 RA ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Haziran 2014-Ocak 2015 arasında HÜTF Romatoloji bölümünde görülen ve ACR 2010 kriterlerine göre RA tanısı ile takip edilen 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir hasta glokom ve bir hasta da uygunsuz fundus fotoğrafı nedeniyle dışlandı. Hastalıklı kontrol olarak ACR 1997 kriterlerini karşılayan 32 SLE hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise 45 hasta yaş-cinsiyet-komorbiditelerine göre Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan seçildi.

5.1.1 RA Hastalarının Demografik Özellikleri

Hastaların 39'u kadın (%83) ve 8'i (%17) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 52,0 \pm 11,9 olarak hesaplandı. Hastaların ortalama hastalık süresi 110 \pm 100 ay, ortanca hastalık süresi 100 ay (0-360 ay) olarak saptandı. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar tablo 5-1'de gösterilmiştir.

Tablo 5-1- Hastaların Kullanmakta Olduğu İlaçlar ve Hasta Sayıları

| | Hasta Sayısı (%) | | Hasta Sayısı (%) |
|------------------|---------------------|-------------|---------------------|
| Hidroksiklorokin | 30 (64) | Etanercept | 8 (17) |
| Metotreksat | 22 (47) | Rituximab | 5 (11) |
| Leflunomid | 21 (45) | Adalimumab | 3 (6) |
| Kortikosteroid | 17 (36) | İnfliksımab | 1 (2) |
| Sulfasalazin | 7 (15) | Golimumab | 1 (1) |

5.1.2 RA Hastalarının Klinik Özellikleri

RA hastalarının ilk değerlendirmesi sırasında saptanan klinik özellikleri tablo 5-2'de gösterilmiştir.

Tablo 5-2-RA Hastaların Klinik Özellikleri

| Değerlendirme Ölçütleri | Sonuç |
|----------------------------------|-----------|
| Şiş Eklem Sayısı ^a | 0(0-8) |
| Hassas Eklem Sayısı ^a | 2(0-15) |
| VAS Global değerlendirme(mm) | 42±25 |
| VAS Doktor değerlendirmesi(mm) | 31,2±19,5 |
| DAS-28 skoru | 3,6±1,7 |
| SDAİ skoru | 14,0±10,9 |
| CDAİ skoru | 13,1±10,3 |
| HAQ skoru* | 0,57±0,50 |

^a =ortanca ve min-maks olarak verilmiştir. Harici veriler ortalama ve standart deviasyon olarak verilmiştir. SDAİ, CDAİ, DAS-28 =Hastalık Aktivite skorları, HAQ=İşlevsellik Kaybı Anketi, VAS= Görsel Analog Skala, *=14 hastanın HAQ skoru verisi mevcut değildir.

HAQ skoru 0,5 ve üzerinde olan hasta sayısı 18(%54,6) olarak saptanmıştır.

Hastaların hastalık aktivite skorlarına göre hastalık aktivite düzeyleri tablo 5-3'de gösterilmiştir.

Tablo 5-3- Hastaların Aktivite Skorlarına Göre Dağılımı

| Aktivite Skorları | Ortanca (Min-maks) | Ortalama SD | Remisyon n (%) | Hafif Aktif n (%) | Orta Aktif n (%) | Ciddi n (%) |
|-------------------|-----------------------|----------------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------|
| DAS-28 | 3,68 (0,63-6,72) | 3,6±1,7 | 15 (32) | 7 (15) | 15 (32) | 10 (21) |
| SDAİ | 11,6 (0,25-38,55) | 14,0±10,9 | 8 (17) | 15 (32) | 16 (34) | 8 (17) |
| CDAİ | 10,0 (0-38,0) | 13,1±10,3 | 6 (13) | 18 (38) | 13 (28) | 10 (21) |

n=hasta sayısı

5.1.3 RA Hastalarının ve Kontrol Grubunun Klasik Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Hastaların 4'ünün (%8,5) diabetes mellitus, 19'unun (%40,4) hipertansiyon, 9'unun (%19,1) hiperlipidemi tanısı mevcuttu. Hastaların 19'u (%48) hayatlarının bir döneminde sigara kullanmış iken 14'ünün (%29,8) son 5 yılda veya sorgulama anında

sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama BKİ'leri $27,9 \pm 5$ olarak saptandı.

RA hastalarının ve Kontrol gruplarının kardiyovasküler risk faktörleri tablo 5-4'de gösterilmiştir. Buna göre gruplar arasında yapılan 3'lü analizlerde yaş haricinde fark saptanmadı ($p=0,008$). RA grubunun yaş ortalaması $52,1 \pm 11,9$ iken, SLE grubunun $41,4 \pm 14,5$, Kontrol grubunun $47,2 \pm 17,3$ olarak saptandı. Yapılan 2'li grup analizlerinde RA ile SLE grubu arasında fark saptanırken ($p=0,001$), RA ile Kontrol grubu ($p=0,115$) ve SLE ile Kontrol grubu ($p=0,129$) arasında fark saptanmadı. RA grubunda 9 hastada (%19,1) hiperlipidemi tanısı mevcutken, SLE grubunda sadece bir hastada (%3,1) hiperlipidemi mevcuttu. Fakat yapılan 3'lü grup analizinde fark saptanmadı ($p=0,113$). BKİ 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 kilolu, 30 ve üzeri obez olarak kabul edilmiştir.

Tablo 5-4-Çalışmaya Katılan RA, SLE ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

| | RA (n=47) | SLE (n=32) | Kontrol (n=47) | p |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|--------------|
| Yaş (s.d.) | 52,1 (11,9) | 41,4 (14,5) | 47,2 (17,3) | 0,008 |
| Kadın Cinsiyet % | 83 | 84,4 | 80 | 0,873 |
| DM % | 8,5 | 3,1 | 11,1 | 0,443 |
| HT % | 40,4 | 31,3 | 26,7 | 0,362 |
| HL % | 19,1 | 3,1 | 13,3 | 0,113 |
| Sigara % | 29,8 | 37,5 | 28,9 | 0,691 |
| BKİ (s.d.) | 27,9 (5,0) ^a | 25,8 (4,9) ^b | 26,2 (4,6) | 0,129 |
| CRP mg/dl ^c | 0,6 (0,1-4,2) | 0,4 (0,1-20,6) | n/a | 0,05* |
| Normal/Kilolu/Obez | 15/17/14 | 15/10/5 | 19/17/9 | |

*n/a = mevcut değil, BKİ=Bedensel kitle indeksi, DM=Diabetes Mellitus, HT=Hipertansiyon, HL=Hiperlipidemi, CRP= C reaktif protein, ^a=1 kayıp data mevcuttur, ^b=2 kayıp data mevcuttur. ^c=ortanca ve min-maks olarak verilmiştir. *=CRP değeri sadece RA ve SLE grubunda mevcuttur bu yüzden 2 grup karşılaştırılmıştır.*

5.2 RA Hastalarının ve Kontrol Gruplarının Retinal Vasküler Kalibresi

RA hastalarının, SLE ve kontrol grubunun retinal vasküler kalibre değerlendirme parametreleri olan SRVE, SRAE ve AVO değerleri tablo 5-5'de gösterilmiştir. Yapılan 3'lü grup analizlerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Fakat yapılan 2'li karşılaştırmaların sonuçlarında RA hastalarında SLE hastalarına göre SRVE daha yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). Fakat RA grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 5-5-RA Hastalarının ve Kontrol Gruplarının Retinal Vasküler Kalibresi

| | RA (n=47) | SLE (n=32) | Kontrol (n=47) | p |
|--------------------|------------------|-------------------|-----------------------|----------|
| SRAE μm | 147,8 \pm 11,7 | 148,3 \pm 12,8 | 147,4 \pm 17,6 | 0,969 |
| SRVE μm | 213,3 \pm 17,8 | 209,2 \pm 14,1 | 217,5 \pm 26,2 | 0,166 |
| AVO | 0,69 \pm 0,05 | 0,71 \pm 0,05 | 0,68 \pm 0,06 | 0,021 |

SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, AVO=Arter ven oranı

5.3 RA ve SLE Hastaların CRP Değerine Göre Retinal Vasküler Kalibresi

RA ve SLE grubundan oluşan hasta popülasyonu ($n=79$), CRP değeri 0,8 mg/dl'nin altında ($n=52$) ve üstünde ($n=27$) olacak şekilde 2 gruba ayrıldı ve bu 2 grup birbiriyle karşılaştırıldı. CRP yüksek grup ve CRP düşük grup arasında diğer risk faktörleri, SLE ve RA Hasta oranı açısından fark saptanmadı (Bkz. EK-3).

SRVE, SRAE ve AVO değerlerinde CRP düşük ve yüksek grup arasında fark saptanmadı (Tablo-5-6).

Tablo 5-6-CRP Yüksek ve Düşük Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

| | CRP düşük $\leq 0,8$ (mg/dl) n=52 | CRP yüksek $> 0,8$ (mg/dl) n=27 | p |
|---------------------------|---|--|----------|
| Yaş (s.d.) | 46,3 (14,3) | 50,6 (13,1) | 0,2 |
| Cinsiyet K % | 82,7 | 85,2 | 1 |
| SRAE μm (s.d.) | 147,8 (12,5) | 148,3 (11,4) | 0,852 |
| SRVE μm (s.d.) | 212,0 (17,5) | 211,0 (14,4) | 0,794 |
| AVO (s.d.) | 0,701 (0,059) | 0,704 (0,051) | 0,850 |
| SLE % | 40,4 | 40,7 | 0,976 |
| RA % | 59,6 | 59,3 | 0,976 |

K=Kadın, BKİ=Bedensel Kitle İndeksi, DM=Diabetes Mellitus, HT=Hipertansiyon, HL=Hiperlipidemi, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, AVO=Arter ven oranı, CRP= C reaktif protein, n=Hasta sayısı

5.4 RA Hastalarında Retinal Vasküler Kalibre ve İlişkili faktörler

Kırkyedi RA hastası, CRP değerlerinin normal sınırlar arasında olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı ve bu 2 grubun retinal vasküler kalibre değerleri karşılaştırıldı. Demografik özellikler ve diğer risk faktörleri açısından fark olmayan (Bkz. EK-4) iki grubun analizinde, CRP değeri yüksek ve normal olan RA hastaları arasında retinal vasküler kalibre parametreleri olan SRVE, SRAE ve AVO açısından fark saptanmadı (Tablo 5-7).

Tablo 5-7- RA Hastalarının C Reaktif Protein Değerine Göre Karşılaştırılması

| | CRP≤0,8 mg/dl (n=31) | CRP>0,8mg/dl (n=16) | p |
|---------|-------------------------|------------------------|-------|
| SRAE µm | 147,5±13,2 | 148,2±8,1 | 0,848 |
| SRVE µm | 212,2±19,4 | 215,6±14,5 | 0,893 |
| AVO | 0,697±0,061 | 0,689±0,037 | 0,641 |

CRP= C reaktif protein, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, AVO=Arter ven oranı, n=Hasta sayısı

RA hastalarının aktivite skorları ve inflamasyon belirteçleri ile retinal vasküler kalibre değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar tablo 5-8'de gösterilmiştir. VAS doktor değerlendirmesi ile SRVE arasında anlamlı düzeye yakın zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,286$, $p=0,052$)

Tablo 5-8-RA Hastalık Aktivite Skorları ve İnflamasyon Belirteçleri ile SRAE ve SRVE Arasındaki Korelasyon Analizi

| | | DAS-28 | SDAİ | CDAİ | VAS _D | CRP | ESH |
|------|---|--------|-------|-------|------------------|-------|--------|
| SRAE | r | 0,005 | 0,066 | 0,068 | 0,05 | 0,017 | -0,122 |
| | p | 0,97 | 0,66 | 0,65 | 0,697 | 0,911 | 0,413 |
| SRVE | r | 0,204 | 0,25 | 0,258 | 0,286 | 0,096 | 0,122 |
| | p | 0,17 | 0,09 | 0,08 | 0,052 | 0,523 | 0,454 |

VAS_D=VAS Doktor, CRP= C reaktif protein, ESH= Eritrosit sedimentasyon hızı, r=korelasyon katsayısı

Hastalar DAS-28 skoruna göre 3,2'nin üzerinde ve altında olmak üzere 2 gruba ayrıldı böylece düşük hastalık aktivitesi ve orta-yüksek hastalık aktivitesi olan

hastaların retinal vasküler kalibreleri karşılaştırıldı. İki grup arasında hastaların demografik bulguları ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından fark yoktu.

DAS-28 \leq 3,2 grubunda CRP ortancası 0,31 mg/dl (0,12-1,71), DAS $>$ 3,2 grubunda ise 0,89 mg/dl (0,28-4,17) olarak saptandı (p= $<$ 0,001). İki grup arasında bir diğer farklılık ise HAQ skorunda saptandı. Remisyonda olan ve düşük aktif hastalığı olan bireylerde HAQ skoru ortancası 0,075 (0-0,8) olarak saptanırken, orta-ciddi aktif hastalığı olan bireylerde HAQ skoru ortancası 0,9 (0-1,7) olarak saptandı (p $<$ 0,001). DAS-28 skoru 3,2'nin üzerinde olan hastalarda SRVE'nin artmış olduğu saptandı (Tablo 5-9) (Bkz. EK-5).

Tablo 5-9 - DAS-28 \leq 3,2 ve DAS-28 $>$ 3,2 Olan Hastaların Retinal Vasküler Kalibrelerinin Karşılaştırılması

| | DAS-28 \leq 3,2 (n=22) | DAS-28 $>$ 3,2 (n=25) | p |
|--|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| SRAE μ m (s.d.) | 146 \pm 13,6 | 149,4 \pm 9,65 | 0,308 |
| SRVE μm (min-maks) | 214,4 (172,4-242,3) | 217,75 (160,8-247,2) | 0,045 |
| AVO (s.d.) | 0,705 \pm 0,05 | 0,68 \pm 0,05 | 0,186 |

DAS-28=Hastalık aktivite skoru, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, AVO=Arter ven oranı, n=Hasta sayısı

Bu iki grubun BKİ açısından farklılıkları istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı (p=0,08). Ve yine iki grup arasında, anlamlı olmamasına rağmen, cinsiyet açısından fark mevcuttu (Bkz. EK-5). Bu iki değişkenin SRVE üzerindeki etkisini değerlendirmek için değişkenler gruplandırılarak regresyon analizi yapıldı. Sonucunda SRVE değişimi üzerine cinsiyet ve BKİ'den ziyade DAS-28 skorunun anlamlı etkisinin olduğu tespit edildi (Tablo 5-10).

Tablo 5-10- SRVE Değişimi Üzerindeki Etkileri Gösteren Regresyon Analizi

| | HR | %95 GA | | p |
|----------------|--------------|--------------|---------------|-------------|
| | | Alt | Üst | |
| BKİ* | ,413 | ,073 | 2,318 | ,315 |
| CRP* | ,630 | ,115 | 3,465 | ,595 |
| DAS-28* | 8,922 | 1,588 | 50,129 | ,013 |

**=BKİ 25 altı üstü olarak, CRP 0,8 mg/dl altı üstü olarak, DAS ise 3,2 altı üstü olarak gruplandırılmıştır.*

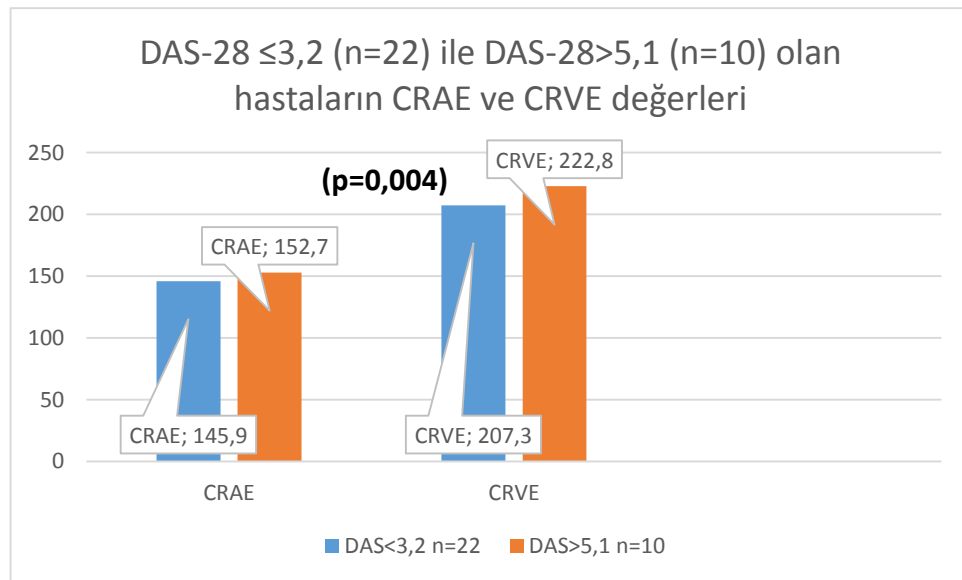
DAS-28 skoru 5,1 ve üzerine olan, diğer deyişle hastalık aktivitesi belirgin yüksek olan hastalarla DAS-28 skoru 3,2 ve altında olan, diğer deyişle düşük hastalık aktivitesi ve remisyonadaki hasta grupları karşılaştırıldı. Ciddi aktif hastalık grubundaki hasta sayısı 10 iken remisyonunda-hafif aktif hastalık grubunda 22 hasta mevcuttu. Benzer şekilde diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından gruplar arasında fark yokken, CRP'de ve HAQ skorunda anlamlı fark mevcut olarak saptandı (bkz. EK-6). SRVE'de saptanan farkın daha da belirgin olarak ortaya çıktığı görüldü ($p=0.004$) (Tablo 5-11).

Tablo 5-11 DAS-28 $\leq 3,2$ Olan Hastalar ve DAS-28 $> 5,1$ Olan Hastaların Karşılaştırılması

| | DAS-28 $\leq 3,2$ (n=22) | DAS-28 $> 5,1$ (n=10) | p |
|--------------------------------------|--|--|--------------|
| SRAE μm | 145,9 \pm 13,6 | 152,7 \pm 6,9 | 0,146 |
| SRVE μm | 207,3\pm17,8 | 222,8\pm10,1 | 0,004 |
| AVO | 0,705 \pm 0,058 | 0,686 \pm 0,045 | 0,369 |

DAS-28 = Hastalık aktivite skoru, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, AVO=Arter ven oranı, n=Hasta sayısı

Şekil 1-DAS-28 $\leq 3,2$ ile DAS-28 $> 5,1$ olan hastaların SRAE ve SRVE değerleri



RA hastaları SDAİ ve CDAİ skorlarına göre hastalık aktivite düzeylerine gruplandı. Remisyon ve düşük aktif hastalar bir grup, orta ve ciddi aktif hastalar bir

diğer grup olarak tanımlandı. Genel olarak demografik özellikler ve komorbiditeleri açısından farklılıkları olmayan grupların analizleri tablo 5-12’de özetlendi. SDAİ ve CDAİ skorlarına göre oluşturulan gruplar arasında retinal vasküler kalibre değerleri açısından fark saptanmadı (Tablo-5-12).

HAQ skoru 0,5’den küçük ve büyük olanlar olmak üzere 2’ye ayrıldı. Daha önce belirtilen demografik özellikler ve komorbiditeler açısından, cinsiyet harici anlamlı farklılık mevcut değildi($p=0,002$). HAQ skoru $<0,5$ olan grupta ($n=15$) 8 (%53,34) kadın mevcutken, HAQ skoru $>0,5$ olan ($n=18$) gruptakilerin tamamı kadın olarak saptandı (bkz. EK-7) ($p=0,002$). Diğer demografik özellikler ve komorbiditeler açısından istatistiksel fark olmayan iki grubun karşılaştırıldığı analizlerde SRVE ve SRAE değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5-12).

Ayrıntılı tablolar ek şeklinde (Bkz. Ek-7,8,9) sunuldu.

Tablo 5-12- Hastalık Aktivite Skorlarına ve HAQ Skoruna Göre SRVE ve SRAE Değerlerinin Karşılaştırılması

| | SRVE | p1 | SRAE | p2 |
|--------------------|---------------------|-------|------------------|-------|
| *HAQ $<0,5$ (n=15) | 216,8(192,5-242,2) | 0,828 | 151,2 \pm 9,6 | 0,467 |
| *HAQ $>0,5$ (n=18) | 215,4(172,4-246,4) | | 148,5 \pm 11,2 | |
| SDAİ <11 (n=23) | 216,2(172,4-247,2) | 0,131 | 146,8 \pm 13,9 | 0,571 |
| SDAİ >11 (n=24) | 217,7(160,8-246,5) | | 148,7 \pm 9,2 | |
| CDAİ <10 (n=24) | 214,4 (172,4-247,2) | 0,089 | 147 \pm 13,6 | 0,655 |
| CDAİ >10 (n=23) | 217,8 (160,8-246,5) | | 148,6 \pm 9,4 | |

SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, n=Hasta sayısı, p1=iki grubun SRVE’ler arasındaki fark, p2=iki grubun SRAE’leri arasındaki fark, SDAİ, CDAİ =Hastalık Aktivite skorları, HAQ=İşlevsellik Kaybı Anketi
 *=HAQ $>0,5$ ile HAQ $\leq 0,5$ grupları açısından dağılımda cinsiyet oranları istatistiksel anlamlı farklıdır ($p=0,002$), Dağılımlar nedeni ile SRVE ortanca (min-maks), SRAE ise ortalama \pm s.d. olarak sunulmuştur.

Kırkyedi RA hastasının 22 tanesinde başlangıç vizit esnasında doktorun kararına göre tedavi değişikliği mevcuttu. Yan etki nedeniyle ilaç değişimi mevcut değildi. Hastanın hekim tarafından global değerlendirilmesi sonucunda 16 hastaya yeni bir ilaç eklendi/veya bir üst basamak tedaviye geçildi, altı hastada bir veya daha fazla ilaç kesildi. 25 hastanın tedavisine aynı şekilde devam edildi.

İlaç eklenen hastalar (İEH) ve ilaç kesilen hastalar (İKH) demografik özellikleri, komorbideteleri, hastalık aktivite skorları ve retinal vasküler kalibreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo-5-13). İEH ve İKH hastalar arasında sigara kullanımı ($p=0,011$) haricinde demografik özellikler ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından fark yoktu (bkz. EK-10). Ancak beklendiği üzere hastalık aktivite ölçütleri, VAS_D ve CRP İEH grubunda daha yüksekti. İEH grubunda SRVE ve SRAE İKH grubuna göre daha yüksek saptandı.

Tablo 5-13- İlaç Eklenmiş ve İlaç Kesilmiş Hastaların Karşılaştırılması

| | İlaç Eklenmiş Hastalar (İEH)n=16 | İlaç Kesilmiş Hastalar (İKH)n=6 | p |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Yaş (min-maks) | 54 (31-75) | 50,5 (24-62) | 0,284 |
| Cinsiyet % K | 87,5 | 100 | 1 |
| Sigara % | 18,8 | 83,3 | <u>0,011</u> |
| SRAE μm | 147,2 (139-167,6) | 130,2 (120,8-160,1) | 0,018 |
| SRVE μm | 219 (200-246,5) | 196,4 (172,4-224,7) | 0,012 |

Değerler Ortanca (min-maks) şeklinde sunulmuştur. K=Kadın, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, n=Hasta sayısı.

5.5 Seri Retinal Vasküler Kalibre Sonuçları

47 RA hastasının 24'ü $5,2\pm 2,1$ ay sonra 2. vizitte değerlendirildi ve retinal vasküler kalibre ölçümü yapıldı. Hastaların 1. ve 2. vizit parametreleri tablo 5-14'de gösterilmiştir.

Tablo 5-14-Hastaların 1. Vizit ve 2. Vizit Değerleri

| n=24 | 1.Vizit | 2.Vizit |
|----------------------|----------------------|---------------------|
| DAS-28 | 3,66 (0,63-6,72) | 3,22 (1,18-5,24) |
| Hassas Eklem (n) | 2 (0-8) | 2,5(0-15) |
| Şiş Eklem(n) | 0(0-8) | 0 (0-7) |
| VAS Hasta (mm) | 35 (10-90) | 30 (10-60) |
| CRP (mg/dl) | 0,54 (0,12-3,86) | 0,45 (0,15-3,04) |
| HAQ | 0,2 (0-1,05) | 0,05 (0-0,95) |
| Sedimantasyon (mm/H) | 19 (2-65) | 14 (2-59) |
| SRVE μ m | 217,9 (160,81-247,2) | 215,5 (160,2-247,8) |
| SRAE μ m | 147,1 (128,7-169,1) | 145,7 (120-165,5) |
| AVO | 0,677 (0,588-0,818) | 0,70 (0,569-0,777) |

Değerler Ortanca (min-maks) şeklinde sunulmuştur. DAS-28=Hastalık aktivite skoru, VAS=Görsel Analog Skala, CRP=C reaktif protein, HAQ=İşlevsellik kaybı anketi, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, AVO= Arter ven oranı, n=Hasta sayısı.

Hastaların 1. Ve 2. ziyaret arasındaki ölçülen parametrelerdeki değişiklikleri tablo 5-15’de özetlenmiştir.

Tablo 5-15- 1. ve 2. Ziyaret Arasındaki Değerlerin Değişimleri

| | Azalan(n) | Artan(n) | Değişmeyen(n) |
|---------------|-----------|----------|---------------|
| DAS-28 | 15 | 9 | 0 |
| Hassas Eklem | 11 | 4 | 9 |
| Şiş Eklem | 8 | 4 | 12 |
| VAS Hasta | 13 | 4 | 6 |
| CRP | 11 | 12 | 0 |
| HAQ | 5 | 4 | 5 |
| Sedimantasyon | 13 | 10 | 1 |
| SRVE | 13 | 11 | 0 |
| SRAE | 16 | 7 | 1 |
| AVO | 14 | 9 | 1 |

DAS-28=Hastalık aktivite skoru, VAS=Görsel Analog Skala, CRP=C reaktif protein, HAQ=İşlevsellik kaybı anketi, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral retinal arter eşdeğeri, AVO= Arter ven oranı, n=Hasta sayısı.

Hastaların 1. ve 2. ziyaretteki aktivite skorlarına göre dağılımları tablo 5-16’da özetlenmiştir.

Tablo 5-16-1. ve 2. Ziyaratte Hastaların DAS-28 Skoruna Göre Dağılımları

| | Remisyon n (%) | Hafif Aktif n (%) | Orta Aktif n (%) | Ciddi Aktif n (%) |
|------------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| 1. Ziyaret | 6 (25) | 4 (17) | 8 (33) | 6 (35) |
| 2. Ziyaret | 9 (38) | 1 (4) | 13 (54) | 1 (4) |

Hastalık aktivite belirteçleri ile retinal vasküler kalibredeki değişimin ilişkisi tablo 5-17’de gösterilmiştir. Buna göre SRVE/SRAE değişimleri ile hastalık aktivitesindeki değişim arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 5-17- SRAE-SRVE Değişimleri ile DAS-28, VAS_h, CRP ve HAQ Skorundaki Değişimlerin Korelasyon Analizi

| | | DAS-28 Değişim | VAS Hasta Değişim | CRP Değişim | HAQ Değişim |
|-----------------|---|-------------------|----------------------|-------------|----------------|
| SRAE Değişim | r | 0,156 | -0,178 | 0,155 | -0,028 |
| | p | 0,477 | 0,416 | ,0503 | 0,927 |
| | n | 23 | 23 | 21 | 13 |
| SRVE Değişim | r | 0,115 | -0,342 | 0,305 | 0,187 |
| | p | 0,603 | 0,110 | 0,178 | 0,542 |
| | n | 23 | 23 | 21 | 13 |

n= Hasta sayısı, DAS-28= Hastalık aktivite indeksi, VAS= Görsel analog skala, CRP= C reaktif protein, HAQ= işlevsellik kaybı anketi, r= korelasyon katsayısı

6. TARTIŞMA

RA kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalıktır. RA hastalarında kardiyovasküler hastalıkların daha fazla görülmesinde birçok faktör etki etmektedir. Bu faktörlerden bazıları kontrol edilebilir faktörler iken bazıları kontrol edilemeyen faktörlerdir. Hastalığın kendisinin endotelde hasar oluşturması, inflamasyona bağlı ortaya çıkan trombotik faktörler, aktif hastalığın getirdiği lipid metabolizma bozuklukları, uygulanan tedaviler ve organ tutulumları bunlardan bazılarıdır. Bu çalışmamızda kümülatif kardiyovasküler risk belirteci olarak tanımlanabilen, mikrosirkülasyon göstergesi olan Retinal vasküler kalibre'nin RA hastaları ve kontrol grupları arasında farklılığı, hastalık aktivite indeksleri ile ilişkisi ve takip süresince değişiklik olup olmayacağı araştırılmıştır.

RA hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite'nin arttığı bilinmektedir^{124,126,144}. Ekstraartiküler tutulum, yüksek hastalık aktivitesi ve inflamasyon ile bu riskin daha da arttığı bilinmektedir¹²⁷. 2001 yılında OHARE ve SAHS kohortlarının verileri ile RA hastalarındaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite Del Rincon ve ark. tarafından araştırılmış ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin RA'daki artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi tek başına açıklayamadığı ve RA'nın başlı başına bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir²⁵². İnflamasyon ve CRP ile bu durumun ilişkili olduğunu belirten veriler mevcuttur.

Mikrosirkülasyonun iyi bir göstergesi olan retinal vasküler kalibre kavramı aslında hipertansif retinopati'nin keşfiyle ortaya çıkmıştır. 2001 yılında ARİC çalışmasının sonuçlarının açıklanması ile inme ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi saptanmıştır. Retinal vasküler kalibre'ye ilgi artmıştır ve sonrasında birçok çalışmada kullanılmıştır². Bu çalışmalar sonucunda retinal vasküler yapılarıdaki değişiklikler birçok klinik durumla eşleştirilmiş, kümülatif bir kardiyovasküler risk eşdeğeri olduğu, koroner arter hastalığını predikte edebileceği belirtilmiştir.

Retinal vasküler kalibre ile endotel disfonksiyonu ve inflamasyon incelenmiş ve genişlemiş retinal venüler kalibrenin CRP ve beyaz küre de dahil olmak üzere non spesifik inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{4,214,253}. Sonrasında koroner arter hastalığının diğer belirteçleri ile olan ilişkisi sırasıyla gösterilmiştir. Nguyen ve ark. tarafından yapılan araştırmada retinal venüler kalibresi geniş olan hastalarda FMD ve

dinamik damar analizinin bozulduğu gösterilmiş ve retinal venüler kalibre endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir²⁵⁴. Sonuç olarak özellikle kadınlarda daralan arteriyoller kalibre ve genişlemiş venüler kalibrenin kardiyovasküler morbidite prediktörü olabileceği kanaatine varılmıştır.

RA'nın patofizyolojisi gereği mikrosirkülasyonu bozabileceği hipotezi yapılan endotel disfonksiyon çalışmalarında gösterilmiştir⁶.

RA hastalarında retinal vasküler kalibre ile ilgili yayınlanmış iki çalışma bulunmaktadır. Biz de kliniğimizde takip ettiğimiz RA hastalarında retinal vasküler kalibre ile hastalık aktivite ilişkisini değerlendirmek istedik. Bu çalışmamızdan elde ettiğimiz temel sonuçlar şunlardır;

1. RA hastaları ile benzer yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kontrol grubu arasında SRAE ve SRVE açısından fark saptanmamıştır.
2. RA hastaları ile SLE hastaları arasında SRVE'de farklılık mevcuttur.
3. RA hastalarında retinal vasküler kalibre parametreleri (SRAE ve SRVE) ile hastalık aktivite ölçümleri (DAS-28, SDAİ, CDAİ, ESH, CRP) ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri (HAQ) arasında korelasyon saptanmamıştır.
4. Her ne kadar DAS-28 ile retinal vasküler kalibre arasında bir ilişki saptanamamış olsa da, RA hastalarını DAS-28 skoruna göre düşük hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi olarak gruplandırdığımızda anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Buna göre DAS-28 skoruna göre yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda inflamasyonun önemli göstergesi ve kardiyovasküler morbidite prediktörü olan SRVE daha yüksek olarak saptanmıştır.
5. RA hastalarının tedavi edilmesi ile klinik parametreler arasında ortaya çıkan değişim ile retinal vasküler kalibre'deki değişim arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Romatolojik hastalıklarda retinal vasküler kalibre'nin araştırıldığı 2 çalışmanın sonuçları tablo 6-1'de özetlenmiştir. Biz, sonuçlarımızı değerlendirirken bu çalışmalarla da karşılaştırmak istiyoruz. Bu karşılaştırmayı yaparken şunu vurgulamakta fayda vardır. 2013 yılında yayınlanan Okada M ve arkadaşlarının⁹ çalışmasında her ne kadar 124 hasta alınmış olsa da bu çalışmanın hastaları heterojen bir özellik göstermektedir. RA hastaların yanı sıra diğer romatolojik hastalıklar

(Psöriatik Artrit, SLE, Sjögren sendromu, Skleroderma vs.) çalışma grubuna alınmış ve sonuçlar topluca verilmiştir. Ayrıca renal fonksiyonlar ve BKİ açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklar bulunmaktadır. Bu da sonuçları yorumlamayı güçleştirmektedir. Son olarak DAS-28 veya diğer hastalık aktivitesi skorlarından bu çalışmada hiç bahsedilmemektedir. Bu nedenle bu çalışma tartışmamızda yer almayacaktır.

Van Doornum ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayınlanan ilk çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi sadece RA hastaları alınmıştır⁸. İlk önce bu çalışmaların bizim çalışmamızla benzer ve farklı yönlerini tartışmakta fayda vardır. Bizim çalışmamızla benzer şekilde hasta sayısı alınmıştır (51 hasta). Bu çalışmada RA ve kontrol grubunun ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değerleri ve lipid profil değerleri verilmekle birlikte hipertansiyon ve dislipidemi sıklığı bildirilmemiştir. RA hastalarının seçimi 1987 ACR kriterlerine göre yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2010 ACR-EULAR kriterleri kullanılmıştır. Diğer açılardan risk faktörleri arasında fark yoktur ve bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmanın bizim çalışmamızla en önemli farkı ortalama hasta yaşındadır. Bu çalışmada RA hastalarının ortalama yaşları 59,5 iken bizim çalışmamızda 52,2'dir. Endotel disfonksiyonuna neden olabilen en önemli faktörlerin başında yaşın gelmesi nedeniyle bu fark sonuçların karşılaştırılması açısından önemli bir karıştırıcı faktördür. Öte yandan bizim hasta popülasyonumuzda kadın cinsiyet daha baskındır (%83 vs. %67). İlginç olarak CRP değeri bu çalışmada bildirilmemiştir. Oysa bilindiği gibi endotel disfonksiyonunu değerlendirmede en önemli değişkenlerden birisi inflamasyon düzeyi, diğer bir deyişle CRP düzeyidir.

Yukarıda bahsettiğimiz gibi bizim çalışmamızda RA hastaları ile kontrol grubu arasında SRAE ve SRVE açısından fark saptanmamıştır. Oysa Van Doornum ve arkadaşlarının yayınladığı ve bu konuyu ilgilendiren ilk çalışmada, RA hastalarında SRVE'de daha belirgin olmak üzere SRVE ve SRAE artmış olarak saptanmıştır. Benzer fark bizim çalışmamızda ortaya konulamamıştır. Bu farkın ortaya konulamamasında grupların başlangıç özelliklerinin farklı olmasının rol alıyor olabileceği gibi kontrol grubunun Göz Hastalıkları Bölümüne başvuran bireylerden seçilmiş olması ve kontrol grubunun CRP değerinin bilinmiyor olması hasta ve kontrol grubu arasında SRVE değerleri açısından mevcut olması beklenen farkın

gösterilememesinin bir nedeni olabilir. Nitekim RA ve SLE hastalarında CRP açısından fark olmamasına rağmen, SRVE farkı çalışmamızda gösterilmiştir ($p=0,038$). Fakat iki grup arasında yaş ve HL sıklığı açısından fark olması nedeniyle bu durum hakkında yorum yapılması zordur.

RA hasta seçiminde farklı tanı kriterlerinin kullanılmış olması çalışmalar arasındaki bir diğer farklılıktır. Van Doornum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA hastaları 1987 ACR kriterlerine göre tanı almış olan bireylerden oluşmaktadır. 1987 ACR kriterlerinin ACR-EULAR 2010 kriterlerine göre erken tanı için daha az duyarlı olduğu bilinmektedir. Hastalık süreleri benzer olan iki çalışmadaki bu farklılık hasta popülasyonunun RA'ya bağlı eklem deformitesi açısından farklı olabileceğini akla getirmektedir. Literatürde retinal vasküler kalibre'nin RA hastalarında eklem deformitesi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma mevcut değildir.

Öte yandan Van Doornum ve arkadaşlarının hastalık aktivitesi ile Retinal vasküler kalibre arasındaki ilişki ve bizim bulgularımız oldukça benzerdir. Şöyle ki biz her ne kadar genel olarak retinal vasküler kalibre düzeyleri açısından RA ve kontrol grupları arasında fark bulamasak da hastaları DAS-28 skorlarına göre grupladığımızda iki grup arasında fark ortaya çıkmaya başlamaktadır. DAS-28 skoru orta-yüksek olan grupta hafif-remisyon grubuna göre artmış SRVE saptanmıştır. SRVE'nin asıl olarak inflamasyonu göstermesi açısından bu fark ayrıca önemlidir. Eğer hastaları DAS-28 skoruna göre aktif hastalık ($DAS-28 > 5,1$) ve remisyon+hafif hastalık ($DAS-28 \leq 3,2$) olarak gruplarsak SRVE'de saptanan fark daha belirgin hale gelmektedir. Van Doornum ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer vurgu yapılmaktadır. SRVE değeri kontrol grubunda 211,6, DAS-28 skoru 5,1 altında olan hasta grubunda 232,3, DAS-28 skoru 5,1'dan büyük olan hasta grubunda ise 255,5'e yükselmektedir. Gruplar arasındaki fark oldukça anlamlı bulunmuştur. Hem bizim çalışmamızda hem de bahsedilen çalışmada DAS-28 skoru ile SRVE arasında saptanan fark oldukça anlamlıdır.

Biz çalışmamızda kompozit indeks olarak DAS-28 skoru yanı sıra SDAİ ve CDAİ skorlarını da kullandık. Ancak DAS-28 grupları arasında ortaya konulan farklar diğer kompozit indekslerde saptanmamıştır. Bu ilginç bir sonuçtur. Hastalık aktivitesini saptamakta DAS-28 ile SDAİ/CDAİ arasında uyumsuzluk daha önce

birçok çalışmada vurgulanmıştır. Gerçekten de bizim çalışmamızda da DAS-28 skoruna göre hastalarımızın %32'si remisyondayken SDAİ'ye göre %17, CDAİ'ye göre ise %13'ü remisyondadır. Sonuç olarak bu üç kompozit indeks arasında DAS-28'e göre hastalıkların gruplanması daha mantıklı sonuçlar doğurmakta gibi görünmektedir.

Bizim çalışmamızda DAS-28 skoruna göre saptanan fark CRP ile ortaya çıkmamaktadır. Van Doornum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ile ilgili bir yorum yapılmamakla birlikte bizim çalışmamızda CRP düzeyinin yüksek veya düşük olması ile SRVE arasında ilişki saptanmamıştır. Oysa toplum kökenli çalışmalarda CRP ile SRVE arasında ilişki saptanmıştır. Bunun nedeni ise hasta popülasyonunun CRP dağılımı olarak açıklanabilir. Sınır noktası CRP>0,8 mg/dl alındığında 27 hasta, >1mg/dl alındığında 22 hasta, >2mg/dl alındığında ise sadece 7 hasta'nın karşıladığı görülmüştür. Literatürdeki RA hastalarında CRP-SRVE ilişkisini gösteren⁹ sınır noktası olarak 15 mg/L kullanmıştır. 15 mg/L'nin çalışmamızdaki karşılığı 1,5 mg/dl'ye yakındır²⁵⁵. Sınır noktası 1,5 mg/dl olarak seçildiğinde sadece 12 hastanın bu değerin üzerine olduğu görülmektedir, geri kalan 67 hastanın CRP değeri 1,5mg/dl'nin altında kalmaktadır. CRP değerlerinde yeterince dağılım olmaması çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

RA hastalığında inflamasyonun yanı sıra önemli olan bir parametre de hastaların fonksiyonel düzeyidir. Hastaların fonksiyonel düzeyini ölçmek için en sık kullanılan HAQ skoru bu çalışmada tercih edilmiştir. İlginç olarak HAQ skoru ile retinal vasküler kalibre arasında ilişki saptanmamıştır. Genel olarak RA hastalarının fonksiyonel olarak ne kadar kötü olurlarsa kardiyovasküler açıdan da o kadar risk altında oldukları bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışma dizayn edilirken HAQ skorundaki kötüleşme ile retinal venüler kalibre arasında bir ilişki çıkacağı düşünülmüştür. Ancak bu ilişki çalışmanın sonucunda saptanamamıştır. HAQ skoru ile retinal vasküler kalibre arasında ilişki gösterilmemesinin yanı sıra HAQ skoruna göre hastalar gruplandığı zaman da, DAS-28'in aksine, fark ortaya konulmamıştır. Daha önceki yapılan çalışmalarda HAQ skoru ile retinal vasküler kalibre ilişkisi araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız HAQ ile retinal vasküler kalibre arasında bir ilişki olmadığını ortaya koyan ilk çalışmadır. Ancak bu verinin doğrulanmasına gereksinim vardır.

Hastaların takip edildiği dönemde klinisyenin hastanın kullanmakta olduğu ilaçları arttırma ve azaltma kararı vermesi ile retinal vasküler kalibre arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Genel olarak eğer hastanın hastalığı aktif olarak devam ediyorsa tedavisinde arttırma/yeni ilaç ekleme yapılırken, remisyonda olan hastalarda DMARD dozunda azaltma/kesme yapılmaktadır. Buna göre ilaç dozunda arttırılmaya gidilen hastalarda, azaltma yapılanlara göre SRVE düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızın amaçlarından birisi de hastalarımıza uyguladığımız DMARD ve biyolojik tedaviler sonrasında klinik bulgularda ortaya çıkan değişim ile retinal vasküler kalibre arasındaki ilişkinin saptanmasıdır. 47 hastamızın 24'ünde $5,2 \pm 2,1$ ay sonra ikinci değerlendirme yapılabilmektedir. Hastaların klinik bulgularındaki (DAS-28 gibi) değişim ile retinal vasküler kalibredeki değişim arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Prospektif vaka kontrol olarak dizayn edilmiş diğer çalışma Van Doornum ve arkadaşları tarafından Amerikan Romatoloji kongresinde 2013 yılında özet olarak sunulmuştur. Bu çalışmanın özetten alınan bilgilerine göre hastalar DAS-28 skoruna göre orta-yüksek hastalık aktivitesi (24 hasta) ve düşük hastalık aktivitesi (26 hasta) olarak ayrılmışlardır. Tedavi değişiminden sonra 6. haftada SRVE düzeyindeki değişime bakılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre yüksek hastalık aktivitesi olup DMARD değişimi/arttırılması yapılan hastalık grubunda SRVE düzeyindeki azalma ile DAS-28 CRP düzeyindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda iki grup arasında bir fark ortaya konulamamıştır. Bu durum hasta sayısındaki yetersizlik ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Bunlardan birincisi hasta sayısıdır. Gerçi genel değerlendirme için hasta sayısı yeterlidir ancak alt grup analizi yapılmak istendiğinde, örneğin hastalar DAS-28 skoruna göre gruplandırıldığında aktif hasta sayısı belirgin olarak azalmaktadır. Aktif hastalık grubuna göre incelendiğinde de fark ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle özellikle aktif hasta sayısının daha yüksek olması, çalışma kalitesini artırabilirdi. İkinci önemli nokta CRP düzeylerinin kontrol grubunda çalışılmamasıdır. Bu nedenle RA ve SLE hastaları arasında CRP düzeyinin

yüksek ve normal olmasına göre hastalar incelenmiştir, ancak kontrol grubu ile RA arasında CRP'ye göre fark incelenememiştir.

Son olarak ikinci viziti yapılabilen hasta sayısı RA hastalarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Bu durum da tedaviye bağlı olası farkın ortaya çıkmasını engellemiş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma RA hastalarında retinal vasküler kalibrenin değerlendirildiği literatürdeki ikinci çalışmadır. Okada M ve arkadaşlarının çalışması heterojen hasta grupları nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır. Her ne kadar RA'da, Van Doornum S ve arkadaşlarının çalışmasının aksine, sağlıklı kontrol grubunda hem venüler hem de arteriyel düzeyde farklılık ortaya konulamamış olsa da yüksek hastalık aktivitesi olan RA hasta grubunda inflamasyonun göstergesi olan SRVE'de bozulma ortaya konulmuştur. RA hastalarında SRVE değerleri ile hastaların fonksiyonel durumları, diğer kompozit indeksler (CDAİ ve SDAİ) ve CRP arasında fark gösterilememiştir. Özellikle SRVE değerleri ile ileride ortaya çıkacak kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi için klinik, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tarzda bir çalışma aynı zamanda retinal vasküler kalibrenin, eğer varsa, klinik önemini de ortaya koyması açısından önemlidir.

Tablo 6-1-Çalışmamız ile Literatürdeki Benzer Çalışmaların Karşılaştırılması

| | Bizim Çalışmamız | | Van Doornum S ve ark | | Okada M ve ark. | |
|----------------------------------|------------------|----------------|----------------------|----------------|-------------------------------|-----------------|
| | RA (n=47) | Kontrol (n=47) | RA (n=51) | Kontrol (n=51) | Romatolojik Hastalık* (n=124) | Kontrol (n=124) |
| Yaş | 52.1±11,9 | 47.2±17,3 | 59.5±12,5 | 59.5±12,5 | 59.4±15,5 | 59.9±14,2 |
| Kadın Cinsiyet (%) | 83 | 80 | 67 | 67 | 72 | 72 |
| RA Hastalık süresi yıl (ortanca) | 8.3 | - | 9.4 | - | - | - |
| Risk Faktörleri (%) | | | | | | |
| DM | 8.5 | 11.1 | 9.8 | 11.8 | 24 | 19 |
| HT | 40.4 | 26.7 | - | - | 48 | 37 |
| HL | 19.1 | 13.3 | - | - | 32 | 31 |
| Sigara | 29.8 | 28.9 | 29.4 | 31.1 | 45 | 56 |
| BKİ ^a | 27.9±5,0 | 26.2±4,6 | 29.7±5,6 | 29.2±5,3 | 28.5±9,9** | 25.0±6,1 |
| Böbrek hastalığı | - | - | - | - | 23** | 3 |
| DAS-28 | 3.7 (0,6-6,7) | - | 3.4 (1,2-7,9) | - | - | - |
| CRP mg/Lt | 6(1-42) | - | - | - | 7,1 | 13,7 |
| HAQ | 0,57±0,5 | - | - | - | - | - |
| SRVE µm | 213,3±17,8 | 217,5±26,2 | 235,9±24,6 | 211,6±21,0 | 223,1±28,2 | 217,3±25,3 |
| SRAE µm | 147,8±11,7 | 147,4±17,6 | 152,3±15,3 | 143,7±13,9 | 149,0±15,7 | 150,2±16,6 |

^a=ortalama + s.d olarak verilmiştir. *Romatoloji Hastalıklar: RA 76 (%61), SLE 17 (%14), Psöriatik Artrit 11 (%9), Polimyaljia Romatika 8 (%6), Sjögren Sendromu 6 (%5), Skleroderma 4 (%3), **Hastalık grubu ve kontrol grubu arasında fark var

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. RA hastaları ile benzer yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kontrol grubu arasında SRAE ve SRVE açısından fark saptanmamıştır.
2. RA hastaları ile SLE hastaları arasında SRVE’de farklılık mevcuttur.
3. RA hastalarında retinal vasküler kalibre parametreleri (SRAE ve SRVE) ile hastalık aktivite ölçümleri (DAS-28, SDAİ, CDAİ, ESH, CRP) ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri (HAQ) arasında korelasyon saptanmamıştır.
4. DAS-28 ile retinal vasküler kalibre arasında bir korelasyon saptanamamış olsa da, RA hastalarını DAS-28 skoruna göre daha önceden tanımlanmış şekilde sınır noktası 3,2 olarak remisyon-düşük hastalık aktivitesi ve orta-yüksek hastalık aktivitesi olarak gruplandığımızda anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. DAS-28 skoruna göre ciddi hastalık ($DAS-28 > 5,1$) ve remisyon+hafif hastalık ($DAS-28 \leq 3,2$) karşılaştırması yapıldığında SRVE’de saptanan fark daha belirgin hale gelmektedir. Buna göre DAS-28 skoruna göre yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda inflamasyonun önemli göstergesi ve kardiyovasküler morbidite prediktörü olan SRVE daha yüksek olarak saptanmıştır.
5. SDAİ ve CDAİ gibi diğer kompozit hastalık aktivite indeksleri, inflamasyon markerı olan CRP ve HAQ skoruna göre daha önceden tanımlanmış olan gruplamalar ile RVC arasında ilişki saptanmamıştır.
6. RA hastalarının tedavi edilmesi ile klinik parametreler arasında ortaya çıkan değişim ile retinal vasküler kalibre’deki değişim arasında bir ilişki saptanmamıştır.
7. Özellikle SRVE değerleri ile ileride ortaya çıkacak kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi için klinik, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tarzda bir çalışma aynı zamanda retinal vasküler kalibrenin, eğer varsa, klinik önemini de ortaya koyması açısından önemlidir.

8. KAYNAKLAR

1. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Survey of Ophthalmology* **2001**;46:59-80.
2. Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* **2001**;358:1134-40.
3. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* **2002**;287:1153-9.
4. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology* **2006**;124:87-94.
5. Wong TY, Islam FMA, Klein R, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2006**;47:2341-50.
6. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *The Journal of rheumatology* **2008**;35:398-406.
7. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis and Rheumatism* **2002**;46:862-73.
8. Van Doornum S, Strickland G, Kawasaki R, et al. Retinal vascular calibre is altered in patients with rheumatoid arthritis: a biomarker of disease activity and cardiovascular risk? *Rheumatology (Oxford, England)* **2011**;50:939-43.
9. Okada M, Wong TY, Kawasaki R, et al. Retinal venular calibre is increased in patients with autoimmune rheumatic disease: a case-control study. *Current Eye Research* **2013**;38:685-90.
10. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* **1998**;27 Suppl 1:S18-24.

11. Kumar V AK, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and Scleroderma**2010**.
12. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* **2005**;4:130-6.
13. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Critical Care Clinics* **2002**;18:841-54, ix.
14. Derk CT. Rheumatoid arthritis: an update. *Delaware Medical Journal* **2005**;77:59-63.
15. Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. *American Family Physician* **2003**;68:1821-3.
16. Kelley WN; Harris ED RS, Sledge CB. Rheumatoid Arthritis**1997**.
17. Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology* **2003**;42:995-1000.
18. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *European Journal of Radiology* **1998**;27 Suppl 1:S31-8.
19. Vedat H. Romatoid Artrit**2012**.
20. J.R OD. Rheumatoid Arthritis**2011**.
21. Rothschild BM, Woods RJ, Rothschild C, Sebes JI. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **1992**;22:181-7.
22. Rothschild BM, Woods RJ. Symmetrical erosive disease in Archaic Indians: the origin of rheumatoid arthritis in the New World? *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **1990**;19:278-84.
23. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *Journal of Rheumatology* **2001**;28:751-7.
24. Sturrock RD, Sharma JN, Buchanan WW. Evidence of rheumatoid arthritis in ancient India. *Arthritis and Rheumatism* **1977**;20:42-4.
25. Ulrich-Merzenich G, Kraft K, Singh LM. Rheumatic diseases in Ayurveda: a historical perspective. *Arthritis and Rheumatism* **1999**;42:1553-5.

26. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Annals of the Rheumatic Diseases* **1990**;49:980-2.
27. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* **2002**;16:707-22.
28. Englund M, Joud A, Geborek P, Felson DT, Jacobsson LT, Petersson IF. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology* **2010**;49:1563-9.
29. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis and Rheumatism* **2002**;46:625-31.
30. Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *Journal of Rheumatology* **1993**;20:618-22.
31. Harvey J, Lotze M, Stevens MB, Lambert G, Jacobson D. Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence. *Arthritis and Rheumatism* **1981**;24:717-21.
32. Jacobsson LT, Hanson RL, Knowler WC, et al. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five-year period. *Arthritis and Rheumatism* **1994**;37:1158-65.
33. Lau E, Symmons D, Bankhead C, MacGregor A, Donnan S, Silman A. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong. *Journal of Rheumatology* **1993**;20:1133-7.
34. Akar S, Birlik M, Gurler O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and Experimental Rheumatology* **2004**;22:416-20.
35. Harney S, Wordsworth BP. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* **2002**;60:465-73.
36. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* **2002**;4 Suppl 3:S265-72.

37. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *British Journal of Rheumatology* **1993**;32:903-7.
38. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* **2001**;27:269-81.
39. MacGregor AJ, Silman AJ, Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Classification and epidemiology **2003**.
40. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **1987**;30:1205-13.
41. Turesson C, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis. *Mayo Clinic Proceedings* **2006**;81:94-101.
42. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* **2005**;7:R1386-93.
43. Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation* **1995**;95:2120-6.
44. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* **2010**;35:10-4.
45. Ates A, Karaaslan Y, Karatayli E, et al. Association of the PTPN22 gene polymorphism with autoantibody positivity in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens* **2011**;78:56-9.
46. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2009**;68:526-30.
47. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2012**;71:378-81.
48. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *Journal of Immunology* **1985**;134:204-10.

49. Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *Journal of Rheumatology* **2000**;27:1638-42.
50. Hernandez Avila M, Liang MH, Willett WC, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* **1990**;1:285-91.
51. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2001**;60:223-7.
52. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis and Rheumatism* **1999**;42:910-7.
53. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Research & Therapy* **2006**;8:R133.
54. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Annals of the Rheumatic Diseases* **1997**;56:463-9.
55. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis and Rheumatism* **1996**;39:732-5.
56. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis and Rheumatism* **1997**;40:1955-61.
57. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* **1994**;5:525-32.
58. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* **1993**;20:1830-5.
59. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* **1999**;26:47-54.

60. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* **1987**;35:457-64.
61. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis and Rheumatism* **2006**;54:38-46.
62. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2008**;67:1488-92.
63. Carlens C, Jacobsson L, Brandt L, Cnattingius S, Stephansson O, Askling J. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2009**;68:1159-64.
64. Berthelot J-M, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* **2010**;77:537-41.
65. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses* **2009**;72:732-5.
66. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* **2014**;66:1090-100.
67. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and Rheumatism* **2004**;50:380-6.
68. Pincus T, Callahan LF, Burkhauser RV. Most chronic diseases are reported more frequently by individuals with fewer than 12 years of formal education in the age 18-64 United States population. *Journal of Chronic Diseases* **1987**;40:865-74.
69. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2005**;64:1588-94.
70. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Journal of Rheumatology* **2008**;35:986-91.

71. Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occupational and Environmental Medicine* **2004**;61:233-8.
72. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2010**;69:1072-6.
73. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy* **2007**;9:R16.
74. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2000**;59:631-5.
75. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis and Rheumatism* **2004**;50:72-7.
76. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2009**;68:222-7.
77. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *The Journal of clinical investigation* **1996**;97:2027-37.
78. Boissier MC. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis. *Joint Bone Spine Oct 18 Epub ahead of print* **2010**;78:230-4.
79. Firestein GS, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, B. W. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis **2001**.
80. Weyand CM. Immunopathologic aspects of rheumatoid arthritis: who is the conductor and who plays the immunologic instrument? *The Journal of rheumatology Supplement* **2007**;79:9-14.
81. Sack U, Kinne RW, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmerich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* **1993**;13:45-51.

82. Turesson C, Englund P, Jacobsson LT, et al. Increased endothelial expression of HLA-DQ and interleukin 1alpha in extra-articular rheumatoid arthritis. Results from immunohistochemical studies of skeletal muscle. *Rheumatology (Oxford, England)* **2001**;40:1346-54.
83. Turesson C. Endothelial expression of MHC class II molecules in autoimmune disease. *Current Pharmaceutical Design* **2004**;10:129-43.
84. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **2002**;46:1489-97.
85. Park Y-B, Ahn C-W, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis and Rheumatism* **2002**;46:1714-9.
86. Turesson C, Jacobsson L, Rydén Ahlgren A, Sturfelt G, Wollmer P, Länne T. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* **2005**;44:896-901.
87. Wolheim FA, Isenberg DA. Rheumatoid arthritis **2002**.
88. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases* **1996**;55:190-2.
89. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2007**;66:59-64.
90. Melsom RD, Horsfall AC, Schrieber L, Charles P, Maini RN. Anti-C1q affinity isolated circulating immune complexes correlate with extra-articular rheumatoid disease. *Rheumatology International* **1986**;6:227-31.
91. Scott DG, Bacon PA, Allen C, Elson CJ, Wallington T. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clinical and Experimental Immunology* **1981**;43:54-63.
92. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis and Rheumatism* **1990**;33:761-7.

93. MC Rorie ER, Wright RA, Errington ML. Rheumatoid constrictive pericarditis. *British Journal of Rheumatology* **1997**;36:100-3.
94. Butnam S, Espinoza LR, Carpio J. Rheumatoid pericarditis, Rapid deterioration with evidence of local vasculitis. *JAMA* **1977**;238:2394-6.
95. WD. B, jr. CW. Laboratory findings in rheumatoid arthritis **1997**.
96. van Boekel MAM, 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.
97. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* **2005**;44:1122-6.
98. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* **2010**;152:456-64; w155-66.
99. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases* **1990**;49:916-20.
100. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism* **2010**;62:2569-81.
101. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **1988**;31:315-24.
102. Weinblatt ME, Koopman WJ, McCarty DJ. Treatment of Rheumatoid Arthritis **1997**.
103. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **1992**;35:498-502.
104. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **2004**;34:465-83.

105. O'Dell JR, Haire CE, Erickson N. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *New England Journal of Medicine* **1996**;334:1287-91.
106. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford, England)* **2001**;40:1211-20.
107. Hansen KE, Cush J, Singhal A, et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **2004**;51:228-32.
108. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltni S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* **2005**;23:795-800.
109. Barabino S, Montaldo E, Solignani F, Valente C, Mingari MC, Rolando M. Immune response in the conjunctival epithelium of patients with dry eye. *Experimental Eye Research* **2010**;91:524-9.
110. Knop N, Knop E. Regulation of the inflammatory component in chronic dry eye disease by the eye-associated lymphoid tissue (EALT). *Developments in Ophthalmology* **2010**;45:23-39.
111. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *International Reviews of Immunology* **2013**;32:19-41.
112. Artifoni M, Rothschild P-R, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology* **2014**;10:108-16.
113. Mohsenin A, Huang JJ. Ocular manifestations of systemic inflammatory diseases. *Connecticut Medicine* **2012**;76:533-44.
114. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* **1999**;340:115-26.
115. Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Artherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends in Immunology* **2001**;22:293-5.
116. Paigen B, Mitchell D, Holmes PA, Albee D. Genetic analysis of strains C57BL/6J and BALB/cJ for Ath-1, a gene determining atherosclerosis susceptibility in mice. *Biochemical Genetics* **1987**;25:881-92.

117. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* **2000**;102:2919-22.
118. J F, Ulfgren AK, Nyberg P. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* **1999**;145:33-43.
119. George J, Harats D, Gilburd B, et al. Immunolocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation* **1999**;99:2227-30.
120. George J, Harats D, Gilburd B, et al. Adoptive transfer of beta(2)-glycoprotein I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* **2000**;102:1822-7.
121. Wu R, Lefvert AK. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins (oxLDL): characterization of antibody isotype, subclass, affinity and effect on the macrophage uptake of oxLDL. *Clinical and Experimental Immunology* **1995**;102:174-80.
122. Bergmark C, Wu R, de Faire U, Lefvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **1995**;15:441-5.
123. Wu R, Svenungsson E, Gunnarsson I, et al. Antibodies against lysophosphatidylcholine and oxidized LDL in patients with SLE. *Lupus* **1999**;8:142-50.
124. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and Rheumatism* **2005**;52:722-32.
125. Kaplan MJ, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* **2003**;361:1068-9.
126. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* **2003**;107:1303-7.

127. Del Rincon I, Williams K, Stern MP. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis and Rheumatism* **2003**;48:1833-40.
128. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, Mäkimattila S, Taskinen M-R, Yki-Järvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **2002**;22:1637-41.
129. Berglund G, Nilsson P, Eriksson KF, et al. Long-term outcome of the Malmö preventive project: mortality and cardiovascular morbidity. *Journal of Internal Medicine* **2000**;247:19-29.
130. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* **2004**;109:2744-8.
131. Zal B, Kaski JC, Arno G, et al. Heat-shock protein 60-reactive CD4+CD28null T cells in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* **2004**;109:1230-5.
132. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* **2004**;364:937-52.
133. Onat A, Senocak MS, Surdum-Avci G, Ornek E. Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. *International Journal of Cardiology* **1993**;39:23-31.
134. TSİ. Institute TS. Health Survey 2010. **2011**.
135. TSB. National Burden of Disease and Cost Effectiveness Studies Reports-Türkiye Sağlık Bakanlığı **2007**.
136. THSK. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması-Türkiye Halk Sağlığı Kurumu-Sağlık Bakanlığı. **2013**:192-204.
137. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis and Rheumatism* **2008**;59:1690-7.
138. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scandinavian Journal of Rheumatology* **2000**;29:29-37.

139. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, J. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* **1995**:1065-7.
140. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis A retrospective cohort study from disease onset. *Journal of Rheumatology* **1999**:2562-71.
141. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **1994**:481-94.
142. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *The Journal of rheumatology* **2003**;30:1196-202.
143. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford, England)* **2007**;46:350-7.
144. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* **2007**;195:354-60.
145. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **2004**;50:3450-7.
146. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **2007**;57:125-32.
147. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clinical and Experimental Rheumatology* **2008**;26:S35-61.
148. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology* **2006**;33:2167-72.
149. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology* **2009**;23:71-82.

150. Sodergren A, Stegmayr B, Lundberg V. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2007**;263-6.
151. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2004**;63:952-5.
152. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis and Rheumatism* **2002**;46:2010-9.
153. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LTH, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *Journal of Internal Medicine* **2010**;268:578-85.
154. van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2009**;68:1395-400.
155. Turesson C, Jacobsson LTH, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vascular health and risk management* **2008**;4:605-14.
156. Douglas KMJ, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2006**;65:348-53.
157. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* **2001**;40:640-4.
158. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clinical Rheumatology* **1998**;17:369-77.
159. Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* **2003**;30:714-9.

160. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **2006**;54:2061-8.
161. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* **2004**;109:2068-73.
162. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DPM, Silman AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2009**;68:367-72.
163. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and Rheumatism* **2007**;56:2905-12.
164. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Archives of Internal Medicine* **1974**;134:1027-35.
165. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **1973**;3:1-54.
166. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis and Rheumatism* **1999**;42:46-50.
167. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis and Rheumatism* **1995**;38:1260-70.
168. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **2010**;39:257-68.
169. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients.

The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* **1993**;72:113-24.

170. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus* **1999**;8:462-5.

171. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, et al. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *The Journal of experimental medicine* **2008**;205:1099-108.

172. McClain MT, Poole BD, Bruner BF, Kaufman KM, Harley JB, James JA. An altered immune response to Epstein-Barr nuclear antigen 1 in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **2006**;54:360-8.

173. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine* **2003**;349:1526-33.

174. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* **1990**;16:617-39.

175. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **1982**;25:1271-7.

176. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology* **2003**;56:481-90.

177. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *Journal of Clinical Pathology* **2000**;53:424-32.

178. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **1991**;21:55-64.

179. Simonson JS, Schiller NB, Petri M, Hellmann DB. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* **1989**;16:918-25.

180. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine* **1992**;71:216-23.

181. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* **1992**;71:291-302.
182. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis and Rheumatism* **1990**;33:37-48.
183. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **1997**;40:1725.
184. Tan W, Sunahori K, et al. Association of PPP2CA polymorphisms with systemic lupus erythematosus susceptibility in multiple ethnic groups. *Lupus* **2011**;63:2755-63.
185. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **2012**;64:2677-86.
186. Drenkard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, Pérez-Vázquez ME, Alarcón-Segovia D. Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine* **1996**;75:88-98.
187. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Archives of Internal Medicine* **1992**;152:2082-8.
188. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* **2001**;13:345-51.
189. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine* **1976**;60:221-5.
190. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *American Journal of Epidemiology* **1997**;145:408-15.
191. Leonard D, Akhter T, Nordmark G, Rönnblom L, Naessen T. Increased carotid intima thickness and decreased media thickness in premenopausal women with

systemic lupus erythematosus: an investigation by non-invasive high-frequency ultrasound. *Scandinavian Journal of Rheumatology* **2011**;40:279-82.

192. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* **2011**;219:917-24.

193. Yiu K-H, Wang S, Mok M-Y, et al. Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* **2009**;36:2212-7.

194. Bjarnegråd N, Bengtsson C, Brodzski J, Sturfelt G, Nived O, Länne T. Increased aortic pulse wave velocity in middle aged women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2006**;15:644-50.

195. Cypienė A, Dadonienė J, Rugienė R, et al. The influence of mean blood pressure on arterial stiffening and endothelial dysfunction in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* **2010**;46:522-30.

196. Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behçet's disease. *Journal of Cardiology* **2012**;59:72-7.

197. Shang Q, Tam LS, Li EKM, Yip GWK, Yu CM. Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2008**;17:1096-102.

198. Yildiz M, Yildiz BS, Soy M, Tutkan H. Impairment of arterial distensibility in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Kardiologia Polska* **2008**;66:1194-9; discussion 200.

199. Parker B, Al-Husain A, Pemberton P, et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2014**;73:1144-50.

200. Bennett TJ, Barry CJ. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint - a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology* **2009**;37:2-13.

201. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Archives of Ophthalmology* **1953**;49:117-38.

202. Hayreh SS. Duke-elder lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye (London, England)* **1996**;10 (Pt 1):5-28.
203. Wagener HP, Clay GE, Gipner JF. Classification of Retinal Lesions in the Presence of Vascular Hypertension: Report submitted to the American Ophthalmological Society by the committee on Classification of Hypertensive Disease of the Retina. *Transactions of the American Ophthalmological Society* **1947**;45:57-73.
204. Kagan A, Aureli E, Dobree J. A note on signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bulletin of the World Health Organization* **1966**;34:955-60.
205. Parr JC, Spears GF. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *American Journal of Ophthalmology* **1974**;77:472-7.
206. Parr JC, Spears GF. Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches. *American Journal of Ophthalmology* **1974**;77:478-83.
207. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* **1999**;106:2269-80.
208. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current Eye Research* **2003**;27:143-9.
209. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Ophthalmology* **2002**;133:78-88.
210. Taarnhøj NCBB, Larsen M, Sander B, et al. Heritability of retinal vessel diameters and blood pressure: a twin study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2006**;47:3539-44.
211. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clinical & Experimental Ophthalmology* **2003**;31:326-30.
212. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye

- Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology* **2004**;111:1183-90.
213. Wong TY, Wang JJ, Rochtchina E, Klein R, Mitchell P. Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* **2004**;137:1050-5.
214. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2004**;45:2129-34.
215. Liew G, Sharrett AR, Kronmal R, et al. Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2007**;48:52-7.
216. Baker ML, Hand PJ, Wang JJ, Wong TY. Retinal signs and stroke: revisiting the link between the eye and brain. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **2008**;39:1371-9.
217. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *American Journal of Epidemiology* **2009**;170:1323-32.
218. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Survey of Ophthalmology* **2009**;54:74-95.
219. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, et al. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **2010**;41:1349-55.
220. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, et al. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine* **2009**;151:404-13.
221. Wang JJ, Liew G, Klein R, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European Heart Journal* **2007**;28:1984-92.
222. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Cardiovascular risk factors and retinal microvascular signs in an adult Japanese population: the Funagata Study. *Ophthalmology* **2006**;113:1378-84.

223. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2003**;44:2900-4.
224. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of Ophthalmology* **2008**;126:1404-10.
225. Sun C, Liew G, Wang JJ, et al. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2008**;49:1784-90.
226. Wong TY, Kamineni A, Klein R, et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study. *Archives of Internal Medicine* **2006**;166:2388-94.
227. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2003**;44:4644-50.
228. Ikram MK, Wittman JCM, Vingerling JR, Breteler MMB, Hofman A, de Jong PTVM. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* **2006**;47:189-94.
229. Smith W, Wang JJ, Wong TY, et al. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* **2004**;44:442-7.
230. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Annals of Internal Medicine* **2004**;140:248-55.
231. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ (Clinical research ed)* **2004**;329:79.
232. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *Journal of Hypertension* **2004**;22:1543-9.
233. Kifley A, Liew G, Wang JJ, et al. Long-term effects of smoking on retinal microvascular caliber. *American Journal of Epidemiology* **2007**;166:1288-97.

234. Sun Q, Ma J, Rifai N, Franco OH, Rexrode KM, Hu FB. Excessive body iron stores are not associated with risk of coronary heart disease in women. *The Journal of nutrition* **2008**;138:2436-41.
235. Nguyen TT, Wang JJ, Sharrett AR, et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* **2008**;31:544-9.
236. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye (London, England)* **2005**;19:861-8.
237. Kawasaki R, Tielsch JM, Wang JJ, et al. The metabolic syndrome and retinal microvascular signs in a Japanese population: the Funagata study. *The British journal of ophthalmology* **2008**;92:161-6.
238. Cheung N, Islam FMA, Saw SM, et al. Distribution and associations of retinal vascular caliber with ethnicity, gender, and birth parameters in young children. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **2007**;48:1018-24.
239. Cheung N, Saw SM, Islam FMA, et al. BMI and retinal vascular caliber in children. *Obesity (Silver Spring, Md)* **2007**;15:209-15.
240. Bertelsen G, Erke MG, von Hanno T, et al. The Tromsø Eye Study: study design, methodology and results on visual acuity and refractive errors. *Acta Ophthalmologica* **2013**;91:635-42.
241. Islam FMA, Nguyen TT, Wang JJ, et al. Quantitative retinal vascular calibre changes in diabetes and retinopathy: the Singapore Malay eye study. *Eye (London, England)* **2009**;23:1719-24.
242. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology* **2003**;110:2118-25.
243. Tikellis G, Wang JJ, Tapp R, et al. The relationship of retinal vascular calibre to diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* **2007**;50:2263-71.
244. Ikram MK, Janssen JAMJL, Roos AME, et al. Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. *Diabetes* **2006**;55:506-10.

245. von Hanno T, Bertelsen G, Sjolie AK, Mathiesen EB. Retinal vascular calibres are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromso Eye Study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* **2014**;92:40-6.
246. Riva CE, Logean E, Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Progress in Retinal and Eye Research* **2005**;24:183-215.
247. Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, Weiter JJ. Response of human retinal blood flow to light and dark. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **1983**;24:136-41.
248. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Reactivity of the human retinal circulation to darkness: a laser Doppler velocimetry study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **1983**;24:737-40.
249. Tamai K, Matsubara A, Tomida K, et al. Lipid hydroperoxide stimulates leukocyte-endothelium interaction in the retinal microcirculation. *Experimental Eye Research* **2002**;75:69-75.
250. Kolodjaschna J, Berisha F, Lung S, et al. LPS-induced microvascular leukocytosis can be assessed by blue-field entoptic phenomenon. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* **2004**;287:H691-4.
251. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2010**;69:1920-5.
252. Del Rincon I, Williams K, Stern MP. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis and Rheumatism* **2001**;44:2737-45.
253. Yim-Lui Cheung C, Wong TY, Lamoureux EL, et al. C-reactive protein and retinal microvascular caliber in a multiethnic asian population. *American Journal of Epidemiology* **2010**;171:206-13.
254. Nguyen TT, Islam FM, Farouque HM, et al. Retinal vascular caliber and brachial flow-mediated dilation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke* **2010**;41:1343-8.

255. A Simple Conversion between High and Low Sensitivity CRP in the Assessment of PJI. **2013**. at [http://www.msis-na.org/annual-meetings/2013-annual-meeting/2013-program/735-high-and-low-sensitivity-crp/.](http://www.msis-na.org/annual-meetings/2013-annual-meeting/2013-program/735-high-and-low-sensitivity-crp/))

9. EKLER

EK 1-1997 SLE Tanı Kriterleri

| | |
|-----------------------------------|---|
| 1- Malar raş | Yanaklarda ve burun sırtında düz veya kabarık, nazolabiyal olukları koruyan sabit eritem |
| 2- Diskoid raş | Keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar |
| 3- Fotosensitivite | Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma |
| 4- Oral ülserler | Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon |
| 5- Artrit | İki veya daha fazla periferel eklemden erozyon oluşturmayan artrit |
| 6- Serozit | a) Plevrit; tipik plevrit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral efüzyon bulguları b) Perikardit; perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal efüzyon bulguları |
| 7- Böbrek hastalığı | a) >0.5 gr/gün veya 3 (+)'ten fazla perzistan proteinüri veya b) Hücre silendirler (eritrosit, hemoglobin, granüller, tübüler veya karışık) |
| 8- Nörolojik tutulum | Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit inbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan konvülsiyonlar ve psikoz |
| 9-Hematolojik bozukluklar | a) Retikülozisin eşlik ettiği hemolitik anemi veya b) Lökopeni (en az iki kez <4000) veya c) Lenfopeni (en az iki kez <1500) veya d) Trombositopeni (<100000) (ilaca bağlı olmamalı) |
| 10-İmmünolojik bozukluklar | a) Anti-dsDNA pozitifliği veya b) Anti-Sm pozitifliği veya c) Antifosfolipid antikorlar pozitifliği 1- Anti-kardiyolipin İg M, İg G pozitifliği veya 2- Lupus Antikoagulanı pozitifliği veya 3- Altı aydan beri devam eden yalancı pozitif sifiliz testleri (VDRL pozitif, TPHA negatif) |
| 11-ANA pozitifliği | 1/80 ve üzerindeki titrelerde (ilaca bağlı olmamalı) |

EK 2- SLİCC Tanı ve Klasifikasyon Sistemi- Klinik ve İmmunolojik Kriterler

Klinik Kriterler

1. Akut Kütanöz Lupus

Lupus malar raş (malar diskoid döküntü harici)

Büllöz lupus

Dermatomyozit yokluğunda fotosensitif lupus döküntüsü, Makülopapüler lupus döküntüsü, SLE varyantı Toksik Epidermal Nekroliz ya da Subakut Kütanöz Lupus

2. Kronik Kütanöz Lupus

Discoïd Rash

Lokelize (Boyun etrafında)

Yaygın (Boyun altında ve üstünde)

Hipertrifik (verruköz) lupus

Lupus pannikülit (profundus)

Mukozal lupus

Lupus eritematozus tumidus

Chillblains lupus

Discoïd lupus/liklen planus

3. Oral Ülser

Damak

Yanak

Dil

VEYA Burun ülserleri

Vaskülit, Behcet Hastalığı, enfeksiyon (*herpesvirus*), inflamatuvar bağırsak hastalığı, reaktif artrit, ve asidik yiyecekler gibi diğer nedenler dışlandığında

4. Skar bırakmayan alopesi (yaygın inceleme veya gözle görülen saç kırılabilirliği)

alopesi *areata*, ilaçlar, demir eksikliği ve androjenik alopesi dışlandığında

5. Şişlik veya efüzyonla karakterize en az 2 veya daha fazla eklemi ilgilendiren **sinovit** YA DA

30 dakikadan uzun süren **sabah tutukluğu** ve 2 veya daha fazla eklemden **hassasiyet**

6. Serozit

Bir günden uzun süren

tipik plörezi

Veya plevral efüzyon

Veya plevral sürtünme sesi

Tipik Perikard ağrısı (1 günden uzun süren ve öne doğru eğilmeyle azalan ağrı)

Veya perikardiyal efüzyon

Veya perikard sürtünme sesi

Veya Ekokardiyografik olarak Perikardit

Enfeksiyon, üremi veya Dressler's sendromu yokluğunda

7. Böbrek Tutulumu

İdrar protein-kreatinin oranı (veya 24 saatlik idrar proteinin) 500mg/24 saat'in üzerine olması

VEYA kırmızı kan hücreleri

| | |
|------------------------------|--|
| 8. | Nörolojik |
| | Nöbet |
| | Psikoz |
| | Mononeöritis multiplex (Myelit nedeni olabilecek diğer vaskülitlerin yokluğunda) |
| | Periferik veya Kranyel Nöropati (Vaskülit, Enfeksiyon , Diabetes Mellitus, Akut bilinç durum bozukluğu, üremi, ilaçlar gibi durumlar dışlandığında) |
| 9. | Hemolitik Anemik |
| 10. | Lökopeni (<4,000/mm) |
| | (Felyt son durumu, ilaçlar veya portal hipertansiyon yokluğunda) YADA Lenfopeni (<1,000/mm) (kortikosteroid kullanımı, ilaçlar veya enfeksiyon ile açıklanamadığında) |
| 11. | Trombositopeni (<100,000/mm³) |
| | Portal hipertansiyon, Trombotik Trombositopenik Purpura veya durumu açıklayabilecek ilaçlar veya diğer nedenlerin (yokluğunda) |
| İmmunolojik Kriterler | |
| 1. | ANA pozitifliği |
| 2. | Anti-dsDNA antikor yüksekliği (ELİSA ile ölçüldüyse üst sınırın 2 katından fazla oluşu) |
| 3. | Anti-Sm |
| 4. | Antifosfolipid antikor pozitifliği = aşağıdakilerin herhangi birinin oluşu bu kriteri tek başına pozitif yapar Lupus Antikoagülan pozitifliği Yanlış pozitif sifiliz testi (RPR) Orta veya yüksek titrede antikardiolipin antikor düzeyi (IgA, IgG, or IgM) anti-B2-glikoprotein antikor pozitifliği (IgA, IgG, or IgM) |
| 5. | Düşük Kompleman |
| | Düşük C3 |
| | Düşük C4 |
| | Düşük CH50 |
| 6. | Direkt Coombs'testi pozitifliği / hemolitik anemi yokluğunda |

EK 3-CRP Yüksek ve Düşük Hasta Gruplarının Karşılaştırılması.

| | CRP düşük ≤0,8 n=52 (mg/dl) | CRP yüksek>0,8 n=27 (mg/dl) | P |
|--------------------|--|---|----------|
| Yaş | 46,3±14,3 | 50,6±13,1 | 0,2 |
| Cinsiyet (K/E)/ %K | 43/9 (%82,7) | 23/4 (%85,2) | 1 |
| DM (+/- %) | 4/48 (%7,7) | 1/26 (%3,7) | 0,656 |
| HT (+/- %) | 19/33 (%36,5) | 10/17 (%37,5) | 0,965 |
| HL (+/- %) | 7/45(%13,5) | 3/24 (%11,1) | 1 |
| Sigara (+/- %) | 17/35 (%32,7) | 9/18 (%33,3) | 0,954 |
| BKİ (s.s.) | 26,9±5,5 | 27,3±3,9 | 0,779 |
| SRAE µm (s.s.) | 147,8±12,5 | 148,3±11,4 | 0,852 |
| SRVE µm (s.s.) | 212,0±17,5 | 211±14,4 | 0,794 |
| AVO (s.s.) | 0,701±0,059 | 0,704±0,051 | 0,850 |
| SLE (+/- %) | 21/31 (%40,4) | 11/16 (%40,7) | 0,976 |
| RA (+/- %) | 31/21 (%59,6) | 16/11 (%59,3) | 0,976 |

BKİ=Beden Kitle İndeksi, DM=Diabetes Mellitus, HT=Hipertansiyon, HL=Hiperlipidemi, SRVE=Santral retinal ven eşdeğeri, SRAE=Santral Retinal Arter Eşdeğeri, CRP= C reaktif protein

EK 4-CRP Değerine Göre Gruplandırılan RA Hastalarının Özellikleri.

| | CRP<0,8 | CRP>0,8 | p |
|----------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Yaş | 51,2±11,9 | 53,7±12,1 | 0,507 |
| Cinsiyet (K/E)/ %K | 25/6 (%80,6) | 14/2 (%87,5) | 0,697 |
| DM (+/- %) | 4/27 (%12,9) | 0/16 (%0) | 0,284 |
| HT (+/- %) | 12/19 (%38,7) | 7/9 (%43,8) | 0,739 |
| HL (+/- %) | 6/25 (%19,4) | 3/13 (%18,8) | 1 |
| Sigara (+/- %) | 11/20 (%35,5) | 3/13 (%18,8) | 0,321 |
| BKİ (min-maks) | 27 (18,8-45) | 27,1 (19,5-35,8) | 0,797 |
| Hastalık süresi (ay) | 100 (0-360) | 98 (8-300) | 0,946 |
| SRAE µm | 147,5±13,2 | 148,2±8,1 | 0,848 |
| SRVE µm | 212,2±19,4 | 215,6±14,5 | 0,893 |
| AVO | 0,697±0,061 | 0,689±0,037 | 0,641 |

EK 5-Remisyon-Düşük Aktif Hastalığı Olanlarla Orta-Ciddi Aktif Hastalığı Olan Bireylerin Karşılaştırılması

| | Das28 ≤3,2 (n=22) | DAS28>3,2 (n=25) | p |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------|
| Yaş | 50,8 ±12,5 | 53,1±11,5 | 0,481 |
| Cinsiyet (K/E)/ %K | 16/6 (%72,7) | 23/2 (%92) | 0,123 |
| DM (+/- %) | 3/19 (%13,6) | 1/24 (%4) | 0,328 |
| HT (+/- %) | 9/13 (%40,9) | 10/15 (%40) | 0,949 |
| HL (+/- %) | 6/16 (%27,3) | 3/22 (%12) | 0,27 |
| Sigara (+/- %) | 7/15 (%31,8) | 7/18 (%28) | 0,775 |
| BKİ (s.s) | 26,5±3,7 | 29,1±5,7(m=1) | 0,08 |
| CRP mg/dl | 0,31(0,12-1,71) | 0,89 (0,28-4,17) | <0,001 |
| HAQ skoru | 0,075(0-0,8) | 0,9 (0-1,7) | <0,001 |
| Hastalık süresi (ay) | 98 (0-360) | 100 (8-300) | 0,915 |
| SRAE µm (s.s.) | 146±13,6 | 149,4±9,65 | 0,308 |
| SRVE µm (s.s.) | 214,4 (172,4-242,3) | 217,75 (160,8-247,2) | 0,045 |
| AVO (s.s.) | 0,705±0,05 | 0,68±0,05 | 0,186 |

*Haq skorunda 1. Grupta 6 hastanın 2. Grupta 8 hastanın verisi eksiktir.

EK 6-Remisyon-Düşük Aktif Hastalığı Olanlarla Ciddi Aktif Hastalığı Olan Bireylerin Karşılaştırılması.

| | Das28 ≤3,2 (n=22) | DAS28>5,1 (n=10) | p |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|------------------|
| Yaş | 50,8 ±12,5 | 53,1±12,5 | 0,636 |
| Cinsiyet (K/E)/ %K | 16/6 (%72,7) | 9/1 (%90) | 0,387 |
| DM (+/- %) | 3/19 (%13,6) | 0/10 (%0) | 0,534 |
| HT (+/- %) | 9/13 (%40,9) | 4/6 (%40) | 1 |
| HL (+/- %) | 6/16 (%27,3) | 1/9 (%10) | 0,387 |
| Sigara (+/- %) | 7/15 (%31,8) | 2/8 (%20) | 0,681 |
| BKİ (min-max) | 27,1 (18,8-32) | 25,9 (19,5-37,5) | 0,951 |
| CRP mg/dl | 0,31(0,12-1,71) | 1,57 (0,55-4,17) | <0,001 |
| HAQ skoru* | 0,075(0-0,8) | 0,8(0,2-1,7) | 0,001 |
| Hastalık süresi (ay) | 98 (0-360) | 95 (8-300) | 0,421 |
| SRAE µm (s.s.) | 145,9±13,6 | 152,7±6,9 | 0,146 |
| SRVE µm (s.s.) | 207,3±17,8 | 222,8±10,1 | 0,004 |
| AVO (s.s.) | 0,705±0,058 | 0,686±0,045 | 0,369 |

Haq Skorunda 1. grupta 6 ikinci grupta 5 data eksiktir.

EK 7-HAQ Skoruna Göre Gruplandırılan RA Hastalarının Özellikleri

| | HAQ<0,5 (n=15) | HAQ>0,5 (n=18) | p |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Yaş | 52,2±11,9 | 51,3±11,4 | 0,821 |
| Cinsiyet (K/E)/ %K | 8/7 (%53,3) | 18/0 (%100) | 0,002 |
| DM (+/- %) | 2/13 (%13,3) | 1/17 (%5,6) | 0,579 |
| HT (+/- %) | 4/11 (%26,7) | 7/11 (%38,9) | 0,458 |
| HL (+/- %) | 4/11 (%26,7) | 3/15 (%16,7) | 0,674 |
| Sigara (+/- %) | 5/10 (+33,3) | 4/14 (%22,2) | 0,697 |
| BKİ (min-maks) | 27,3 (18,8-32,1) | 27,1 (24,2-45) | 0,193 |
| hastalık süresi (ay) | 100(0-360) | 120 (24-300) | 0,538 |
| SRAE µm | 151,2±9,6 | 148,5±11,2 | 0,467 |
| SRVE µm | 216,8 (192,5-242,2) | 215,4 (172,4-246,4) | 0,828 |
| AVO | 0,703±0,066 | 0,692±0,048 | 0,586 |

EK 8- SDAİ Skorumla Sistemine Göre Remisyon-Düşük Aktif Hastaların, Orta-Ciddi Aktif Hastalarla Karşılaştırılması

| | SDAİ<11 Remisyon+DA | SDAİ>11 OA+CA | p |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------|
| Yaş | 50,9±12,2 | 53,2±11,7 | 0,506 |
| Cinsiyet (K/E)/ %K | 17/6 (%73,9) | 22/2 (%91,7) | 0,137 |
| DM (+/- %) | 3/20 (%13) | 1/23 (%4,2) | 0,348 |
| HT (+/- %) | 9/14 (%39,1) | 10/14 (%41,7) | 0,859 |
| HL (+/- %) | 6/17 (%26,1) | 3/21 (%12,5) | 0,286 |
| Sigara (+/- %) | 8/15 (%34,8) | 6/18 (%25) | 0,464 |
| BKİ (min-maks) | 27,3 (18,8-32) | 26,7 (19,5-45) | 0,253 |
| hastalık süresi (ay) | 96 (0-360) | 100 (8-300) | 0,848 |
| SRAE µm | 146,8±13,9 | 148,7±9,2 | 0,571 |
| SRVE µm | 216,2(172,4-247,2) | 217,7(160,8-246,5) | 0,131 |
| AVO | 0,704±0,057 | 0,685±0,050 | 0,235 |

DA=Düşük Aktif Hastalık, OA=Orta Aktif Hastalık, CA=Ciddi Aktif Hastalık

EK 9-CDAİ Skorum Sistemine Göre Remisyon-Düşük Aktif Hastaların, Orta-Ciddi Aktif Hastalarla Karşılaştırılması

| | CDAİ<10 Remisyon+DA | CDAİ>10 OA+CA | P |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------|
| Yaş | 51,1 ±12 | 53±11,9 | 0,586 |
| Cinsiyet (K/E)/ %K | 18/6 (%75) | 21/2 (%91,3) | 0,245 |
| DM (+/- %) | 3/21 (%12,5) | 1/22 (%4,3) | 0,609 |
| HT (+/- %) | 10/14 (%41,7) | 9/14 (%39,1) | 0,859 |
| HL (+/- %) | 6/18 (%25) | 3/20 (%13) | 0,461 |
| Sigara (+/- %) | 8/16 (%33,3) | 6/17 (%26,1) | 0,587 |
| BKİ (min-maks) | 27,2 (18,8-32) | 26,8(19,5-45) | 0,239 |
| hastalık süresi (ay) | 90 (0-360) | 100 (8-300) | 0,717 |
| SRAE µm | 147±13,6 | 148,6±9,4 | 0,655 |
| SRVE µm | 214,4 (172,4-247,2) | 217,8 (160,8-246,5) | 0,089 |
| AVO | 0,704±0,056 | 0,683±0,051 | 0,179 |

EK 10-İlaç Eklenmiş ve Kesilmiş Hastaların Karşılaştırılması

| | İlaç Eklenmiş Hastalar (İEH)N=16 | İlaç Kesilmiş Hastalar (İKH)N=6 | p |
|----------------------|---|--|--------------|
| Yaş (min-maks) | 54 (31-75) | 50,5 (24-62) | 0,284 |
| Cinsiyet %K | %87,5 | %100 | 1 |
| DM % | %6,3 | n/a | 1 |
| HT % | %31,3 | %83,3 | 0,056 |
| HL % | %12,5 | %33,3 | 0,292 |
| Sigara % | %18,8 | %83,3 | <u>0,011</u> |
| BKİ | 26,5 (19,5-37,5) | 29,4 (23-45) | 0,755 |
| SRAE µm | 147,2 (139-167,6) | 130,2 (120,8-160,1) | 0,018 |
| SRVE µm | 219 (200-246,5) | 196,4 (172,4-224,7) | 0,012 |
| DAS-28 | 5,44 (2,1-6,7) | 3,0 (1,8-4,4) | <u>0,002</u> |
| CDAİ | 23,2(10-38) | 6,5 (2-14) | <u>0,001</u> |
| SDAİ | 25,6(10,3-38,6) | 6,76 (3,06-14,6) | <u>0,001</u> |
| CRP | 1,17 (0,32-4,17) | 0,46 (0,22-1,06) | <u>0,018</u> |
| Sedimantasyon | 33,5 (2-67)) | 18,5 (3-29) | 0,105 |
| VAS Doktor | 50 (30-80) | 22,5 (10-40) | <u>0,002</u> |
| Hastalık Süresi (ay) | 85 (0-300) | 48 (18-230) | 0,854 |